

ANALIZA EKONOMICZNA

OZYMERTYNIB W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI T790M W GENIE EGFR PO NIEPOWODZENIU TERAPII INHIBITOREM KINAZY TYROZYNOWEJ EGFR

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 9 grudnia 2016

Analizę zmodyfikowano w ramach przeprowadzonej korekty danych. Wprowadzanie zmian zakończono 10 lutego 2017 roku.

Analizę uzupełniono 27 kwietnia 2017 roku w odpowiedzi na pismo znak OT.4351.7.2017.AZa.2.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AstraZeneca Pharma Poland

ul. Postępu 14
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	10
1. WPROWADZENIE	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	16
1.4. Komparatory	17
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	17
1.4.2. Cisplatyna	18
1.4.3. Karboplatyna	19
1.4.4. Gemcytabina	20
1.4.5. Paklitaksel	21
1.4.6. Pemetreksed	22
1.4.7. Winorelbina	22
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	23
2. METODYKA	25
2.1. Technika analityczna	25
2.2. Struktura modelu	26
2.3. Populacja docelowa	28
2.4. Porównywane interwencje	28
2.5. Perspektywa analizy	29
2.6. Horyzont czasowy analizy	29
2.7. Sposób finansowania	30
2.8. Efekty zdrowotne	32
2.9. Koszty	32
2.10. [REDAKOWANE]	33
2.11. Dyskontowanie	33
2.12. Korekta połowy cyklu	34
2.13. Próg opłacalności	34
2.14. Analiza wrażliwości	34
3. DANE ŹRÓDŁOWE	37
3.1. Charakterystyka populacji	37
3.2. Diagnostyka mutacji T790M	38

3.3. Efektywność interwencji	41
3.3.1. Przeżycie wolne od progresji	42
3.3.2. Przeżycie całkowite.....	45
3.3.3. Dane uwzględnione w analizie.....	55
3.4. Czas trwania terapii.....	57
3.5. Kolejna linia leczenia.....	58
3.6. Zdarzenia niepożądane.....	60
3.7. Użyteczności stanów zdrowia	62
3.7.1. Użyteczności oszacowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów	62
3.7.2. Użyteczności określone na podstawie przeglądu literatury	63
3.7.3. Dane uwzględnione w analizie.....	67
3.8. Koszty.....	70
3.8.1. Koszty leków	70
3.8.2. Koszty podania leków	78
3.8.3. Koszty monitorowania leczenia.....	79
3.8.4. Koszty kolejnej linii leczenia.....	81
3.8.5. Koszty po progresji choroby.....	83
3.8.6. Koszty opieki terminalnej	83
3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	84
3.8.8. Koszty badań genetycznych	87
4. WYNIKI	90
4.1. Wyniki zdrowotne	90
4.2. Wyniki ekonomiczne	90
■ ■	90
■ ■	91
4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	92
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	95
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości	95
5.2. Wyniki.....	97
5.3. Podsumowanie analizy wrażliwości	99
6. UZASADNIENIE CENY PREPARATU TAGRISSO®	100
6.1. Cel i zakres analizy	100
6.2. Lek stosowany we wskazaniu ultrazadkiem	104
6.3. Efektywność kliniczna i siła interwencji preparatu Tagrisso® w porównaniu z innymi opcjami postępowania terapeutycznego.....	105

6.3.1.	Wyniki porównania OZM vs P-CTH.....	105
6.3.2.	Dane uzupełniające dla OZM.....	113
6.3.3.	Przeżycie całkowite.....	113
6.3.4.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	120
6.3.5.	Wnioski	120
6.4.	Wielkość populacji docelowej dla Tagrisso® w Polsce	121
6.4.1.	Populacja docelowa	121
6.4.2.	Rozpowszechnienie Tagrisso® w populacji docelowej	124
6.5.	Ocena ryzyka projektu i niepewności oszacowań	124
6.5.1.	Liczebność populacji leczonej Tagrisso®	125
6.5.2.	Ocena efektywności preparatu Tagrisso®	125
6.5.3.	Podsumowanie	126
6.6.	Ocena innowacyjności terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej preparatu Tagrisso®.....	127
6.7.	Propozycja ceny leku	128
6.8.	129
6.9.	Ocena kosztu terapii jednostkowej	129
	131
	132
	132
6.11.	Koszty w przypadku uzyskania refundacji	134
	134
7.	WALIDACJA.....	136
7.1.	Walidacja wewnętrzna	136
7.2.	Walidacja konwergencji.....	136
7.3.	Walidacja zewnętrzna	136
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	139
9.	OGRANICZENIA.....	141
10.	DYSKUSJA	143
11.	BIBLIOGRAFIA	146
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	151
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	156
ANEKS A.	159
A.1.	Strategie wyszukiwania.....	159

A.1.1. Analizy ekonomiczne	159
A.1.2. Użyteczności.....	161
■ [Redacted]	164
Uzasadnienie wyboru źródła danych dot. OS dla P-CTH	166
■ [Redacted]	167
■ [Redacted]	168
■ [Redacted]	171
■ [Redacted]	172
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	178

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna
ctDNA	Wolne, krążące DNA nowotworowe (<i>circulating tumor DNA</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LDD	Limitowa dawka dobową
LYG	Lata życia (<i>Life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OZM	Ozymertynib
P-CTH	Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (<i>Platin-based chemotherapy</i>)
PAC	Paklitaksel
PBAC	Australijska agencja oceny technologii medycznych (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PMX	Pemetreksed
PS	Współczynnik wykorzystany w ramach porównania pośredniego krzywych (<i>Propensity score</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
■	■
RTH	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)

- SMC** Szkocka agencja oceny technologii medycznych
(*Scottish Medicine Consortium*)
- T790M** Mutacja T790M w genie EGFR
- WIN** Winorelbina

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ozymertynibu (Tagrisso®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii ozymertynibem (OZM) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI.

Ozymertynib porównano z chemioterapią opartą na platynie (P-CTH) obejmującą:

- pemetreksed + cisplatynę (PMX + CIS),
- winorelbinę + cisplatynę (WIN + CIS),
- gemcytabinę + cisplatynę (GEM + CIS),
- paklitaksel + karboplatynę (PAC + CRB).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model jest modelem Markowa umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 15-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu tygodniowego. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o zużyciu zasobów oraz zmodyfikowano model w celu uwzględnienia polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych interwencji, w tym:

- zaimplementowano dane dotyczące uwzględnionego komparatora,
- zmodyfikowano rozkład interwencji stosowanych w kolejnych liniach terapii.

Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących OZM z komparatorem, analizę ekonomiczną przeprowadzono zakładając, że efektywność P-CTH jest równa efektywności komparatora z badania randomizowanego AURA3, tj. schematu PMX + CIS/CRB – pemetreksed stosowany w skojarzeniu ze związkami platyny w terapii NDRP jest co najmniej równie skuteczny w odniesieniu do przeżycia całkowitego jak pozostałe schematy P-CTH. Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX + CIS/CRB a schematami CTH zawierającymi związki platyny odnośnie do przeżycia bez progresji choroby, a także odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie. Takie podejście jest konserwatywne w świetle danych z analizy problemu decyzyjnego, ponieważ jest wiele doniesień wskazujących na wyższość PMX + CIS/CRB na pozostałymi schematami P-CTH. Podobne podejście zastosowano w analizie dla OZM przedłożonej NICE [1], gdzie jako przedstawiciela dla komparatora P-CTH wybrano schemat PMX + CIS.

Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku oraz zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

[Redacted text block]

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie wyników badania AURA3 oraz dostępnych danych literaturowych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania ozymertynibu (w ramach programu lekowego) oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych w analizie interwencji (w ramach katalogu chemioterapii) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. W związku z tym wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) są jednakowe.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla OZM. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 130 002 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

Chorzy z NDRP leczeni obecnie refundowanymi EGFR-TKI po około roku leczenia doznają progresji choroby. Główną przyczyną wystąpienia progresji w trakcie leczenia EGFR-TKI jest pojawienie się oporności na leczenie, za którą w większości przypadków (50-60%) odpowiada mutacja T790M. Terapia lekiem Tagrisso® jest terapią celowaną, zaprojektowaną w celu zwalczenia konkretnego mechanizmu oporności (w postaci mutacji T790M) na dotychczas dostępne leczenie EGFR-TKI 1 i 2 generacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aktualnie u pacjentów z NDRP ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI 1 i 2 generacji stosuje się chemioterapię, która cechuje się niską skutecznością oraz istotnym wpływem na pogorszenie jakości życia. Leczenie z zastosowaniem OZM w porównaniu do chemioterapii, cechuje się zdecydowanie wyższą skutecznością, lepszą tolerancją leczenia a także wpływa na poprawę jakości życia pacjentów w zdefiniowanej populacji chorych. Również dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką aktywność przeciwnowotworową OZM. Ozymertynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie najskuteczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ozymertynibu (Tagrisso®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

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

Populacja

Pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI.

Interwencja

Ozymertynib (OZM) stosowany w zarejestrowanej dawce 80 mg/dobę.

Komparatory

Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (*platin-based chemotherapy*; P-CTH).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LYG),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, zł/QALY),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, zł/QALY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca klasyfikowany kodem C34 według ICD–10, jest jednym z dwóch (obok drobnokomórkowego raka płuc) głównych typów histologicznych raka płuca mającego charakter nowotworu złośliwego. NDRP stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuca oraz cechuje się małą podatnością na standardowe leczenie chemioterapeutyczne. Wyróżnia się cztery podtypy NDRP z uwagi na ich znaczące różnice histologiczne:

- rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*), stanowiący 30% wszystkich przypadków pierwotnych nowotworów płuca,
- gruczolakorak (*adenocarcinoma*), stanowiący 40% wszystkich przypadków pierwotnych nowotworów płuca,
- rak wielkokomórkowy (*large cell carcinoma*), stanowiący 10% wszystkich przypadków pierwotnych nowotworów płuca,
- nieokreślony NDRP (NOS, *not otherwise specified*), stanowiący 5% wszystkich przypadków raka płuca. [3]

Rak płuc jest zaliczany do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Czynnikiem rokowniczym mającym największe znaczenie u pacjentów z rakiem płuca jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku zaawansowanych stadiów choroby najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: stan sprawności oraz ubytek masy ciała. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (stadium zaawansowania IIIB oraz IV) jest niekorzystne, czego dowodem jest niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący tylko 3%. Dla pacjentów z uogólnionym stadium raka płuca (stadium zaawansowania IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, natomiast przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezmiernie rzadkie. Z kolei 1-roczone przeżycie pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania wynosi 16%. [3]

Mutacje w genie EGFR raportuje się istotnie częściej wśród pacjentów niepalących bądź tych, którzy zaprzestali palenia tytoniu oraz wśród chorych na gruczolakoraka, czyli drugiego co do częstości występowania, podtypu histologicznego NDRP. Występowanie mutacji T790M w genie EGFR, polegającej na zastąpieniu treoniny metioniną w kodonie 790 eksonu 20 genu EGFR komórek raka powoduje nabytą oporność pacjentów na leczenie EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib lub afatynib) na skutek wystąpieniem wady przestrzennej w miejscu wiązania tych leków, co uniemożliwia ich działanie i przyczynia się do nabycia wtórnej oporności na EGFR-TKI [3]

Wybór metody leczenia NDRP uzależniony jest od stopnia zaawansowania nowotworu, obecności przerzutów odległych, wieku oraz płci, stanu sprawności pacjenta, a także uwarunkowań genetycznych nowotworu, tym występowania mutacji. Wyróżnia się następujące opcje leczenia zaawansowanego NDRP:

- standardowa chemioterapia (CTH),
- immunoterapia i leki celowane. [3]

CTH stanowi metodę leczenia pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB, w ramach którego nie jest możliwe zastosowanie radioterapii, jak również pacjentów chorych na uogólnionego NDRP (stopień zaawansowania IV). Z uwagi na wysoką toksyczność CTH może być stosowana tylko u pacjentów z zaawansowanym NDRP z dobrym stanem sprawności, prawidłową masą ciała oraz brakiem chorób towarzyszących. W ramach CTH I linii stosowane są obecnie głównie schematy oparte o związki platyny (P-CTH) skojarzone z lekami III generacji (paklitakselem, gemcytabiną, winorelbina lub docetakselem, a także pemetreksedem), ponieważ ich skuteczność jest znacząco większa od monochemioterapii. Co

istotne, stosowana chemioterapia wiąże się z koniecznością częstych wizyt w szpitalu lub ambulatorium (podanie dożylnych leków), stosowanie pochodnych platyny związane jest z dużym ryzykiem występowania obniżających jakość życia i powodujących niechęć do leczenia nudności, wymiotów, a z kolei stosowanie pemetreksedu związane jest z koniecznością premedykacji witaminą B12 oraz kwasem foliowym. Wszystko to wpływa na znaczny stopień uciążliwości chemioterapii. [3]

W ostatnich latach wykazano skuteczność niwolumabu oraz pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP. Leki te są przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi receptor programowanej śmierci PD-1, będącego negatywnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej. Żaden z wymienionych leków nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu NDRP. Co istotne, leki te nie są opcją terapeutyczną w przypadku obecności mutacji EGFR, ponieważ nie są zalecane dla chorych z tą mutacją, a co więcej ich skuteczność w przypadku obecności mutacji jest podobna do standardowo stosowanej chemioterapii. [3]

Postępowaniem z wyboru dla chorych mających zaburzenia w genach EGFR lub ALK jest terapia ukierunkowana molekularnie. U pacjentów z aktywną mutacją EGFR, zarówno w pierwszej jak i w następnych liniach terapii, stosuje się leki z grupy EGFR-TKI I generacji (gefitynib, erlotynib) oraz II generacji (afatynib), natomiast u pacjentów z rearanżacją genu ALK zalecane są inhibitory kinazy ALK (kryzotynib). Wszystkie wyżej wymienione leki z grupy EGFR-TKI oraz kryzotynib są obecnie refundowane w Polsce. [3]

Wtórne występowanie mutacji T790M w genie EGFR pacjentów z NDRP jest przyczyną oporności na leczenie EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib i afatynib). W tej grupie chorych zalecaną opcją terapeutyczną są EGFR-TKI III generacji, których jedynym przedstawicielem dopuszczonym do obrotu przez EMA jest ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®). Ozymertynib jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFR) lub mutacją T790M warunkującą oporność na TKI. Ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych NDRP z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M (pozorne IC50s od 6 nM do 54 nM wobec ufosforylowanego EGFR). Oddziaływanie to skutkuje zahamowaniem wzrostu komórek nowotworowych. Innymi EGFR-TKI III generacji obecnie dostępnymi na świecie jedynie w ramach badań klinicznych są takie związki jak: ASP8273, EGF816 i PF-06747775. Nie wszystkie aktualnie badane substancje okazały się być skuteczne i bezpieczne, np. dla rociletynibu badania kliniczne zostały zamknięte w maju 2016 roku, a wniosek o rejestrację w Unii Europejskiej wycofany, natomiast prawa do leku olmutynib zostały zwrócone przez Boehringer Ingelheim firmie Hanmi Pharmaceutical, gdyż firma Boehringer Ingelheim uznała, że w oparciu o dostępne dane dla efektywności olmutynibu nie będzie inicjować nowych badań klinicznych dla tej substancji. [3]

Co istotne, ozymertynib jest najszybciej zarejestrowanym lekiem w historii – od momentu podania pierwszej dawki pacjentowi w ramach badania klinicznego minęły niecałe 3 lata. FDA nadała terapii

status przełomowej, a przyspieszonej oceny leku dokonała także EMA. Zgodnie z warunkami rejestracji EMA, skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu zostało potwierdzone w badaniu RCT III fazy AURA3 opublikowanym w grudniu 2016 r. [3]

1.3. Interwencja oceniana

Ozymertynib należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE35). [3]

Wskazania do stosowania obejmują dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR. [3]

Zalecana dawka leku wynosi 80 mg ozymertynibu przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki. [3]

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę. [3]

Produkt leczniczy Tagrisso® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego dnia 2 lutego 2014 roku. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego. Zgodnie z warunkami rejestracji EMA, skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu zostało potwierdzone w badaniu RCT III fazy AURA3 opublikowanym w grudniu 2016 r. [3]

Produkt leczniczy Tagrisso® z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb leczenia pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został zarejestrowany w UE i w USA w rekordowo krótkim czasie – jest to lek zarejestrowany najszybciej w historii, gdzie od momentu pierwszego podania pacjentowi w ramach badania klinicznego do momentu rejestracji leku minęły niecałe trzy lata. Co więcej, Tagrisso® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym przez EMA w ramach procedury przyspieszonej. Ponadto produkt leczniczy Tagrisso® uzyskał nadany przez FDA status leku sierocego, terapii przełomowej a także był oceniany w ramach procedury przyspieszonej i priorytetowej. Ozymertynib w krótkim czasie stał się uznanym standardem leczenia u pacjentów, u których po I linii leczenia EGFR-TKI potwierdzono mutację T790M w genie EGFR – jest zalecany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej wydane w 2016 roku przez ESMO, NCCN, CCO i NICE. [3]

[3]

Produkt leczniczy Tagrisso® nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku [4].

1.4. Komparatory

Komparatorem w niniejszej analizie jest chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (P-CTH). W ramach P-CTH uwzględniono następujące schematy:

- pemetreksed + cisplatyna (PMX + CIS),
- winorelbina + cisplatyna (WIN + CIS),
- gemcytabina + cisplatyna (GEM + CIS),
- paklitaksel + karboplatyna (PAC + CRB).

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Chorzy z ze stwierdzoną mutacją EGFR otrzymują w I linii leczenia jeden z trzech inhibitorów EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib). U większości z nich rozwija się oporność na tego rodzaju lek spowodowany obecnością mutacji T790M. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają, by chorych z nabytą opornością na EGFR-TKI spowodowaną obecnością mutacji T790M w genie EGFR leczyć ozymertynibem (ESMO 2016, NCCN 2016, NICE 2016). [3]

Ze względu na powstałą oporność pacjenci nie mogą być leczeni innym EGFR-TKI, a zalecenia praktyki klinicznej wskazują, by w przypadku braku możliwości leczenia ozymertynibem stosować standardową chemioterapię lub leki biologiczne. W przypadku niepowodzenia terapii EGFR-TKI rekomendowana chemioterapia standardowa obejmuje takie same schematy dwulekowe, które są zalecane u chorych z NDRP w I linii leczenia bez obecności mutacji EGFR, zawierające związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z m.in. pemetreksedem lub gemcytabiną. [3]

Komparatorem dla ozymertynibu powinna być przede wszystkim terapia aktualnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce, która zostanie zastąpiona w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji ozymertynibu. Obecnie żaden z leków biologicznych (pembrolizumab, niwolumab, bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, necytumumab, nintedanib) zalecanych w terapii NDRP (za wyjątkiem inhibitorów EGFR) nie jest w Polsce refundowany w leczeniu zaawansowanego NDRP, przez co nie stanowią one komparatorów dla ozymertynibu. Co więcej, immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab) nie są zalecane w ramach wytycznych praktyki klinicznej dla chorych, u których zostanie stwierdzona obecność mutacji EGFR. [3]

Jako komparator wskazano natomiast chemioterapię dwulekową zawierającą związki platyny, ze względu na fakt, że:

- jest zalecana w ramach rekomendacji praktyki klinicznej u chorych po niepowodzeniu EGFR-TKI podanych w ramach I linii leczenia w przypadku braku dostępu do ozymertynibu u chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, lub w przypadku nieznanego/negatywnego statusu mutacji T790M w genie EGFR,
- jest finansowana w Polsce ze środków publicznych,
- jest aktualnie stosowana w Polsce w populacji docelowej, na co wskazują opinie uzyskane od Ekspertów praktyki klinicznej W związku z powyższym, niniejsza analiza ekonomiczna obejmuje porównanie ozymertynibu z P-CTH. Przeprowadzenie porównania bezpośredniego ocenianych interwencji jest możliwe w oparciu o jedno badanie randomizowane AURA3, w ramach którego dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu oraz chemioterapii zawierającej związku platyny w skojarzeniu z pemetreksedem. [3]

Schematem aktualnie refundowanym w Polsce jest połączenie cisplatyny oraz pemetreksedu ujęte w programie lekowym B.6. Należy zwrócić uwagę, że zapisy programu lekowego odnośnie do możliwości zastosowania terapii złożonej z pemetreksedu i związku platyny po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI są niejednoznaczne. W programie lekowym B.6. zastosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną zostało ograniczone do I linii leczenia, przy czym informacja ta została podana wyłącznie w nagłówku (tytule) odpowiedniej sekcji, podczas gdy w kryteriach kwalifikacji nie sprecyzowano kwestii wcześniejszego leczenia. Wobec powyższej niejasności określenie „I linia” można interpretować na dwa sposoby – albo jako I linię leczenia dowolną terapią, albo jako I linię chemioterapii. W tym drugim przypadku zasadnym byłoby stosowanie schematu PMX + CIS/CBR po nieskuteczności EGFR-TKI. W związku ze wspomnianą niejednoznacznością prawdopodobnie część chorych otrzymuje w ramach terapii II linii po niepowodzeniu EGFR-TKI inne schematy leczenia (np. związek platyny skojarzony z gemcytabiną, winorelbiną lub paklitakselem) zamiast związku platyny skojarzonego z pemetreksedem. **Na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych można wnioskować, że schemat zawierający pemetreksed i związki platyny jest przynajmniej tak samo skuteczny jak inne schematy P-CTH stosowane w terapii NDRP (związki platyny w skojarzeniu z gemcytabiną/winorelbiną/paklitakselem/docetakselem), przez co porównanie ozymertynibu z PMX + CIS/CRB można traktować jako reprezentatywne dla całej grupy P-CTH, a przyjęte uproszczenie ma charakter konserwatywny, ponieważ jest wiele doniesień wskazujących na wyższość PMX + CIS/CRB na pozostałymi schematami P-CTH.**

1.4.2. Cisplatyna

Cisplatyna należy do grupy innych leków przeciwnowotworowych, związków platyny (kod ATC: L01XA01). [3]

Wskazania do stosowania dla cisplatyny obejmują:

- leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,
- leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,

- leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- leczenie zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi,
- leczenie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP,
- leczenie zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- leczenie raka szyjki macicy (w skojarzeniu z CTH/RTH). [3]

Cisplatylna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [3]

Dawka cisplatylny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego, czy cisplatylna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych, jak i dzieci. [3]

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tygodni. [3]

Jeżeli cisplatylna stosowana jest w CTH skojarzonej, dawka cisplatylny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. [3]

Cisplatylna (produkt leczniczy Cisplatin Teva) otrzymała 30 lipca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 21 grudnia 2010 roku. [3]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku, cisplatylna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11. [4]

1.4.3. Karboplatyna

Karboplatyna należy do grupy leków przeciwnowotworowych, związków platyny (kod ATC: L01XA02).

Wskazania do stosowania dla karboplatyny obejmują:

- leczenie zaawansowanego raka jajnika:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatinę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
- leczenie drobnokomórkowego raka płuca. [3]

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi. [3]

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 3 lutego oraz 21 listopada 2005 roku. [3]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6. [4]

1.4.4. Gemcytabina

Gemcytabina należy do grupy leków przeciwnowotworowych, analogów pirymidyny (kod ATC: L01BC05). [3]

Wskazania do stosowania dla gemcytabiny obejmują:

- leczenie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (w skojarzeniu z cisplatyną),
- leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami,
- leczenie I rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii,
- leczenie pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowego zaawansowania lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu (w skojarzeniu z karboplatyną),
- leczenie pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii (w skojarzeniu z paklitakselem). [3]

W terapii skojarzonej z cisplatyną zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² powierzchni ciała (p.c.) we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m² p.c. podawano raz na 3 tygodnie. [3]

Gemcytabina (produkt leczniczy Gemcit) otrzymał 1 kwietnia 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. [3]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku, gemcytabina (produkty lecznicze Gemcit, Gemcitabinum

Accord, Gempol, Gemcitabine Actavis) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.28. [4]

1.4.5. Paklitaksel

Paklitaksel należy do grupy alkaloidów roślinnych i innych produktów naturalnych, taksonoidów (kod ATC: L01CD01). [3]

Wskazania do stosowania dla paklitakselu obejmują:

- leczenie raka jajnika
- leczenie raka piersi, w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, u chorych po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem.
- początkowe leczenie miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane.
- leczenie raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną (monoterapia).
- leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z cisplatyną) u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.
- leczenie mięsaka Kaposi'ego u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) [3]

Leczenie zaawansowanych postaci NDRP: zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² p.c. podawana w ciągu 3 godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² p.c., z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia. [3]

Paklitaksel (produkt leczniczy Paclitaxel Hospira) otrzymał 31 marca 2005 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 17 października 2011 roku. [3]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku, paklitaksel (produkty Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel) jest dostępny bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.47. [4]

1.4.6. Pemetreksed

Pemetreksed należy do grupy leków przeciwnowotworowych, antymetabolitów, analogów kwasu foliowego (kod ATC: L01BA04). [3]

Wskazania do stosowania dla pemetreksedu obejmują:

- leczenie nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u pacjentów nieleczonych wcześniej CTH.
- leczenie NDRP::
 - w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa,
 - w monoterapii do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu CTH opartej na pochodnych platyny,
 - w monoterapii do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [3]

W przypadku terapii NDRP zalecana dawka pemetreksedu w terapii skojarzonej z cisplatyną wynosi 500 mg/m² p.c. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² p.c. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [3]

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku. [3]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku, pemetreksed (produkty lecznicze Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetreksed Accord, Pemetreksed Alvogen, Pemetreksed Sandoz) jest dostępny bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49, jak również w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD–10 C34)”. [4]

1.4.7. Winorelbina

Winorelbina należy do grupy leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących (alkaloidów *Vinca*, kod ATC: L01CA04). [3]

Wskazania do stosowania dla winorelbiny obejmują:

- leczenie NDRP (III lub IV stadium),
 - leczenie przerzutowego raka piersi (stadium IV), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna lub nie może być zastosowana.
- [3]

W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m² p.c. podawaną raz na tydzień. W chemioterapii wielolekowej schemat leczenia zależy od protokołu chemioterapii. Winorelbina może być stosowana w zwykłej dawce (25-30 mg/m² p.c.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co 3 tygodnie w 1. i 5. dniu lub w 1. i 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii. [3]

Winorelbina (produkt leczniczy Navelbine) otrzymał 17 lipca 2002 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 27 czerwca 2006 roku. [3]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku, winorelbina (produkty lecznicze Navelbine, Naverile, Neocitec) jest dostępna bezpłatnie w ramach chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.63. [4]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której odnaleziono badanie randomizowane (AURA3), w którym porównano OZM ze schematem PMX + CIS/CRB.

Jednocześnie w ramach analizy problemu decyzyjnego [3] wykazano, że na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można wnioskować, że pemetreksed w skojarzeniu ze związkami platyny w terapii NDRP w odniesieniu do przeżycia całkowitego jest co najmniej również skuteczny jak pozostałe schematy P-CTH. W większości porównań różnice nie były znamienne statystycznie, natomiast w wybranych subpopulacjach oraz względem niektórych leków wykazano znamienne statystycznie przewagę PMX. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX + CIS/CRB a schematami CTH zawierającymi związki platyny i DOC, PAC, GEM lub WIN odnośnie do przeżycia bez progresji choroby, a także odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Należy dodać, że przeprowadzone przeglądy systematyczne obejmują I linię leczenia chorych z NDRP. Nie odnaleziono przeglądów dla P-CTH analizowanych w ≥II linii leczenia NDRP, co jest spowodowane faktem, że P-CTH jest standardem postępowania u nowozdiagnozowanych chorych bez mutacji EGFR. Jednakże, uznano za zasadne wnioskowanie w oparciu o przeglądy dla I linii leczenia NDRP, ponieważ chorych po niepowodzeniu terapii celowanej EGFR-TKI można traktować jako pacjentów uprzednio nieleczonych chemioterapią z powodu NDRP, którzy dopiero otrzymują chemioterapię I linii. [3] Ponadto, w badaniu IMPRESS [5, 6] wykazano, że skuteczność chemioterapii jest niska w II linii leczenia NDRP niezależnie od statusu mutacji T790M.

W konsekwencji można przyjąć, że efektywność komparatora uwzględnionego w niniejszej analizie jest nie wyższa niż efektywność schematu PMX + CIS/CRB. W związku z tym obliczenia dla komparatora w analizie ekonomicznej przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące efektywności schematu PMX + CIS/CRB zaczerpnięte z badania randomizowanego AURA3. Zgodnie z przytoczonymi powyżej wynikami analizy skuteczności schematów P-CTH w leczeniu NDRP przyjęte w analizie podejście jest konserwatywne. Podobne podejście zastosowano w analizie dla OZM przedłożonej NICE [1], gdzie jako przedstawiciela dla komparatora P-CTH wybrano schemat PMX + CIS.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. pośrednio potwierdzonej wyższej skuteczności OZM w porównaniu z P-CTH, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż CUA nie ma miejsca. W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie kliniczne AURA3 pozwalające na wykazanie wyższości OZM nad obecnie refundowanym schematem PMX + CIS/CRB. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7], nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [8].

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwi przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [7], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy

której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.13).

2.2. Struktura modelu

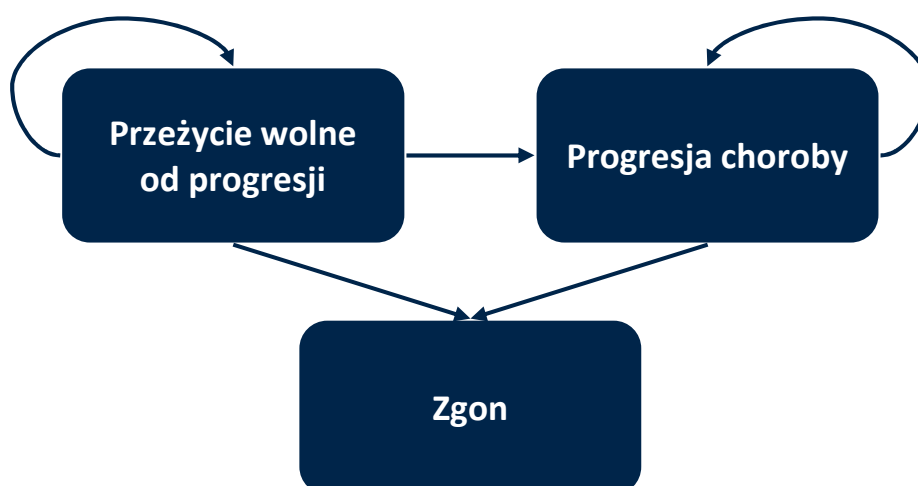
Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu dostarczonym przez Zamawiającego, który opracowany został przez firmę *Parexel* [9]. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację danych odpowiednich dla warunków polskich. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model skonstruowano jako kohortowy model Markowa zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel. Dodatkowo, w celu przeprowadzenia symulacji Monte-Carlo w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA), wykorzystano język VBA.

Przeprowadzona analiza została wykonana w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Struktura wykonanego modelu stanowi standardowy schemat w przypadku interwencji onkologicznych. Model składa się z trzech stanów zdrowia:

- przeżycie wolne od progresji,
- progresja choroby,
- zgon.

Rysunek 1.
Schemat modelu



W modelu opartym na analizie przeżycia czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia modelowanej kohorty pacjentów jest szacowany poprzez ekstrapolację krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS, *Progression Free Survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *Overall Survival*)

raportowanych w badaniach klinicznych na horyzont czasowy analizy. Na podstawie tych krzywych w każdym punkcie czasowym symulacji określono:

- odsetek pacjentów żyjących (odsetek z krzywej OS),
- odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby (1 – odsetek z krzywej PFS),
- odsetek zgonów (1 – odsetek z krzywej OS),
- odsetek pacjentów żyjących, u których wystąpiła progresja choroby (odsetek z krzywej OS – odsetek z krzywej PFS).

W ramach modelu założono, że stany zdrowia (bez progresji, progresja choroby, zgon) prezentowanego modelu ekonomicznego reprezentują kluczową sekwencję zdarzeń, jakich pacjenci z NDRP mogą doświadczyć podczas leczenia. Przyjęto, że ww. zdarzenia są postępujące, wzajemnie się wykluczają i są nieodwracalne (pacjent, który doświadczył progresji choroby i został przypisany do stanu „progresja choroby” modelu ekonomicznego, nie może mieć remisji choroby do stanu sprzed progresji i powrócić w modelu do stanu „przeżycie wolne od progresji”). Założenie to jest zgodne z definicją PFS i OS z badań klinicznych oraz koncepcją wykorzystywaną w analizach ekonomicznych dotyczących technologii stosowanych w ramach leczenia onkologicznego.

Zalety proponowanej struktury modelu:

- modele oparte na analizie przeżycia są powszechnie stosowane w ramach analiz kosztów-użyteczności dla technologii stosowanych w leczeniu onkologicznym i są zatwierdzone przez liczne agencje oceny technologii medycznych, takie jak: NICE, SMC i PBAC,
- model nie wymaga dokładnie sprecyzowanych prawdopodobieństw przejścia między stanami, w zamian opierając się na danych dotyczących PFS oraz OS w każdym punkcie czasowym analizy; PFS i OS stanowią wymagane punkty końcowe w badaniach klinicznych, niezbędne do uzyskania rejestracji, w związku z czym są powszechnie raportowane w badaniach klinicznych.

Ograniczenia proponowanej struktury modelu wynikające z ograniczeń danych:

- główne ograniczenie niniejszej analizy wynika z faktu, iż dane dotyczące PFS i OS pochodzą z programu badań klinicznych AURA, którego celem jest określenie skuteczności i bezpieczeństwa OZM; badania te nie zostały jeszcze zakończone,
- dane dotyczące PFS i OS mogą być obciążone błędem, jeśli pacjenci objęci badaniem klinicznym mieli możliwość zmiany leczenia w czasie trwania badania; taka sytuacja generuje konieczność wykorzystania standaryzowanych metod w celu wyeliminowania wpływu zmiany leczenia na uzyskane dane,
- należy wspomnieć, że modelowanie w oparciu o analizę przeżycia opiera się na długoterminowych danych; w związku z czym konieczne jest ekstrapolowanie danych PFS i OS poza horyzont czasowy badań klinicznych, co jest powszechnie stosowanym standardem parametrycznego dopasowania modelu; ekstrapolowane dane mogą być walidowane w oparciu o opublikowane dane epidemiologiczne.

Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie. Koszty oraz efektywność analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej użyteczności.

2.3. Populacja docelowa

Zgodnie z projektem programu lekowego populację docelową dla OZM stanowią pacjenci z zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB oraz IV) NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: „Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) jest przeznaczony do stosowania w „leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR” Populacja docelowa została zawężona do pacjentów po nieskuteczności EGFR-TKI, zgodnie z kryteriami włączenia do badania randomizowanego AURA3, w którym uczestniczyli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z obecnością mutacji w genie EGFR, która w I linii terapii systemowej leczona była jednym z inhibitorów kinazy tyrozynowej dla EGFR – afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, a u której wystąpiła oporność na tę terapię spowodowana pojawieniem się mutacji T790M. [3]

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do projektowanego programu lekowego przedstawiono w rozdz. 2.7.

2.4. Porównywane interwencje

OZM porównano z chemioterapią dwulekową zawierającą związki platyny (*platin-based chemotherapy*; P-CTH) obejmującą następujące schematy:

- pemetreksed + cisplatynę (PMX + CIS)
- winorelbinę + cisplatynę (WIN + CIS)
- gemcytabinę + cisplatynę (GEM + CIS)
- paklitaksel + karboplatynę (PAC + CRB)

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie projektu programu lekowego dla OZM oraz badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. Częstości stosowania poszczególnych schematów uwzględnionych w analizie w ramach P-CTH określono na podstawie danych literaturowych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.8.1.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [3].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Ze względu na zakładany sposób finansowania OZM (w ramach programu lekowego) oraz obowiązujący sposób finansowania pozostałych uwzględnionych w analizie interwencji (w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedynym potencjalnym kosztem różniącym są koszty premedykacji w przypadku terapii schematami PMX + CIS (kwas foliowy, witamina B12 i deksametazon) oraz PAC + CRB (deksametazon). W analizie zastosowano jednak podejście konserwatywne i nie uwzględniono kosztów deksametazonu. Nie uwzględniono również kosztów premedykacji z zastosowaniem witaminy B12 oraz kwasu foliowego w terapii PMX + CIS. Zarówno witamina B12, jak i kwas foliowy nie są refundowane w tym wskazaniu.

W związku z tym wyniki analizy uzyskane ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) są takie same jak zaprezentowane wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [10]. W modelu horyzont dożywotni został utożsamiony z horyzontem 15-letnim.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych założenie dot. horyzontu czasowego powinno zostać przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Jednocześnie należy wyraźnie podkreślić ograniczenia tak przeprowadzonej analizy.

W badaniu AURA3 wykazano, że OZM cechuje się znacznie wyższą skutecznością od P-CTH w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR 0,30 [0,23; 0,41]; mediana 11,0 vs 4,2 mies. w ocenie niezależnej komisji) oraz uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (71% vs 31%).

W badaniu AURA3 możliwa była zmiana zastosowanego leczenia (*cross-over*) w momencie wystąpienia progresji choroby. Podejście takie jest cechą wspólną większości badań klinicznych opracowanych dla nowoczesnych leków stosowanych w onkologii (w tym leków EGFR-TKI). W badaniu AURA3 60% pacjentów po niepowodzeniu terapii P-CTH przeszło na leczenie OZM. Chorzy z grupy P-CTH po rozpoczęciu leczenia OZM odnosili korzyści z zastosowanej terapii. W związku z tym uwzględnienie danych z badania AURA3 dot. przeżycia całkowitego prowadziłoby do nieuzasadnionego zawyżenia przeżycia pacjentów leczonych P-CTH. Z uwagi na wpływ zjawiska *cross-over* analizy wpływu OZM na

OS dokonano na podstawie analizy porównawczej opartej na badaniach AURAext, AURA2 oraz IMPRESS (por. rozdz. 3.3.2). Wyniki tej analizy wskazują, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych P-CTH (14 miesięcy) jest wyraźnie niższa niż estymowana mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych OZM (35 miesięcy, patrz rozdz. 3.3.2).

W świetle wyników klinicznych uzyskanych dla OZM w porównaniu z P-CTH można spodziewać się, że w przypadku ograniczenia populacji do pacjentów, u których wystąpiła oporność na terapię EGFR TKI spowodowana mutacją T790M (populacja zgodna z populacją docelową niniejszej analizy), zastosowanie terapii celowanej OZM spowoduje znaczące wydłużenie przeżycia pacjentów względem obecnej praktyki z wykorzystaniem P-CTH, podobnie jak miało to miejsce w przypadku obecnie dostępnych EGFR-TKI, gdzie w badaniach obserwacyjnych realnej praktyki klinicznej [11, 12] wykazano, że wpływ na PFS (wykazany wcześniej w badaniach rejestracyjnych) przekłada się na 5 letnie przeżycie na poziomie około 20% i jest istotnie dłuższe niż obserwowane w przypadku leczenia konwencjonalnego (por. rozdz. 7.3). Ponadto opublikowane badania [13, 14] wskazują, że u części pacjentów terapia z zastosowaniem EGFR-TKI pozwala na uzyskanie nawet 10-letniego przeżycia, przy czym część pacjentów stosuje terapię tymi lekami przez okres dłuższy niż 10 lat. W sytuacji braku dostępu do terapii celowanej u pacjentów z populacji docelowej w kolejnych liniach leczenia obecnie stosowana jest nieskuteczna terapia, związana z niskim przeżyciem całkowitym. W konsekwencji, dożywni horyzont czasowy jest jedynym właściwym do uwzględnienia pełnego spektrum efektów i kosztów związanych z terapią pacjentów z populacji docelowej analizy.

Dożywni horyzont czasowy jest również rekomendowany w ramach wytycznych HTA z innych państw, takich jak: Wielka Brytania (NICE) [15] czy Kanada (pCODR) [16], a także w zaleceniach ISPOR-SMDM [17]. Ponadto w analizie ekonomicznej dla OZM przedłożonej NICE [1] również uwzględniono dożywni horyzont czasowy. Założenie to zostało zaakceptowane przez brytyjską agencję HTA.

W świetle powyższych spostrzeżeń należy stwierdzić, że jedynie dożywni horyzont czasowy jest właściwy do wiarygodnego przeprowadzenia analizy opłacalności zastosowania OZM w leczeniu NDRP.

W ramach analizy wrażliwości obliczenia w modelu przeprowadzono przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego równego 5 lat (po 5 latach leczenia OZM nadal żyło około 25% pacjentów z wyjściowej kohorty, patrz rozdz. 3.3.2). Analiza ta została przeprowadzona jedynie w celu spełnienia zaleceń zawartych w wytycznych oceny technologii medycznych, a jej wyniki należy uznać za nieodzwierciedlające całego spektrum efektów i kosztów terapii ocenianymi interwencjami.

2.7. Sposób finansowania

Wnioskowany sposób finansowania OZM to refundacja w ramach programu lekowego. Zgodnie z projektem programu lekowego [18] kryteria włączenia obejmują:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego typu (ang. not otherwise specified, NOS) z obecną mutacją aktywującą w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego lub w stadium rozsiewu;
2. chorzy, u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR - TKI EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib) w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP;
3. chorzy z obecnością mutacji T790M w genie kodującym receptor EGFR;
4. nieobecność cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz brak objawów neurologicznych i brak konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
5. możliwość oceny zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST;
6. wiek powyżej 18 roku życia;
7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiażdżowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: *torsade de pointes*, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń serca);
9. potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego:
 - a. liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - b. liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
 - c. stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl;
10. potwierdzenie prawidłowej czynności nerek:
 - a. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub
 - b. klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min;
11. potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:
 - a. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy u chorych z przerzutami do wątroby;
 - b. aktywność transaminaz nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami do wątroby;
12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Stosowanie ozymertynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- przed leczeniem – nie wcześniej niż 1 miesiąc przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- w czasie leczenia – co 3 miesiące.

Oceny zmian nowotworowych dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

1. progresja choroby wg kryteriów RECIST – powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym (z wyjątkiem nowych pojedynczych zmian w OUN, które powinny być poddane leczeniu miejscowemu - leczenie chirurgiczne lub radioterapia);
2. pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
3. toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia wg kryteriów CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*);
4. nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia wg kryteriów CTC AE;
5. nadwrażliwość na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;
6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 wg kryteriów WHO lub ECOG;
7. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
8. wycofanie zgody pacjenta na udział w programie.

2.8. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- jakość życia,
- występowanie działań niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.3.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w modelu przedstawiono w rozdz. 3.7.

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,

- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.11. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym w modelu uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [10] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7], w scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych,.

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

2.12. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami w modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień, a zatem jest względnie krótka, mimo to uwzględniono korektę połowy cyklu celem uzyskania bardziej rzeczywistych wyników.

2.13. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność 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 (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł [19].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.14. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na

wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) i współczynnik kosztów-użyteczności (CUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów krzywych OS i PFS wykorzystano rozkład normalny z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky'ego w celu uwzględnienia korelacji między parametrami poszczególnych krzywych;
- dla odsetków przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. stosowane schematy leczenia), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, natomiast dla spadków użyteczności rozkład log-normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- efektywności terapii,
- użyteczności,
- kosztów P-CTH,
- kosztów diagnostyki mutacji T790M,
- stosowania kolejnej linii leczenia,
- czasu trwania chemioterapii w monoterapii,
- sposobu naliczania kosztów OZM,
- powierzchni ciała,
- horyzontu czasowego.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W wariancie podstawowym analizy, populację określono na podstawie charakterystyki pacjentów objętych jedynym badaniem randomizowanym uwzględnionym w analizie klinicznej [20] – AURA3 [2].

W modelu, oprócz wieku i płci, uwzględniono następujące parametry charakteryzujące pacjentów z populacji docelowej:

- masa ciała,
- wzrost,
- powierzchnia ciała (BSA, *Body Surface Area*) – obliczona na podstawie masy ciała i wzrostu.

Parametry dot. masy ciała i wzrostu oraz wynikająca z nich średnia powierzchnia ciała pacjentów z populacji docelowej wykorzystane zostały do określenia dawkowania leków P-CTH. Charakterystyki pacjentów uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość średnia	Źródło
Wiek	61,7 lata	AURA3 [2]
Odsetek kobiet	64,2%	
Masa ciała	██████	
Wzrost	██████	
BSA	██████	
		Gehan 1970 [21], obliczenia na podst. średniej masy ciała i wzrostu

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dane dot. BSA określone na podstawie polskich danych populacyjnych o średnim wzroście i średniej masie ciała dorosłych.

W celu określenia średniego wzrostu i średniej masy ciała dorosłych wykorzystano dane GUS dotyczące populacji Polski „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 roku” [22] oraz „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [23]. Średni wzrost dorosłych w Polsce opublikowany został bezpośrednio z podziałem na grupy wiekowe, natomiast średnią masę ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących średniego wzrostu oraz BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *Body Mass Index*). Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 2).

Tabela 2.
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Średnia masa ciała [kg]	Średni wzrost [cm]
18–19	64,01	172
20–29	68,88	172
30–39	73,42	172
40–49	74,48	170
50–59	75,30	168
60–69	75,73	167
70–79	73,74	165
ponad 80	68,30	162

Na podstawie danych dotyczących średniego wzrostu i średniej masy ciała dorosłych, zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie podstawowej, wyznaczono ich średnią powierzchnię ciała. Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wartość średnią uzyskano przy uwzględnieniu liczby osób w poszczególnych grupach wiekowych [24].

Tabela 3.
Średnia powierzchnia ciała dorosłych w Polsce

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Liczba osób
18–19	1,76	791 086
20–29	1,83	5 243 746
30–39	1,89	6 348 320
40–49	1,89	5 064 587
50–59	1,89	5 245 352
60–69	1,89	4 888 294
70–79	1,86	2 347 565
ponad 80	1,77	1 567 095
Średnia	1,87	

3.2. Diagnostyka mutacji T790M

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego dla produktu Tagrisso® [18] przy kwalifikacji pacjentów do programu wymagane jest potwierdzenie obecności mutacji T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). DNA do wykonania niezbędnych badań genetycznych może być pozyskane z próbki tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pobranego z osocza. Pobranie próbki do badania ctDNA charakteryzuje się niższą inwazyjnością dla pacjenta, w związku z czym sugeruje się rozpoczęcie diagnostyki mutacji T790M od badania ctDNA

wyzolowanego z krwi obwodowej, a następnie (jedynie w przypadku wyniku negatywnego) wykonanie biopsji materiału tkankowego/cytologicznego.

Strategie diagnostyczne zaprezentowane w niniejszym rozdziale przedstawiono w celu oszacowania kosztów wynikających z konieczności identyfikacji pacjentów z obecnością mutacji T790M wśród chorych na NDRP, jako że taka populacja została wskazana we wniosku refundacyjnym. W modelu zawarto cztery możliwe scenariusze diagnostyczne:

- biopsję tkanki,
- badanie ctDNA pobieranego z osocza – płynna biopsja,
- badanie ctDNA poprzedzone biopsją tkanki,
- biopsję tkanki następującą po badaniu ctDNA.

Sekwencyjne badania wykonywane są tylko w przypadku pacjentów, którzy uzyskali negatywny wynik pierwszego badania na obecność T790M. W podstawowym scenariuszu analizy przyjęto założenie zgodne z danymi z oryginalnego modelu, że wśród badanych pacjentów u 82,9% zostanie przeprowadzona biopsja tkanki, zaś u pozostałych 17,1% pacjentów zostanie wykonane badanie ctDNA.

Podstawowy wariant częstości występowania T790M ($T790_i$) skorygowano o skuteczność przeprowadzonego badania, wyrażoną jako czułość (*sensitivity*, SE) i swoistość (*specificity*, SP). W celu oszacowania liczby wyników prawdziwie pozytywnych (*true positives*, TP), fałszywie pozytywnych (*false positives*, FP), prawdziwie negatywnych (*true negatives*, TN) oraz fałszywie negatywnych (*false negatives*, FN) dla badań wykonywanych u pacjentów, którzy nie byli uprzednio diagnozowani pod kątem obecności mutacji T790M (badania t_1), zastosowano następujące zależności:

$$t1_{TP} = T790_i \cdot t1_{SE}$$

$$t1_{FP} = (1 - T790_i) \cdot (1 - t1_{SP})$$

$$t1_{TN} = (1 - T790_i) \cdot t1_{SP}$$

$$t1_{FN} = T790_i \cdot (1 - t1_{SE})$$

Dla kolejnego badania wykonywanego u ww. pacjentów powyższe równania przyjmują następującą postać:

$$t2_{TP} = t1_{FN} \cdot t2_{SE}$$

$$t2_{FP} = t1_{TN} \cdot (1 - t2_{SP})$$

$$t2_{TN} = t1_{TN} \cdot t2_{SP}$$

$$t2_{FN} = t1_{FN} \cdot (1 - t2_{SE})$$

Częstość występowania T790M oraz skuteczności wykonywanych testów diagnostycznych przyjęte do obliczeń prezentuje poniższa tabela (Tabela 4).

Tabela 4.
Skuteczności testów diagnostycznych na obecność T790M

Parametr	Częstość występowania		Źródło
Obecność mutacji T790M (podstawowy parametr)	52,5%		Analiza wpływu na budżet [25]
	Czułość	Swoistość	
Biopsja tkanki	88,3%	97,3%	FDA 2015 [26]
Badanie ctDNA	■	■	Założenie (nieopublikowane wyniki badania)
Biopsja tkanki (po uprzednio wykonanym badaniu ctDNA)	88,3%	97,3%	Założenie takie samo jak w przypadku badań wykonywanych u pacjenta po raz pierwszy
Badanie ctDNA (po uprzednio wykonanej biopsji tkanki)	■	■	Założenie takie samo jak w przypadku badań wykonywanych u pacjenta po raz pierwszy

Na podstawie przedstawionych powyżej zależności oraz danych źródłowych wyznaczono wartości skuteczności dla każdej z rozważanych strategii diagnostycznych. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5).

Uwzględnieni w modelu pacjenci zakwalifikowani do leczenia wnioskowanym produktem odpowiadają odsetkom wystąpienia wyniku fałszywie pozytywnego lub prawdziwie pozytywnego. Oznacza to, że wartość $(1/(FP+TP))$ odpowiada wymaganej liczbie pacjentów przebadanych w ramach każdej ze analizowanych strategii diagnostycznych niezbędnej do wykrycia u jednego pacjenta obecności mutacji T790M w genie EGFR, kwalifikującej go do leczenia OZM.

Tabela 5.
Zestawienie wartości parametrów dotyczących strategii diagnostycznych pozwalających na wykrycie mutacji T790M w genie EGFR

Strategia diagnostyczna	Brak T790M		T790M		Odsetek pacjentów z wykrytą mutacją T790M ^b	Wymagana liczba pacjentów przebadanych w celu wykrycia jednego pacjenta z mutacją T790M
	TN	FP	TP	FN		
Biopsja tkanki	46,2%	1,3%	46,3%	6,1%	47,6%	2,10
Badanie ctDNA (osocze)	45,1%	2,4%	42,0%	10,5%	44,4%	2,25
Badanie ctDNA (po uprzednio wykonanej biopsji tkanki)	43,9%	3,6%	51,2%	1,2%	54,9%	1,82
Biopsja tkanki (po uprzednio wykonanym badaniu ctDNA)	43,9%	3,6%	51,2%	1,2%	54,9%	1,82
Średnia ważona przyjęta w modelu^a	46,1%	1,5%	45,6%	6,9%	47,1%	2,12

a) na podstawie rozkładu strategii diagnostycznych; b) suma pacjentów z prawdziwie pozytywnym i fałszywie pozytywnym wynikiem testu na mutację T790M

W modelu założono, że takie same strategie diagnostyczne, częstość występowania i skuteczności testów diagnostycznych występują wśród pacjentów leczonych w ramach II i kolejnych linii leczenia.

Strategie diagnostyczne i wyznaczone dla nich odsetki pozytywnych wyników (zarówno fałszywie, jak i prawdziwie pozytywnych) przekładają się na sumaryczny odsetek wynoszący 47,1%, co oznacza, że na 2,12 pacjentów badanych przy pomocy ww. testów przypada 1 pacjent z obecnością mutacji T790M.

W rozdz. 3.8.8 przedstawiono koszty diagnostyki mutacji T790M.

3.3. Efektywność interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano konserwatywne podejście polegające na utożsamieniu skuteczności P-CTH ze skutecznością schematu PMX + CIS/CRB będącego komparatorem dla OZM w badaniu AURA3 [2]. Jak wskazano w analizie problemu decyzyjnego [3] pemetreksed stosowany w skojarzeniu ze związkami platyny w terapii NDRP jest co najmniej równie skuteczny w odniesieniu do przeżycia całkowitego jak pozostałe schematy P-CTH. Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX + CIS/CRB a schematami CTH zawierającymi związki platyny i DOC, PAC, GEM lub WIN odnośnie do przeżycia bez progresji choroby, a także odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie. Takie podejście pozwala na wykorzystanie najbardziej wiarygodnych dostępnych danych, tj. wyników z badania randomizowanego AURA3.

Dane dotyczące efektywności interwencji uzyskano z następujących źródeł:

- dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) – na podstawie badania AURA3,
- dla przeżycia całkowitego (OS) – na podstawie porównania pośredniego opartego na skumulowanych wynikach badań AURAext i AURA2 [27] (dla OZM) i IMPRESS [5, 6] (dla P-CTH); nie wykorzystano danych z badania AURA3, ponieważ nie były one kompletne w momencie publikacji wyników badania i w związku z tym nie były raportowane w publikacji.

Uzasadnienie wyboru badania IMPRESS jako źródła danych dla OS dla P-CTH przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem krzywych parametrycznych. Ekstrapolacja wyników badania w zakresie OS i PFS z zastosowaniem takich krzywych pozwala na wiarygodne oszacowanie dalszego przebiegu choroby i stanowi standardowe postępowanie w przypadku modelowania przebiegu chorób nowotworowych, w szczególności NDRP.

Z powodu niskiego odsetka zgonów raportowanego w badaniach AURAext/AURA2 (■), brak jest możliwości sprawdzenia, czy spełnione są założenia modelu proporcjonalnego hazardu. Z tego względu, w analizie OS dla porównanych interwencji wykorzystano niezależne modele przeżycia dla OZM oraz P-CTH.

Z drugiej strony, dla krzywych PFS z badania AURA3 spełnione są założenia modelu proporcjonalnego hazardu, dlatego dopasowanie krzywych przeprowadzono łącznie dla obydwu interwencji.

Ocenę dopasowania krzywych PFS oraz OS przeprowadzono w modelu w oparciu o statystyczne kryteria informacyjne, wizualny przebieg krzywej względem danych z badania oraz przebieg krzywej w dalszym horyzoncie czasowym.

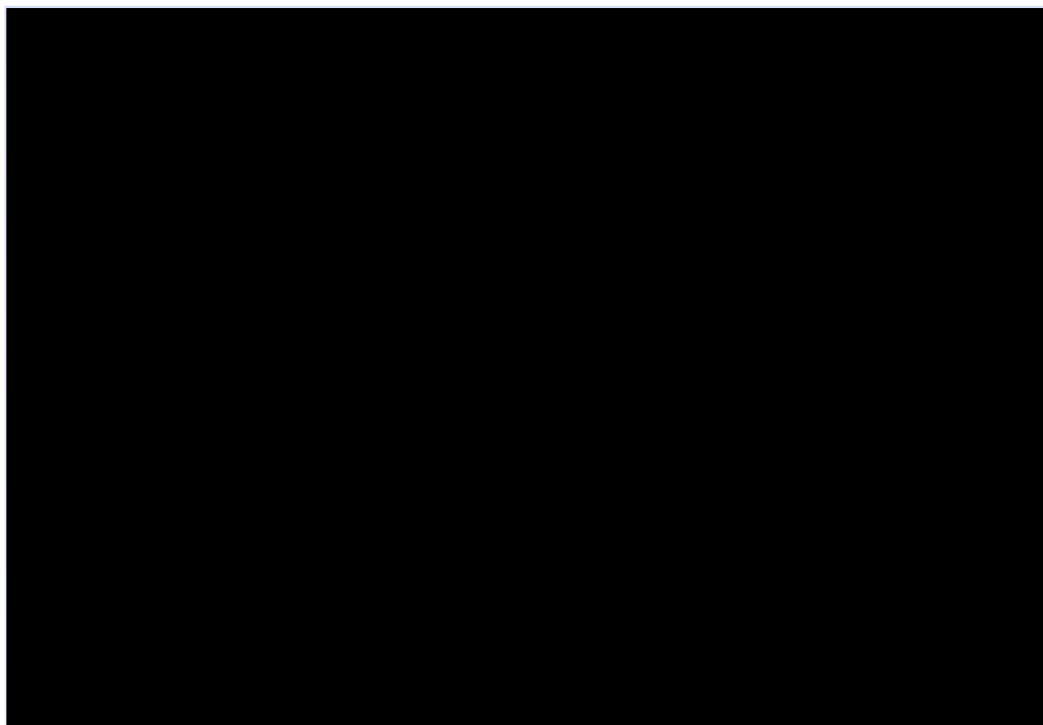
W dalszej części tego rozdziału przedstawione zostaną następujące dane:

- krzywe PFS wybrane w oparciu o badanie AURA3,
- wybór krzywych OS na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla populacji w II linii terapii NDRP na podstawie skumulowanych wyników badań AURAext i AURA2 [REDACTED] [REDACTED] oraz subpopulacji pacjentów z mutacją T790M z badania IMPRESS.

3.3.1. Przeżycie wolne od progresji

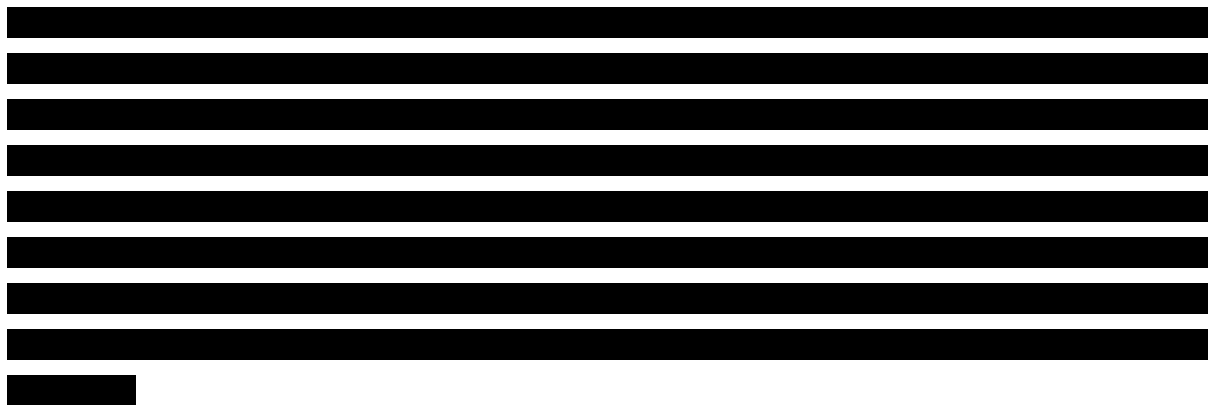
Wykres logarytmicznych skumulowanych hazardów (Wykres 1) wskazuje, że linie na wykresie są równoległe i nie przecinają się, co świadczy o braku podstaw do odrzucenia założeń modelu proporcjonalnego hazardu. W konsekwencji, zastosowano łączny model parametryczny.

Wykres 1.
Wykres logarytmicznych skumulowanych hazardów



Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji z badania AURA3 dla OZM i P-CTH wraz z dopasowanymi krzywymi dla różnych rozkładów (Wykres 2, Tabela 6, Wykres 3, Tabela 7).





W związku z powyższym stwierdzono, że rozkład Weibulla oraz uogólniony rozkład gamma stanowią najlepsze dopasowanie do krzywej PFS dla OZM.

Wykres 2.
Przeżycie wolne od progresji dla OZM

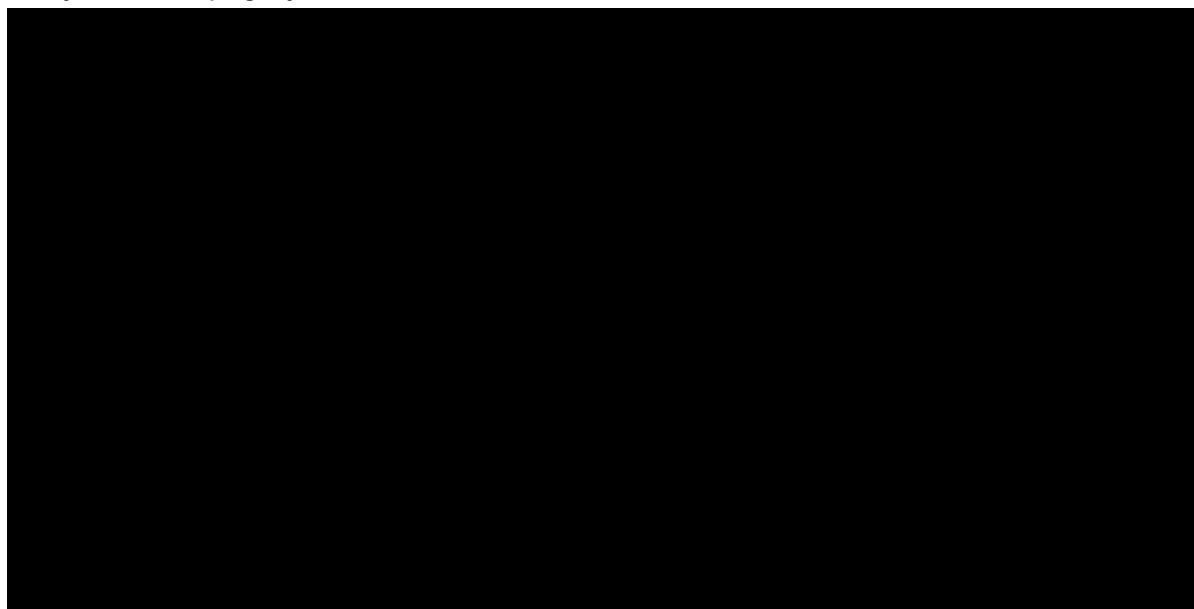
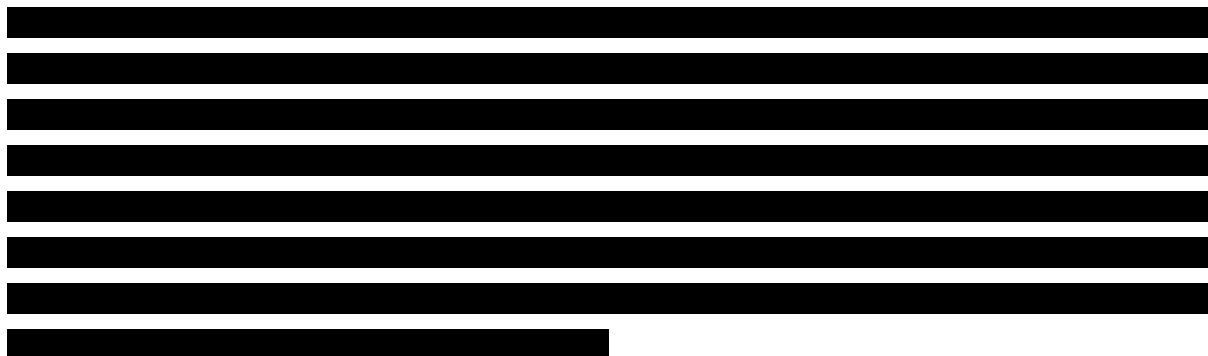


Tabela 6.
Zestawienie wyników ekstrapolacji krzywej PFS dla OZM (na podst. badania AURA3)

Rozkład	Średnia	Mediana	% pacjentów wolnych od progresji			AIC (miejsce na liście rankingowej)	BIC (miejsce na liście rankingowej)
			po 12 m-cach	po 60 m-cach	po 120 m-cach		
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████████	████████
Weibulla	████	██	████	████	████	████████	████████
Gompertza	████	████	██	████	████	████████	████████
Log-logistyczny	████	██	████	████	████	████████	████████
Log-normalny	████	██	████	████	████	████████	████████
Uogólniony gamma	████	██	████	████	████	████████	████████



W związku z powyższym stwierdzono, że rozkład Weibulla oraz uogólniony rozkład gamma stanowią najlepsze dopasowanie krzywej PFS dla P-CTH (Tabela 7).

Wykres 3.
Przeżycie wolne od progresji dla P-CTH

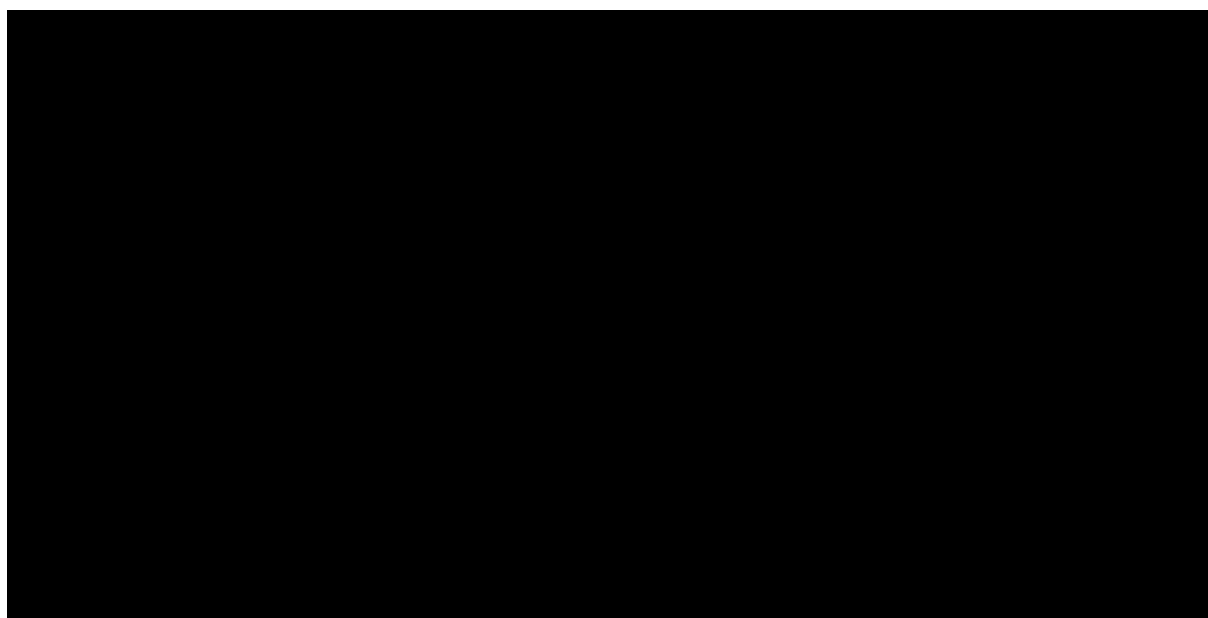


Tabela 7.
Zestawienie wyników ekstrapolacji krzywej PFS dla P-CTH (na podst. AURA3)

Rozkład	Średnia	Mediana	% pacjentów wolnych od progresji			AIC (miejsce na liście rankingowej)	BIC (miejsce na liście rankingowej)
			po 12 m-cach	po 60 m-cach	po 120 m-cach		
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■	■	■

Rozkład	Średnia	Mediana	% pacjentów wolnych od progresji			AIC (miejsce na liście rankingowej)	BIC (miejsce na liście rankingowej)
			po 12 m-cach	po 60 m-cach	po 120 m-cach		
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■

Na podstawie oceny wizualnej krzywych oraz dopasowania statystycznego wybrano rozkład Weibulla i uogólniony rozkład gamma, które stanowią zdecydowanie najlepsze dopasowaniem krzywej PFS do danych z badania AURA3. Ostatecznie do podstawowego wariantu obliczeń w modelu zaimplementowano krzywą Weibulla, ponieważ daje ona niższe oszacowanie PFS dla OZM. Wybór taki stanowi zatem podejście konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 2) uwzględniono dopasowanie z wykorzystaniem uogólnionego rozkładu gamma.

3.3.2. Przeżycie całkowite

Metodyka

W badaniu AURA3 w przypadku niepowodzenia terapii P-CTH dopuszczona była możliwość zmiany zastosowanej terapii na terapię OZM (*cross-over*). Obecnie, ze względów etycznych, dopuszczanie *cross-over* (lub możliwości zastosowania innego aktywnego leczenia w ramach kolejnej linii terapii) stanowi częstą praktykę w badaniach klinicznych, w szczególności w przypadku wykazania znaczącej różnicy między ocenianymi interwencjami w zakresie PFS (będącego silnym predyktorem skuteczności terapii). Sytuacja taka miała miejsce w badaniu AURA3. W okresie obserwacji uwzględnionym w I analizie pośredniej badania AURA3 (mediana czasu obserwacji 8,3 miesiąca) zmiany tej dokonano u 60% pacjentów zrandomizowanych początkowo do ramienia P-CTH. Chorzy z grupy P-CTH po rozpoczęciu leczenia OZM odnosili korzyści z zastosowanej terapii. Chorzy z grupy P-CTH po rozpoczęciu leczenia OZM odnosili korzyści z zastosowanej terapii. W związku z powyższym uwzględnienie ewentualnych danych dot. przeżycia całkowitego z tego badania, w szczególności w świetle wysokiego odsetka pacjentów, u których dokonano *cross-over* w badaniu AURA3, prowadziłoby do nieuzasadnionego zawyżenia przeżycia pacjentów leczonych P-CTH.

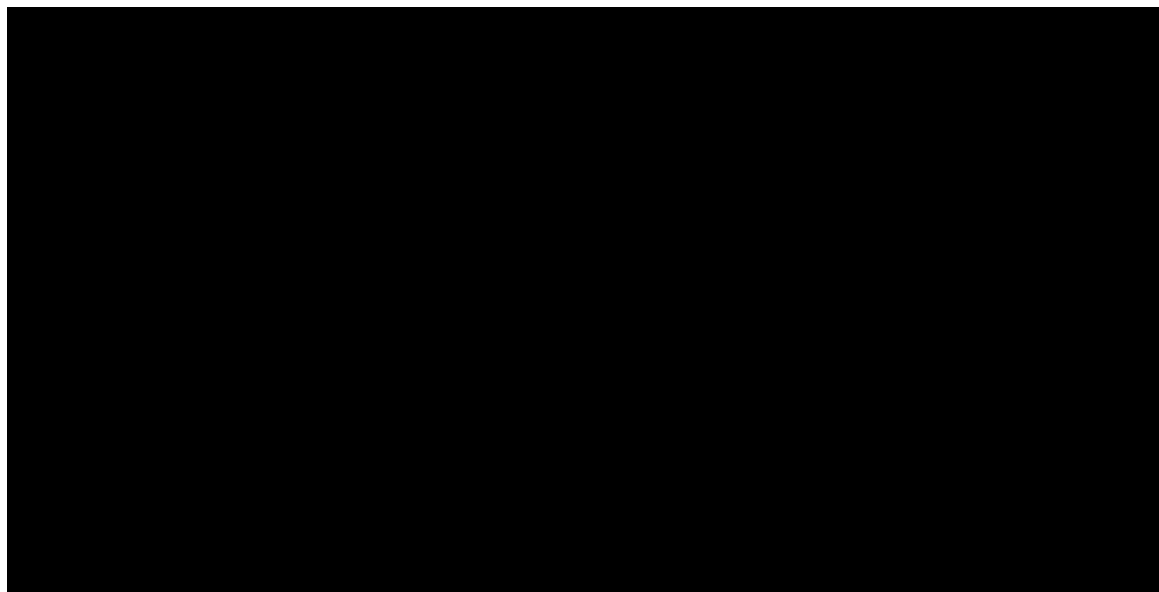
Potwierdzają to obserwacje dokonane w rozważanym zakresie w przypadku inhibitorów EGFR-TKI obecnie refundowanych w leczeniu NDRP. W szczególności w badaniach klinicznych opracowanych na potrzeby oceny efektywności tych leków w rozważanym wskazaniu, podobnie jak w przypadku OZM, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść inhibitorów EGFR-TKI. Jednocześnie wyniki badań obserwacyjnych opracowanych dla tych leków w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na taką przewagę (w badaniu Inoue 2016 [11] wskazano, że mediana przeżycia u pacjentów leczonych z zastosowaniem EGFR-TKI wynosi 30,8 miesiąca, podczas gdy leczenie z zastosowaniem chemioterapii przeciętnie pozwala na uzyskanie przeżycia całkowitego wynoszącego 8-10 miesięcy).

Dopuszczenie *cross-over* w badaniu klinicznych jest uzasadnione etycznie, skutkuje jednak brakiem bezpośrednich dowodów (w znaczeniu wyników badania randomizowanego skonstruowanego dla porównania tych interwencji, które odzwierciedlałyby rzeczywiste efekty kliniczne wynikające z ich zastosowania) świadczących o przewadze OZM nad P-CTH w zakresie przeżycia całkowitego. W celu uzyskania wyników analizy porównawczej OZM i P-CTH w zakresie analizowanego punktu końcowego

konieczne było posłużenie się porównaniem pośrednim, które jest podejściem uznanym i powszechnie stosowanym w podobnych przypadkach.

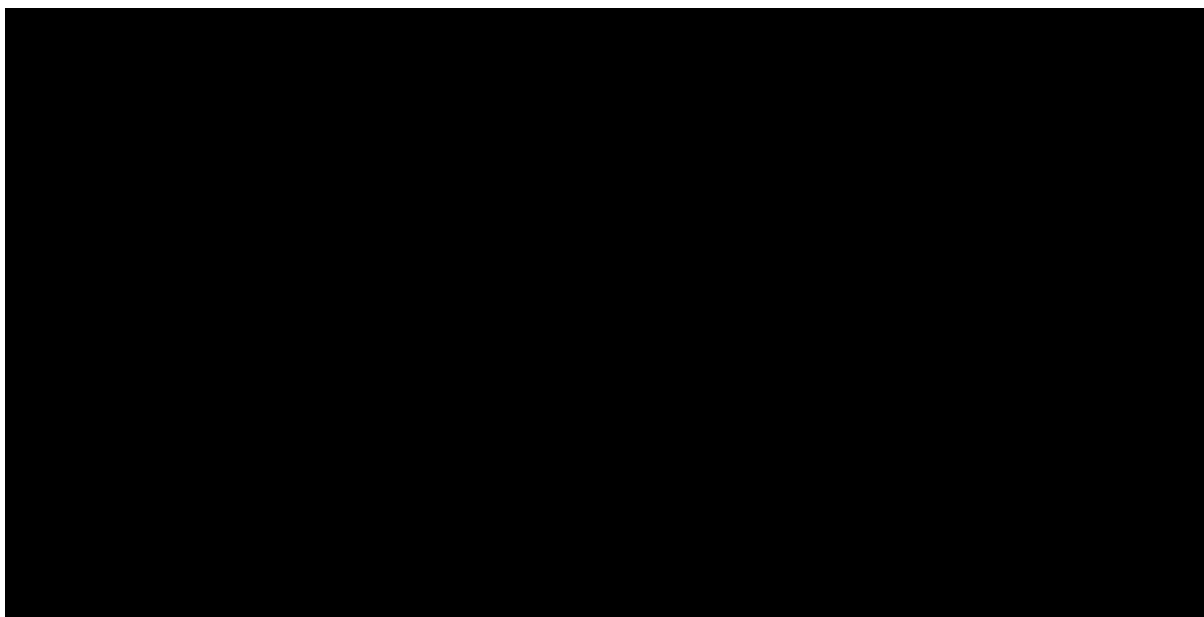
Dane dot. przeżycia całkowitego z badania AURA3 nie były kompletne w momencie publikacji wyników tego badania. W związku z tym w analizie klinicznej uwzględniono jedynie dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu pochodzące z I analizy pośredniej (mediana okresu obserwacji 8,3 mies., punkt odcięcia danych - 15 kwietnia 2016 roku). W związku z tym dokonano porównania pośredniego krzywych OS dla OZM i P-CTH w oparciu o skumulowane wyniki z badań AURAext i AURA2 (łącznie liczba pacjentów: 405, łączna liczba pacjentów w II linii leczenia: 129) [27] oraz badania IMPRESS (61 pacjentów ze stwierdzoną mutacją T790M, PMX + CIS + placebo) [5, 6]. W celu porównania wyników uzyskanych w badaniu AURA3 oraz w badaniach AURAext/AURA2 i IMPRESS, krzywą PFS z badania AURA3 zestawiono z krzywą uzyskaną na podstawie porównania pośredniego AURAext/AURA2 vs IMPRESS (Wykres 4). Metodę porównania pośredniego dla pacjentów z badań AURA i IMPRESS opisano w aneksie (rozd. A.3). W oparciu o ww. zestawienie stwierdzono, że wyniki badań AURA3 oraz skumulowane AURAext i AURA2 dla OZM, jak również AURA3 i IMPRESS dla P-CTH są spójne, co stanowi przesłankę potwierdzającą zasadność przeprowadzenia analizy przeżycia całkowitego w oparciu o skumulowane AURAext i AURA2 oraz IMPRESS. Podobne podejście zastosowano w analizie dla OZM przedłożonej NICE [1].

Wykres 4.
Zestawienie krzywych PFS z badania AURA3 oraz AURAext/AURA2 i IMPRESS

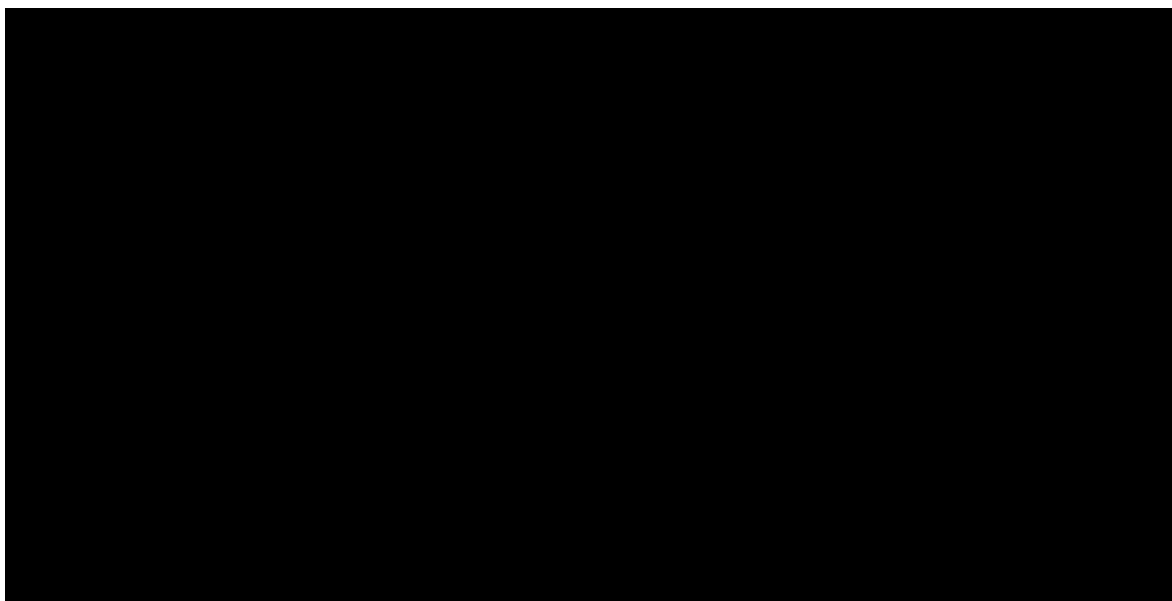


Na poniższych wykresach zestawiono krzywe OS pochodzące bezpośrednio z badań AURAext/AURA2 [redacted] i IMPRESS bez zastosowania porównania pośredniego (Wykres 5, Wykres 6).

Wykres 5.
Krzywa OS dla OZM – dane z badania AURAext/AURA2



Wykres 6.
Krzywa OS dla P-CTH – dane z badania IMPRESS



Porównanie naiwne krzywych OS dla OZM i P-CTH prowadziłyby do niewiarygodnych wyników ze względu na różnice w charakterystykach początkowych w ocenianych populacjach pacjentów. Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie tych krzywych.

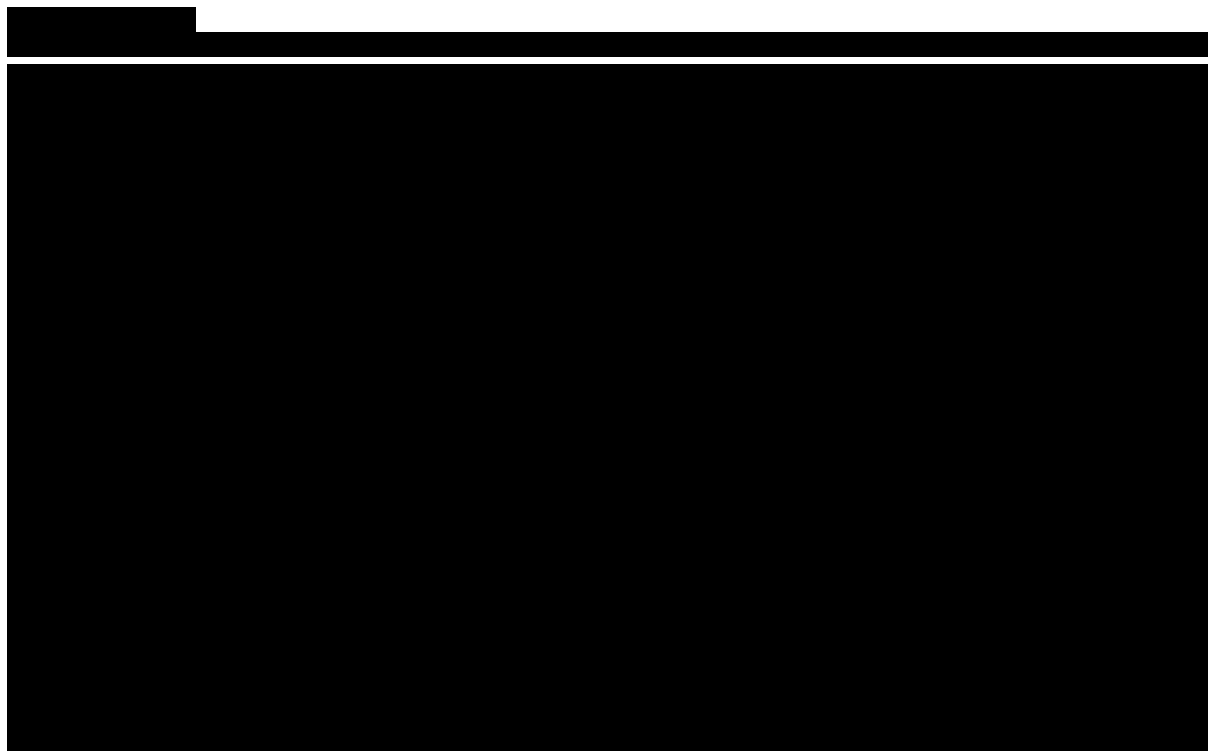
Porównanie pośrednie krzywych OS przeprowadzono w następujących krokach:

1. Dostosowano parametry dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów i parametrów choroby w następujących krokach:
 - a. przeprowadzono analizę statystycznej istotności różnic między wartościami parametrów, następnie dokonano wyboru parametrów, dla których p-wartość jest mniejszą niż 0,2,
 - b. oszacowano wartości współczynnika *propensity score* (PS) dla uwzględnionych zmiennych,
 - c. określono zakres zachodzenia dla współczynników PS dla porównywanych grup (*overlap*) i wykluczono pacjentów, dla których współczynnik ten nie zawierał się w przyjętym zakresie; w konsekwencji uzyskany został zredukowany zbiór danych.
2. Przeprowadzono analizę przeżycia przy wykorzystaniu metody IPW (*inverse probability weighting*). Standardowe modele parametryczne zostały oszacowane uwzględniając wagi dla każdego pacjenta. Pacjentom przypisano wagi na podstawie odwrotności współczynnika PS.

Przeprowadzenie porównania pośredniego zgodnie z opisaną metodyką było możliwe dzięki dostępowi do indywidualnych danych pacjentów z badań AURAext/AURA2 i IMPRESS. Szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia dostosowania parametrów dotyczących charakterystyk początkowych przedstawiono w aneksie (rozd. A.3).

Wyniki porównania pośredniego

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego dokonano zawężenia liczby pacjentów z badania AURAext/AURA2 [REDACTED] (w wyniku dostosowania charakterystyk początkowych dla populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach dla OZM i P-CTH), a następnie uwzględniono podgrupę pacjentów stosujących OZM w ramach terapii drugiej linii ([REDACTED]). Na poniższym wykresie (Wykres 7) zaprezentowano krzywą Kaplana-Meiera dla tak zawężonej populacji z uwzględnieniem przeprowadzonego dopasowania charakterystyk początkowych.



Uzyskany w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wynik HR wyniósł [REDACTED]

Uwzględnione w obliczeniach dane dopasowane i uzyskane wyniki analizy dla porównania OZM względem P-CTH w zakresie przeżycia całkowitego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8) i na wykresie (Wykres 7).

Tabela 8.
Wyniki porównania pośredniego dla OZM vs P-CTH w zakresie OS

	HR	95% CI	p-wartość
OZM vs P-CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W świetle powyższych wyników nie zachodzą okoliczności, o których mowa w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10] dotyczących uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.

Horyzont badania AURAext/AURA2



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wybór krzywych

[Redacted text block]

Wykres 11.
Krzywe OS dla P-CTH – dane dopasowane

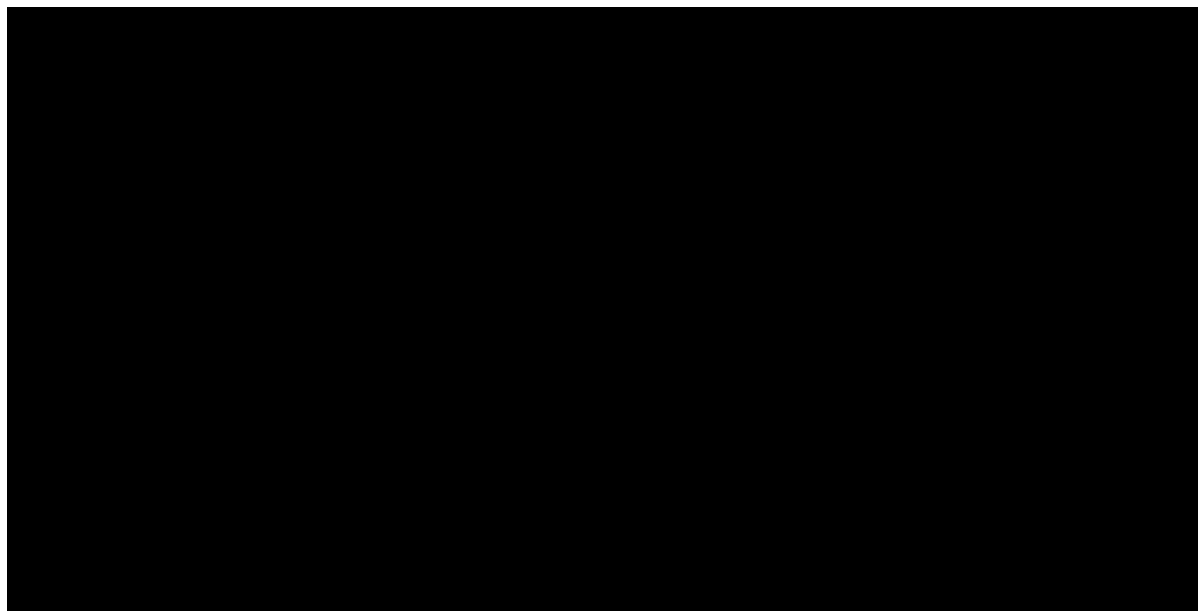
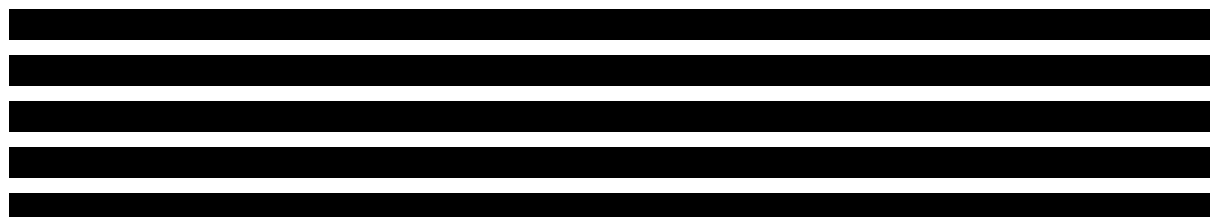


Tabela 11.
Zestawienie wyników ekstrapolacji krzywej OS dla P-CTH (na podst. IMPRESS)

Rozkład	Średnia	Mediana	% żyjących po 12 m-cach	% żyjących po 60 m-cach	% żyjących po 120 m-cach	AIC (miejsce na liście rankingowej)	BIC (miejsce na liście rankingowej)
Wykładniczy	25,61	17,77	62,34%	9,67%	0,93%	1177,63(6)	1179,6(5)
Weibulla	22,62	19,15	69,76%	3,07%	0,01%	1156,51(4)	1160,45(4)
Gompertza	23,21	18,69	64,90%	5,24%	0,01%	1177,23(5)	1181,17(6)
Log-logistyczny	23,96	16,85	66,87%	6,31%	1,51%	1124,56(3)	1128,5(3)
Log-normalny	23,85	17,54	68,13%	5,95%	0,73%	1119,37(2)	1123,31(2)
Uogólniony gamma	30,30	16,15	63,69%	11,99%	5,19%	1104(1)	1109,92(1)

Zgodnie z wytycznymi NICE przyjęto ten sam typ krzywej dla obydwu porównywanych interwencji [30].

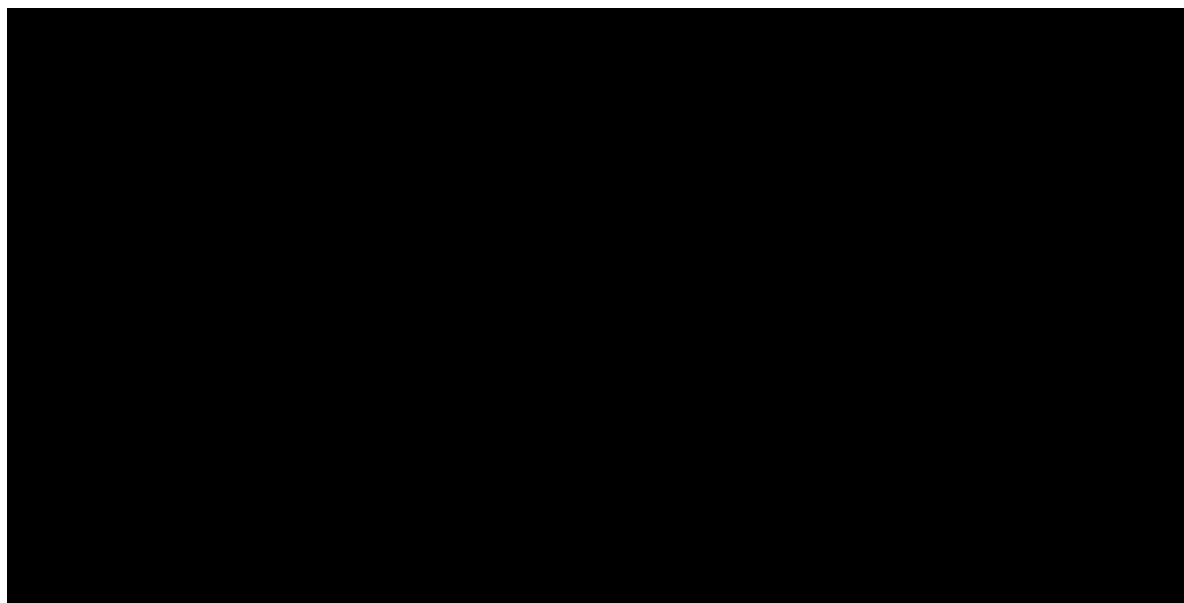


W ramach analizy wrażliwości przyjęto następujące alternatywne warianty:

- Scenariusz 3b: Uwzględniono krzywe cechujące się najlepszym dopasowaniem zgodnie z kryteriami AIC i BIC, tj. krzywą uogólnioną gamma dla OZM i P-CTH. Zaznaczyć należy jednak, że, zgodnie z wcześniejszymi spostrzeżeniami, krzywe te prowadzą do zawyżenia przeżycia dla obydwu interwencji.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe przyjęte w ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości (Wykres 12).

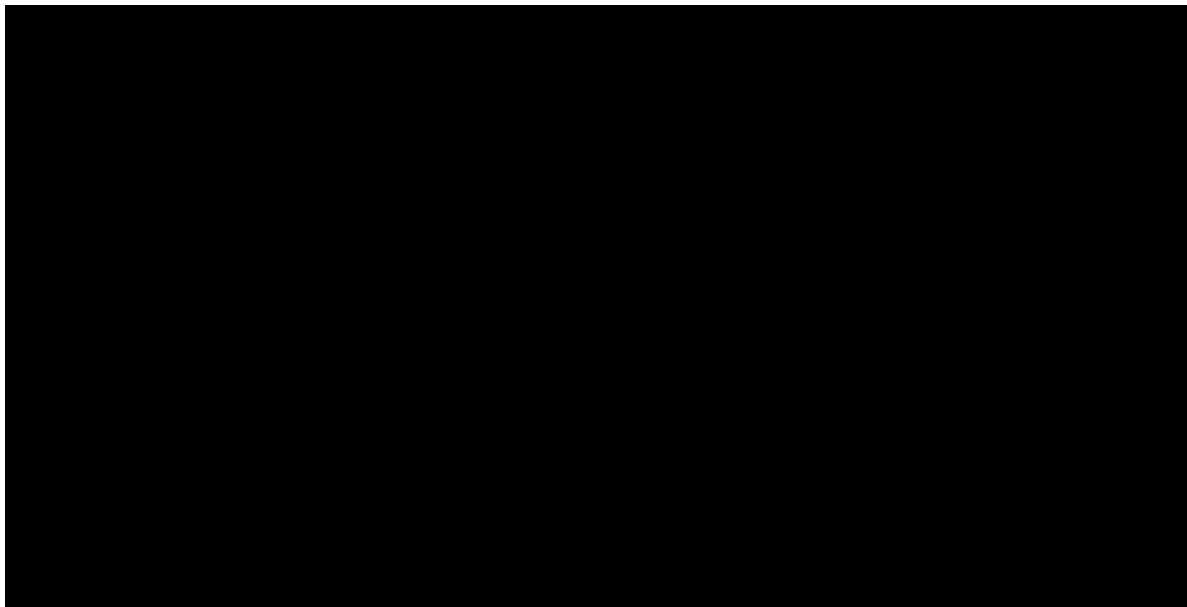
Wykres 12.
Ekstrapolacja krzywych OS w analizie podstawowej i analizie wrażliwości



3.3.3. Dane uwzględnione w analizie

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS i PFS uwzględnione w analizie podstawowej (Wykres 13).

Wykres 13.
Zestawienie krzywych PFS i OS dla OZM i P-CTH w 2. linii leczenia w podstawowym wariancie analizy



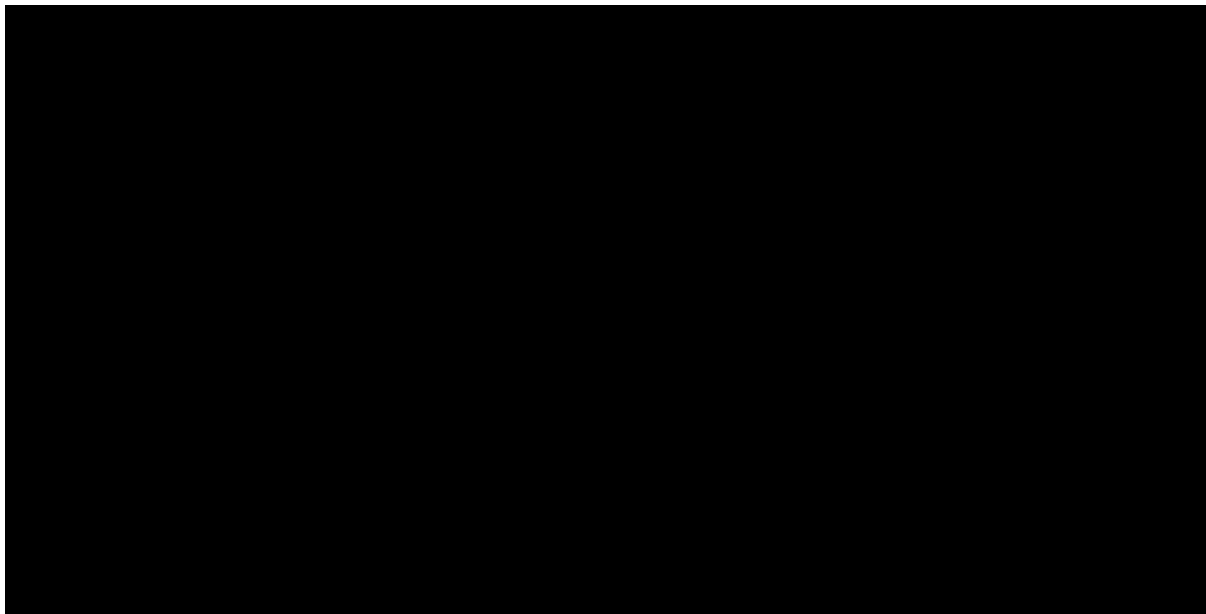
W kolejnej tabeli zestawiono założenia dotyczące kształtu krzywych przyjętych w analizie (Tabela 12).

Tabela 12.
Posumowanie krzywych przeżycia przyjętych w analizie

Wariant podstawowy		Analiza wrażliwości
PFS	Rozkład Weibulla	Scenariusz 2: rozkład uogólniony gamma
OS	Rozkład Weibulla	Scenariusz 3b: rozkład uogólniony gamma

Na poniższym wykresie (Wykres 14) przedstawiono oszacowaną medianę PFS i OS dla OZM i P-CTH w wariancie podstawowym. Wyniki wskazują na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji związane ze stosowaniem OZM względem P-CTH o [REDACTED] oraz wydłużenie przeżycia całkowitego o [REDACTED].

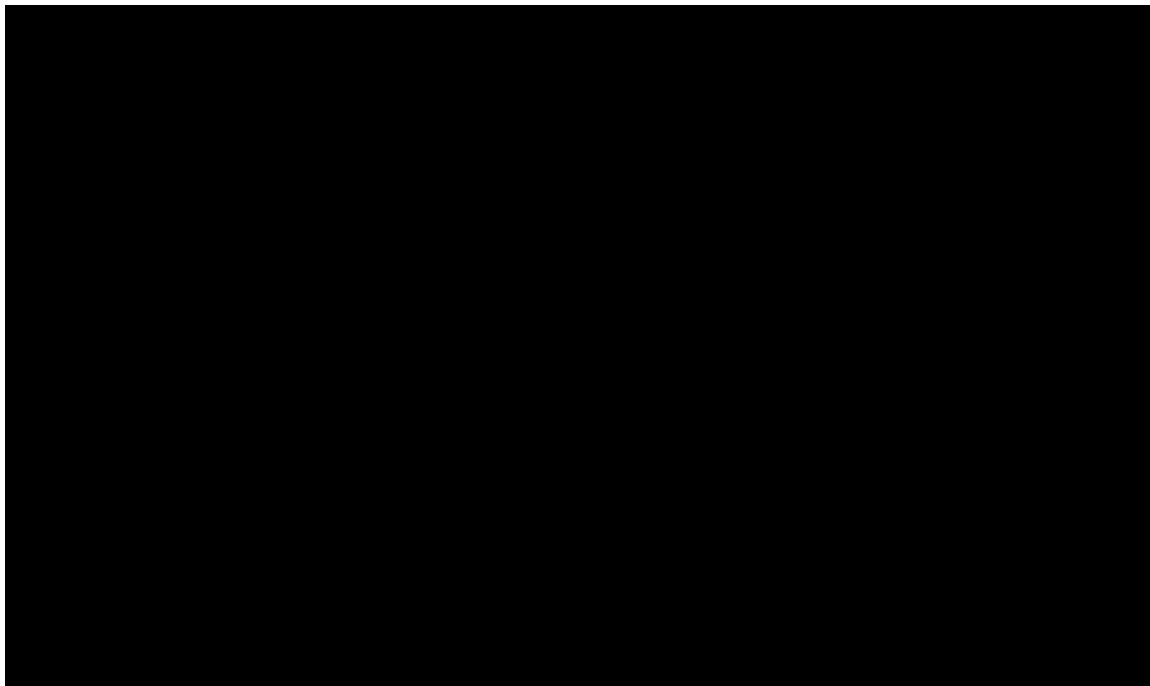
Wykres 14.
Mediana czasu trwania przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego w wariancie podstawowym analizy



3.4. Czas trwania terapii

Zgodnie z projektem programu lekowego dla OZM [18], terapia OZM jest kontynuowana do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. W badaniu AURA3 [2] pacjenci mogli stosować OZM również po wystąpieniu progresji, jeśli dalsze stosowanie wiązało się z korzyścią kliniczną (w ocenie badacza). W konsekwencji przyjęcie w modelu czasu trwania terapii na podstawie badania AURA3 byłoby niezgodne z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w projekcie programu lekowego i prowadziłoby do zawyżenia czasu trwania terapii OZM (por. Wykres 15).

Wykres 15.
Porównanie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu trwania terapii i krzywej PFS z badania AURA3



W ramach analizy podstawowej założono, że terapia OZM jest kontynuowana do momentu wystąpienia progresji choroby, co stanowi założenie konserwatywne, jako że zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w projekcie programu lekowego pacjenci mogą przerywać terapię również w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Terapia schematem P-CTH kontynuowana jest do progresji choroby, przy czym maksymalny czas trwania terapii wynosi 6 cykli (1 cykl trwa 3 tygodnie). Szczegółowe dane dot. dawkowania leków oraz maksymalnego czasu trwania poszczególnych terapii uwzględnionych w ramach schematu P-CTH przedstawiono w rozdz. 3.8.1.2.

3.5. Kolejna linia leczenia

W modelu uwzględniono koszty związane z leczeniem w ramach kolejnych linii terapii NDRP. Zgodnie z projektem programu lekowego dla OZM przyjęto, że lek ten będzie refundowany u pacjentów z NDRP w II linii leczenia EGFR-TKI, przesuując tym samym obecnie stosowane w tej linii leczenia schematy terapeutyczne na kolejne linie. Oznacza to, że w przypadku progresji choroby w trakcie terapii OZM, pacjenci będą włączani do leczenia z zastosowaniem P-CTH.



Ponadto założono, że część pacjentów nie będzie otrzymywać aktywnego leczenia w kolejnej linii po P-CTH. Tacy pacjenci będą stosować najlepsze leczenie objawowe (BSC). Przyjęto, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, że po terapii OZM 80% pacjentów w III linii leczonych będzie P-CTH, a 20% BSC. W IV linii leczenia, po terapii OZM, 50% pacjentów stosować będzie chemioterapię w monoterapii, natomiast pozostali BSC.

Zgodnie z założeniem przyjętym w oryginalnym modelu, po zakończeniu terapii komparatorem, tj. P-CTH, 50% pacjentów stosować będzie chemioterapię w monoterapii, natomiast pozostali BSC.

W ramach analizy wrażliwości rozważano następujące warianty:

- wariant, w którym nie uwzględniono kolejnej linii terapii (wszyscy pacjenci po zakończeniu terapii OZM / P-CTH stosują BSC),
- wariant, w którym wszyscy pacjenci stosują w kolejnej linii aktywne leczenie.

Tabela 13.
Schematy stosowane w kolejnej linii leczenia

Wariant	Interwencja	Kolejne linie				
		OZM	P-CTH	Chemioterapia (monoterapia) – GEM / WIN	BSC	Razem
Wariant podstawowy	OZM	■	■	■	■	■
	P-CTH	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości – scenariusz 6a	OZM	■	■	■	■	■
	P-CTH	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości – scenariusz 6b	OZM	■	■	■	■	■
	P-CTH	■	■	■	■	■

Średni czas trwania terapii P-CTH po OZM określono na podstawie danych dotyczących czasu trwania leczenia w II linii (tj. czasu trwania terapii komparatorem w niniejszej analizie). Pacjenci leczeni są P-CTH do wystąpienia progresji choroby, przy czym maksymalnie otrzymują 6 cykli terapii (1 cykl to 3 tygodnie), por. rozdz. 3.4. Na podstawie dopasowanej krzywej PFS (por. rozdz. 3.3.1), średni czas trwania terapii P-CTH po OZM oszacowano na 3,38 miesięcy.

W celu określenia czasu trwania chemioterapii stosowanej w monoterapii w kolejnej linii leczenia w populacji docelowej wykorzystano publikacje odnalezione w ramach systematycznego przeszukania badań klinicznych dla terapii stosowanych w NDRP (rozdz. A.2) wykonanego przez autorów oryginalnego modelu. Uwzględniono przy tym jedynie odnalezione badania dot. chemioterapii stosowanej w monoterapii. Podobnie jak w analizie dla OZM przedłożonej w agencji NICE, w opracowanej analizie uwzględniono publikację Schuler 2015 [32].

Tabela 14.
Zestawienie publikacji, w których raportowano dane w zakresie czasu trwania terapii gemcytabiną i winorelbina w ramach kolejnej linii leczenia NDRP

Badanie	Lek	Dawka	Czas terapii
Schuler 2015	Chemioterapia (monoterapia) – wybór lekarza	Brak danych	51 ^a dni

a) mediana

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że średni czas trwania chemioterapii (monoterapia) wynosi 51 dni (1,68 miesiąca). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane raportowane w badaniu LENS [33] dla pacjentów z NDRP leczonych w ramach 3. linii (Tabela 15).

Tabela 15.
Średni czas trwania chemioterapii (monoterapia) w kolejnej linii leczenia

Wariant	Średni czas terapii	Źródło
Analiza podstawowa	1,68 miesiąca	Schuler 2015
Analiza wrażliwości	4,4 miesiące	LENS

Ze względu na brak danych dot. czasu stosowania BSC, przyjęto czas równy czasowi terapii P-CTH, tj. 3,38 miesiące, zgodnie z założeniami z oryginalnego modelu.

Sposób dawkowania leków stosowanych w terapii P-CTH w III linii leczenia NDRP (po OZM) określono w analizie tak samo jak dla terapii P-CTH stosowanej w II linii leczenia. Szczegółowe założenia i wartości parametrów uwzględnione w tym zakresie w analizie przedstawiono w rozdz. 3.8.1.2.

W odnalezionych badaniach klinicznych nie raportowano danych dot. dawkowania GEM i WIN stosowanych w monoterapii. W związku z tym dawkowanie określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (ChPL) [34, 35] (Tabela 16).

Tabela 16.
Dawkowanie chemioterapii (monoterapia) w kolejnej linii leczenia

Substancja	Dawkowanie
Gemcytabina	1250 mg/m ² – 3 razy na 4 tygodnie
Winorelbina	30 mg/m ² co tydzień

3.6. Zdarzenia niepożądane

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AE) podczas leczenia zostało uwzględnione w oszacowaniu kosztów i jakości życia. Częstość występowania AE dla OZM i P-CTH wyznaczono na podstawie badania AURA3 [2].

Częstości występowania poszczególnych AE prezentuje poniższa tabela (Tabela 17). Dla celów niniejszej analizy przyjęto następujące założenia:

- uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów leczonych poszczególnymi schematami,
- uwzględniono częstości występowania AE stopnia 3 i wyższych, określonego według *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Tabela 17.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie	OZM	P-CTH
Biegunka	1,1%	1,5%
Wysypka	0,7%	0,0%
Nudności	0,7%	3,7%
Spadek apetytu	1,1%	2,9%
Trombocytopenia	0,4%	7,4%
Leukopenia	0,0%	3,7%
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	1,1%	0,7%
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	1,1%	0,7%
Zmęczenie / astenia	2,2%	5,1%
Obrzęk obwodowy	0,0%	0,0%
Zaparcia	0,0%	0,0%
Kaszel	0,0%	0,0%
Zapalenie jamy ustnej	0,0%	1,5%
Wymioty	0,4%	2,2%
Anemia	0,7%	11,8%
Duszność	1,1%	0,0%
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0,0%	0,0%
Ból głowy	0,0%	0,0%
Gorączka neutropeniczna	0,0%	0,0%
Neutropenia	1,4%	11,8%
Ból (mięśni szkieletowych i pleców)	0,4%	0,7%
Hiperglikemia	0,0%	0,0%

W analizie dla OZM przedłożonej w agencji NICE [1], na podstawie opinii eksperta klinicznego, podano, że AE obserwowane w trakcie terapii tym lekiem występują przede wszystkim w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia OZM. Biorąc to pod uwagę, dla uproszczenia obliczeń AE zostały uwzględnione w modelu jako zdarzenia jednorazowe występujące w pierwszym cyklu. Alternatywnym podejściem jest przeliczenie częstości wystąpienia AE na tydzień i wprowadzanie ich do modelu w ciągu całego czasu trwania leczenia.

Korzyści płynące z użycia podejścia, w którym AE jest uwzględniane jednorazowo:

- jednorazowo naliczane są także koszty i zmniejszenie użyteczności związane z ich wystąpieniem,
- częstości pochodzące z badań są oparte na pełnej populacji pacjentów włączonych do badania, co zostaje uwzględnione poprzez wprowadzenie AE jednorazowo w pierwszym cyklu dla całej modelowanej populacji; natomiast uwzględnienie częstości występowania AE przeliczonej na tygodnie i wprowadzanie jej do modelu w ciągu całego czasu trwania leczenia, powoduje zaniżenie wyników w porównaniu do danych raportowanych w badaniu klinicznym, jako że nie odnosi się do pełnej populacji objętej badaniem.

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia zostały zdefiniowane dla stanu bez progresji choroby oraz stanu z progresją choroby. W podstawowym wariacie analizie wartości użyteczności są niezależne od zastosowanej interwencji.

3.7.1. Użyteczności oszacowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów

Pacjenci włączeni do badania AURA3 [2] co 6 tygodni uzupełniali kwestionariusz EQ-5D-5L, co umożliwiło uzyskanie wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z badania klinicznego, będącego głównym źródłem danych dot. efektywności terapii w niniejszej analizie. Na tej podstawie dla każdego pacjenta obliczono wynik indeksu EQ-5D.

Średnia wartość użyteczności na podstawie kwestionariusza EQ-5D została obliczona poprzez uśrednienie wyników EQ-5D uzyskanych w kolejnych punktach czasowych dla każdego pacjenta, a następnie wyznaczono średnią wartość dla całej badanej populacji w ramach każdego stanu zdrowia (progresja/bez progresji).

Wartość użyteczności dla stanu bez progresji została obliczona poprzez włączenie wszystkich danych zebranych od rozpoczęcia badania do dnia wystąpienia progresji. Dla pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby, do określenia użyteczności dla stanu bez progresji uwzględniono wszystkie dane z okresu od rozpoczęcia badania.

Użyteczności dla stanu progresji wyznaczono przy uwzględnieniu danych zebranych w dniu wystąpienia progresji choroby, lub po tym dniu.

W poniższych tabelach (Tabela 18, Tabela 19) przedstawiono wartości użyteczności dla wcześniej określonych stanów zdrowia dla OZM i komparatora.

Tabela 18.
Uśrednione wartości użyteczności określonej na podst. kwestionariusza EQ-5D z badania AURA3 (OZM)

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	Odchylenie standardowe
Bez progresji	■	■
Progresja choroby	■	■

Tabela 19.
Uśrednione wartości użyteczności określonej na podst. kwestionariusza EQ-5D z badania AURA3 (P-CTH)

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	Odchylenie standardowe
Bez progresji	■	■
Progresja choroby	■	■

Biorąc pod uwagę wyższą średnią użyteczność stanu zdrowia na początku badania w ramieniu OZM niż w P-CTH (średnia wartość użyteczności ■ dla OZM oraz ■ dla komparatora), wykorzystanie zróżnicowanych wartości użyteczności stanu zdrowia według zastosowanej terapii byłoby niewłaściwe. W związku z tym średnia użyteczność dla obu terapii została wyznaczona poprzez obliczenie średniej użyteczności dla poszczególnych interwencji ważonej liczbą pacjentów, którzy uzupełnili kwestionariusz w obu ramionach badania. Otrzymaną wartość użyteczności zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 20). Zastosowane podejście jest konserwatywne, jako że w analizie nie założono żadnych korzyści związanych z jakością życia dla pacjentów stosujących OZM wynikających z doustnej formy podania tego leku.

Tabela 20.
Średnie ważone wartości użyteczności określone na podst. kwestionariusza EQ-5D z badania AURA3

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	Użyteczność	SD
Bez progresji	■	■	■
Progresja choroby	■	■	■

3.7.2. Użyteczności określone na podstawie przeglądu literatury

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP uwzględnionych w analizie przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji. Procedurę wykonanego przeglądu baz danych szczegółowo opisano w aneksie (rozd. A.1.2). Wynikiem przeglądu było włączenie do analizy 8 pozycji literaturowych: Huang 2016 [36], Nafees 2016 [37], Chouaid 2013 [38], Iyer 2013 [39], Doyle 2008 [40], Nafees 2008 [41], Tabberer 2006 [42], Lloyd 2005 [43].

W publikacji Huang 2016 [36] zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej w oparciu o wyniki badania KEYNOTE 010 dla pembrolizumabu. Badanie przeprowadzono wśród mieszkańców Stanów Zjednoczonych chorych na NDRP i otrzymujących leczenie w ramach II linii terapii. Wyniki dotyczące użyteczności uzyskano w oparciu o analizę kwestionariuszy pomiaru ogólnej jakości życia

wypełnionych przez 822 osoby. Nie odnaleziono publikacji pierwotnej z wynikami badania KEYNOTE 010 w zakresie jakości życia.

Celem badania Nafees 2016 [37] była ocena jakości życia chorych na przerzutowego NDRP oraz wpływu wystąpienia działań niepożądanych stopnia III/IV związanych z leczeniem NDRP na jakość życia pacjentów. Było to badanie wieloośrodkowe, w którym raportowano wyniki uzyskane w Wielkiej Brytanii, Francji, Australii, Chinach oraz Tajwanie. W przeprowadzonym badaniu ankietowym wzięło udział 451 osób, z czego 51% stanowiły kobiety. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę handlowania czasem (TTO).

W badaniu Chouaid 2013 [38] raportowano wyniki dotyczące oceny jakości życia chorych z zaawansowanym NDRP. Do badania włączono 263 pacjentów otrzymujących leczenie w ramach I, II lub III/IV linii terapii w 25 ośrodkach z Europy, Kanady, Australii i Turcji. Badaną populację stanowili chorzy na NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV ze statusem 0-2 w skali ECOG w wieku powyżej 18 lat, 61,2% badanych to mężczyźni. Użyteczności stanów zdrowia określono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz metody EQ-VAS. Raportowane wartości użyteczności dotyczą stanów zdrowia oraz kolejnych linii leczenia.

Badanie Iyer 2013 [39] miało na celu ocenę jakości życia chorych z zaawansowanym NDRP. Badaną populację stanowili pacjenci z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV, biorący udział w programie Adelphi NSCLC *Disease Specific Programme* (DSP). Do badania włączono 1231 osób z Francji i Niemiec, 67% stanowili mężczyźni, średni wiek określono na 63 lata.

W badaniu Doyle 2008 [40] przedstawiono wyniki dotyczące użyteczności stanów zdrowia chorych z zaawansowanym, przerzutowym NDRP. Badanie przeprowadzono w grupie 100 pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii, których średni wiek wynosił ok. 42 lata, 68,3% badanej populacji stanowiły kobiety. Jakość życia oceniono z wykorzystaniem metody loterii (SG) oraz skali VAS, uzyskane wyniki dotyczą zarówno stanów związanych z odpowiedzią na leczenie jak i występujących podczas leczenia działań niepożądanych.

Celem badania Nafees 2008 [41] było przedstawienie różnic w jakości życia pomiędzy stanami odpowiedzi na leczenie, stabilnej choroby i stanem po progresji choroby, wśród mieszkańców Wielkiej Brytanii chorujących na przerzutowego NDRP. W publikacji przedstawiono także użyteczności dotyczące działań niepożądanych III/IV stopnia związanych z zastosowanym leczeniem. Do badania włączono 110 osób, średni wiek badanych pacjentów wynosił 40,51 roku, 38% badanej populacji stanowiły kobiety. Wykorzystano metody SG oraz VAS.

W badaniu Tabberer 2006 [42] zaprezentowano wyniki oceny jakości życia chorych z NDRP oraz jej zmian wynikających z otrzymywanego przez pacjentów leczenia. Badanie przeprowadzono wśród 154 mieszkańców Wielkiej Brytanii.

W abstrakcie Lloyd 2005 [43] raportowano użyteczności stanów zdrowia chorych z NDRP w zależności od sposobów podawania leczenia w ramach otrzymywanej przez pacjentów terapii. Badanie przeprowadzono w Wielkiej Brytanii. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano metody SG oraz VAS.

Wyniki odnalezionych badań w zakresie użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w NDRP, a także użyteczności związane z leczeniem w ramach kolejnych linii terapii zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 21, Tabela 22). Dodatkowo uwzględniono wartości użyteczności proponowane przez NICE w ramach oceny analizy ekonomicznej dla OZM [1], odnalezionej w ramach przeszukania opublikowanych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii.

Tabela 21.
Zestawienie publikacji, których raportowano użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.

Publikacja	Populacja	Liczba pacjentów	Stan zdrowia	Użyteczność (95% CI)	
NICE 2016 [1]	-	-	Progresja	0,64	
			Odpowiedź na leczenie / Stabilna choroba	0,67	
Huang 2016 [36]	NDRP	273	Progresja	0,687 (0,664-0,710)	
		549	Bez progresji	0,761 (0,751-0,771)	
		500	Bez progresji bez AE	0,770 (0,760, 0,781)	
Nafees 2016 [37]	przerzutowyNDRP	451	Progresja	0,095	
			Odpowiedź na leczenie	0,773	
			Stabilna choroba	0,754	
Chouaid 2013 [38]	zaawansowany NDRP (stopień IIIB/IV)	64	Progresja	0,58 (0,50-0,66)	
		190	Bez progresji	0,70 (0,66-0,73)	
Nafees 2008 [41]	przerzutowyNDRP	100	Progresja	0,473	
			Odpowiedź na leczenie	0,673	
			Stabilna choroba	0,653	
Doyle 2008 [40]	zaawansowany, przerzutowy NDRP	100	Odpowiedź na leczenie	0,712	
			Stabilna choroba	0,626	
Tabberer 2006 [42]	NDRP	154	Progresja choroby	0,22	
			Odpowiedź na leczenie	0,49	
			Stabilna choroba	0,46	
Lloyd 2005 [43]	zaawansowany, przerzutowy NDRP	bd	Progresja choroby	0,42	
			Odpowiedź na leczenie	0,70	
			Stabilna choroba	Lek podawany doustnie	0,63
				Lek podawany dożylnie	0,58

Tabela 22.
Zestawienie publikacji raportujących wartości użyteczności dla kolejnych linii leczenia

Publikacja	Liczba pacjentów	Stan zdrowia	Użyteczność (95% CI)		
			I linia leczenia	II linia leczenia	III/IV linia leczenia
Chouaid 2013 [38]	115	Bez progresji	0,71 (0,67-0,76)	-	-
	26	Progresja	0,67 (0,59-0,75)	-	-
	47	Bez progresji	-	0,74 (0,68-0,80)	-
	17	Progresja	-	0,59(0,42-0,77)	-
	25	Bez progresji	-	-	0,62 (0,49-0,74)
	21	Progresja	-	-	0,46 (0,28-0,63)
Iyer 2013 [39]	1213	-	0,63	0,53	-

Spadki użyteczności stanów zdrowia wynikające z wystąpienia działań niepożądanych raportowano w kilku odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego publikacjach. Dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Zestawienie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem AE raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Publikacja	Działanie niepożądane	Użyteczność		
		Odpowiedź na leczenie	Stabilna choroba	Spadek użyteczności
Nafees 2016 [37]	Biegunka	0,557	0,532	-0,22
	Zmęczenie	0,485	0,460	-0,29
	Gorączka neutropeniczna	0,300	0,279	-0,47
	Wypadanie włosów	0,640	0,616	-0,14
	Nudności/ wymioty	0,578	0,553	-0,20
	Neutropenia	0,424	0,399	-0,35
	Wysypka	0,627	0,603	-0,15
	Krwotok	0,534	0,508	-0,25
	Nadciśnienie	0,749	0,729	-0,03
Nafees 2008 [41]	Wysypka	0,640	0,621	-0,032
	Biegunka	0,626	0,606	-0,047
	Zmęczenie	0,599	0,580	-0,073
	Gorączka neutropeniczna	0,582	0,563	-0,090
	Wypadanie włosów	0,628	0,608	-0,045
	Nudności/ wymioty	0,624	0,605	-0,048
	Neutropenia	0,583	0,563	-0,090
	Kaszel	-	0,580	-0,05 ^a

Publikacja	Działanie niepożądane	Użyteczność		
		Odpowiedź na leczenie	Stabilna choroba	Spadek użyteczności
Doyle 2008 [40]	Duszność	-	0,576	-0,05 ^a
	Ból	-	0,557	-0,07 ^a
	Kaszel, duszność i ból	-	0,461	-0,17 ^a
Tabberer 2006 [42]	Gorączka neutropeniczna	-	-	-0,27
	Wysypka	-	-	-0,06
	Neuropatia	-	-	-0,15
	Neutropenia	-	-	-0,14
	Nudności	-	-	-0,14
	Zapalenie jamy ustnej	-	-	-0,14
	Biegunka	-	-	-0,13

a) obliczenia własne

3.7.3. Dane uwzględnione w analizie

3.7.3.1. Użyteczności związane z zaawansowaniem choroby

W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności uzyskane w badaniu AURA3 (Tabela 24). Warto zauważyć, że pomimo, że wartości użyteczności dla stanu bez progresji pochodzące z badania AURA3 wydają się być wyższe w porównaniu do odpowiadających im użyteczności opublikowanych w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, różnica pomiędzy użytecznościami dla stanów bez progresji i progresji jest niższa w badaniu AURA3 niż w innych publikacjach. Wybór danych z badania AURA3 stanowi zatem podejście konserwatywne jako, że niższa różnica w użytecznościach stanów zdrowia bez progresji i progresji obniża zysk w efektach zdrowotnych wynikający ze stosowania terapii o wyższej skuteczności, tj. OZM.

Tabela 24.
Użyteczności stanów zdrowia przyjęte do modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Bez progresji	■	AURA3 (średnia ważona wartości dla OZM i P-CTH)
Progresja choroby	■	

Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności raportowane w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Spośród publikacji przedstawionych w rozdziale 3.7.2 dokonano wyboru tych, w których:

- wartości użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D (zgodnie z wytycznymi AOTMiT [10])

- wyniki uzyskane od pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV otrzymujących leczenie w ramach II linii terapii (zgodnie z definicją populacji docelowej w niniejszej analizie).

Jedyną publikacją spełniającą powyższe kryteria jest badanie Chouaid 2013. Do analizy włączono także wartości użyteczności wskazane przez NICE w analizie dla OZM.

Tabela 25.
Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości

Źródło	Stan zdrowia	Użyteczność
Chouaid 2013	Bez progresji	0,70
	Progresja choroby	0,58
NICE 2016	Bez progresji	0,67
	Progresja choroby	0,64

3.7.3.2. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych

Dodatkowo do modelu zaimplementowano spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia. W czterech publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego raportowano spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.

Największą liczbę zdarzeń niepożądanych uwzględniono w badaniach Nafees 2008 i Nafees 2016. W analizie wykorzystano dane z publikacji Nafees 2008. Wybór ten wydaje się być zasadny, z uwagi na następujące spostrzeżenia:

- w badaniu Nafees 2016 uwzględniono wyniki z krajów takich jak Chiny, Korea czy Tajwan, a więc zebrane wśród populacji innej rasy i o odmiennej kulturze, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki,
- badanie Nafees 2016 objęło pacjentów z NDRP leczonych w ramach I linii terapii, a więc badana populacja jest niezgodna z populacją rozpatrywaną w analizie,
- spadki użyteczności raportowane w publikacji Nafees 2016 są znacznie wyższe niż w pozostałych odnalezionych badaniach, więc zastosowanie ich w modelu wiązałoby się z przyjęciem niewspółmiernie wysokiego wpływu działań niepożądanych na jakość życia w porównaniu do wpływu wywieranego przez progresję choroby (por. rozdz. 3.7.3.1).

Zgodnie z powyższym, uwzględnione spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi pochodzą z publikacji Nafees 2008 oraz doszukanych niesystematycznie wcześniejszych analiz ocenianych przez NICE.

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane (por. rozdz. 3.6 – zdarzenia niepożądane o niezerowym prawdopodobieństwie wystąpienia dla przynajmniej jednej interwencji):

- biegunka,

- wysypka,
- nudności,
- spadek apetytu,
- trombocytopenia,
- leukopenia,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej,
- zmęczenie / astenia
- zapalenie jamy ustnej,
- wymioty,
- anemia,
- duszność,
- neutropenia,
- ból (mięśni szkieletowych i pleców).

W oryginalnym modelu nie uwzględniono leukopenii, jej koszt nie został zatem uwzględniony w analizie, co stanowi podejście konserwatywne, gdyż leukopenia częściej występuje w przypadku terapii P-CTH niż terapii OZM (por. rozdz. 3.6).

Wartości spadków użyteczności przyjęte do modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Biegunka	-0,047	Nafees 2008
Wysypka	-0,032	Nafees 2008
Nudności	-0,048	Nafees 2008
Spadek apetytu	0	Założenie
Trombocytopenia	-0,050	Założenie (jak w analizie NICE dla nintedanibu [44])
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0	Założenie (jak w analizie NICE dla OZM [1])
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	0	Założenie (jak w analizie NICE dla OZM [1])
Zmęczenie / astenia	-0,073	Nafees 2008
Zapalenie jamy ustnej	-0,050	Założenie (jak w analizie NICE dla OZM [1])
Wymioty	-0,048	Nafees 2008
Anemia	-0,073	Założono wartość taką jak w przypadku zmęczenia / astenii
Duszność	-0,050	Założenie (jak w analizie NICE dla niwolumabu [45])
Neutropenia	-0,090	Nafees 2008
Ból (mięśni szkieletowych i pleców)	0	Założenie (jak w analizie NICE dla OZM [1])

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

3.8.1.1. Koszty ozymertynibu

Koszt OZM uzyskano od Zamawiającego. W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w ramach proponowanego programu lekowego finansowane będą dwa opakowania preparatu Tagrisso® zawierające po 30 tabletek OZM w dawce odpowiednio 40 mg i 80 mg. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego dla OZM zalecana dawka leku wynosi 80 mg, podawana jeden raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka OZM powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę.

[Redacted content]

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

Tabela poniżej (Tabela 28) przedstawia wnioskowane ceny zbytu netto produktu leczniczego Tagrisso® oraz kalkulację cen hurtowych brutto za opakowania tego leku uwzględnione w analizie. Przy wyznaczaniu cen hurtowych brutto za opakowania OZM, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, przyjęto wartości podatku VAT i marży hurtowej na poziomie odpowiednio 8% i 5%.

Tabela 28.
Cena OZM

Opakowanie	LDD	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Tagrisso®, 30 x 40 mg	1 x 40 mg			
Tagrisso®, 30 x 80 mg	1 x 80 mg			

Opakowania preparatu Tagrisso® uwzględnione w analizie odpowiadają 30-dniowej terapii OZM. Sposób monitorowania terapii OZM określony w projekcie programu lekowego [18] nie wskazuje w sposób jednoznaczny częstości wykonywania wizyt kontrolnych (nie rzadziej niż co 3 miesiące). Ze względu na przyjętą w modelu długość cyklu pacjenci z ocenianej w analizie kohorty przerywają terapię w odstępach tygodniowych. Niemniej jednak, w przypadku leków doustnych stosowanych w warunkach domowych, lek wydawany jest pacjentom w pełnych opakowaniach i w taki sposób rozliczany jest jego koszt między świadczeniodawcą a NFZ. W związku z tym koszty OZM ponoszone przez NFZ będą najprawdopodobniej niezależne od dokładnego momentu przerywania terapii u pacjenta w okresie stosowania danego opakowania preparatu Tagrisso®, a jedynie od liczby opakowań OZM rozpoczętych w leczeniu tego pacjenta. Tym bardziej, że z uwagi na niepewne warunki przechowywania, niemożliwe jest zwrócenie niewykorzystanego opakowania do szpitala. W związku z tym w analizie przyjęto, że NFZ

finansować będzie koszt całego opakowania OZM, a nie faktycznie wykorzystanej jego części. Takie założenie w analizie stanowi podejście konserwatywne, gdyż zwiększa wydatki NFZ na OZM. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 8), zgodnie z obowiązującymi regulacjami w zakresie realizacji umów w zakresie programów lekowych [46], założono, że NFZ finansować będzie jedynie wykorzystane części opakowań tego leku.

W analizie założono dawkowanie OZM na poziomie 80 mg dziennie (zgodnie z projektem programu lekowego [18]). W przypadku scenariusza analizy wrażliwości, w którym uwzględniono finansowanie przez NFZ jedynie wykorzystanych części opakowań OZM, zgodnie z założeniem przyjętym w oryginalnym modelu uwzględniono względną intensywność dawki (*relative dose intensity*, RDI) dla preparatu Tagrisso® na poziomie ████████ co przekłada się na średnią dawkę OZM wynoszącą ████████

3.8.1.2. Koszty pozostałych leków

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione ceny następujących leków chemoterapeutycznych: winorelbiny, gemcitabiny, paklitakselu, cisplatyny, karboplatyny oraz pemetreksedu.

Wykorzystując Charakterystyki Produktów Leczniczych [34, 35, 47–50] oraz wytyczne PTOK [51] określono dawkowanie poszczególnych schematów P-CTH uwzględnionych w analizie. W obliczeniach przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP wynosi 1,68 m² (rozdz. 3.1). Dawkowanie leków zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Dawkowanie leków w schematach P-CTH

Schemat P-CTH	Substancja	Średnia liczba cykli leczenia ^a	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka [mg/m ²]	Zużycie [mg]
WIN + CIS	WIN	6	3	2	30	606
	CIS			1	100	1 010
GEM + CIS	GEM	6	3	2	1250	25 239
	CIS			1	100	1 010
PAC + CRB	PAC	6	3	1	200	2 019
	CRB			1	400	4 038

Schemat P-CTH	Substancja	Średnia liczba cykli leczenia ^a	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka [mg/m ²]	Zużycie [mg]
PMX + CIS	PMX	6	3	1	500	5 048
	CIS			1	75	757

a) zgodnie z treścią wytycznych PTOK czas trwania leczenia II linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów; w analizie przyjęto, że czas trwania terapii II linii jest nie dłuższy niż maksymalny czas trwania terapii I linii, tj. 6 cykli

Wszystkie uwzględnione substancje są refundowane w leczeniu raka płuc w ramach katalogu chemioterapii (WIN, GEM, PAC, CIS, CRB) lub programu lekowego (PMX), dlatego całkowite koszty terapii tymi lekami ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki). W analizie nie uwzględniono kosztów premedykacji z użyciem deksametazonu dla schematów PMX + CIS oraz PAC + CRB. Wpływ tych kosztów na wyniki analizy byłby znikomy, a zastosowane podejście jest konserwatywne. Nie uwzględniono również kosztów premedykacji z zastosowaniem witaminy B12 oraz kwasu foliowego w terapii PMX + CIS. Zarówno witamina B12, jak i kwas foliowy nie są refundowane w tym wskazaniu. **Należy jednak zaznaczyć, że pacjenci leczeni OZM nie muszą stosować premedykacji, co wiąże się z brakiem konieczności dodatkowej hospitalizacji i pozytywnym wpływem na jakość życia.**

Na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 na dzień 1 listopada 2016 roku [3] wyznaczono ceny za miligram preparatów zawierających uwzględnione substancje. Następnie na podstawie ceny za miligram dla każdego z preparatów zawierających daną substancję czynną oraz jego sprzedaży w okresie wrzesień 2015–sierpień 2016 [5] oszacowano średnią cenę za miligram danej substancji.

Dodatkowo przeanalizowano komunikaty DGL dotyczące sprzedaży analizowanych leków chemoterapeutycznych. Uzyskane wyniki wskazują na niższe ceny rzeczywiste poszczególnych preparatów niż te wynikające z zapisów obwieszczenia Ministra Zdrowia. Ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne. [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęcie niższych cen leków wchodzących w skład komparatora na podstawie danych z komunikatów DGL stanowi podejście konserwatywne.

W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz uwzględnione w analizie ceny za miligram leków chemoterapeutycznych (Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32, Tabela 33, Tabela 34, Tabela 35).

Tabela 30.
Średni koszt za miligram winorelbiny

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
Navelbine	5909990173617	2,7%	5,56	2,61
Navelbine	5909990173624	17,1%	5,56	2,51
Navirel	5909990573325	0,8%	5,67	2,84
Navirel	5909990573349	13,9%	2,72	2,02
Neocitec	5909990668052	11,5%	5,67	2,21
Neocitec	5909990668045	1,8%	5,67	2,62
Navelbine	5909990945016	14,8%	9,17	9,16
Navelbine	5909990945115	37,3%	9,17	9,16
Średnia cena za miligram			4,77^c	2,31^c

a) na podstawie danych z okresu wrzesień 2015-sierpień 2016, b) jednostkowa cena za limit finansowania, c) w średniej uwzględniono jedynie preparaty podawane dożylnie, co stanowi podejście konserwatywne

Tabela 31.
Średni koszt za miligram gemcitabiny

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
GEMCIT	5909990775224	0,6%	0,14	0,02
GEMCIT	5909990818143	0,0%	0,07	0,06
GEMCIT	5909990775200	0,0%	0,19	0,05
Gemcitabine Accord	5909990976096	0,2%	1,25	0,05
Gemcitabine Actavis	5909990932580	0,7%	0,10	0,08
Gemcitabine Actavis	5909990932603	14,3%	0,10	0,06
Gemcitabine Actavis	5909990932597	12,3%	0,10	0,05
Gemcitabinum Accord	5909990976089	19,3%	0,09	0,05
Gemcitabinum Accord	5909990976072	2,6%	0,09	0,07
Gemcitabinum Accord	5909990976102	9,3%	0,09	0,05
Gemsol	5909990871032	15,6%	0,10	0,04
Gemsol	5909990870998	2,3%	0,10	0,06
Gemsol	5909990871049	22,8%	0,10	0,04
Średnia cena za miligram			0,10	0,05

a) na podstawie danych z okresu wrzesień 2015-sierpień 2016, b) Jednostkowa cena za limit finansowania.

Tabela 32.
Średni koszt za miligram paklitakselu

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
Paclitaxel-Ebewe	5909990018383	0,4%	1,13	0,49

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
Paclitaxel-Ebewe	5909990018390	5,5%	1,13	0,40
Paclitaxel-Ebewe	5909990018406	1,0%	1,13	0,34
Paclitaxel-Ebewe	5909990018420	19,9%	1,13	0,36
PACLITAXEL KABI	5909990874347	0,0%	0,95	0,60
PACLITAXEL KABI	5909990874446	7,6%	0,53	0,27
PACLITAXEL KABI	5909990874361	1,3%	0,56	0,41
PACLITAXEL KABI	5909990874385	0,2%	0,53	0,29
PACLITAXEL KABI	5909990874408	12,0%	0,53	0,30
Paclitaxelum Accord	5909991037086	1,0%	0,53	0,41
Paclitaxelum Accord	5909990840267	0,6%	0,95	0,54
Paclitaxelum Accord	5909990840274	6,1%	0,56	0,38
Paclitaxelum Accord	5909990840281	17,5%	0,53	0,36
Paclitaxelum Accord	5909991037093	4,5%	0,45	0,35
Sindaxel	5909990976010	0,3%	1,43	0,77
Sindaxel	5909990976027	4,0%	1,05	0,52
Sindaxel	5909990976034	3,9%	3,41	0,45
Średnia cena za miligram			0,90	0,38

a) na podstawie danych z okresu wrzesień 2015-sierpień 2016, b) jednostkowa cena za limit finansowania

Tabela 33.
Średni koszt za miligram cisplatyny

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	12,1%	0,79	0,46
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	0,8%	0,95	0,83
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	7,1%	0,88	0,55
Cisplatin Teva	5909990722600	3,0%	0,91	0,61
Cisplatin Teva	5909990722631	9,6%	0,68	0,48
Cisplatin Teva	5909990722648	19,7%	0,68	0,45
Cisplatinum Accord	5909990838752	0,2%	0,73	0,55
Cisplatinum Accord	5909990894772	30,0%	0,68	0,38
Cisplatinum Accord	5909990838769	16,2%	0,73	0,40
Cisplatinum Accord	5909990838745	1,3%	0,68	0,57
Średnia cena za miligram			0,73	0,44

a) na podstawie danych z okresu wrzesień 2015-sierpień 2016, b) jednostkowa cena za limit finansowania

Tabela 34.
Średni koszt za miligram karboplatyny

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
Carbomedac	5909990816156	0,1%	0,39	0,33
Carbomedac	5909990816194	0,8%	0,27	0,25
Carbomedac	5909990816187	5,0%	0,31	0,25
Carbomedac	5909990816170	3,9%	0,24	0,24
Carbomedac	5909990816163	0,6%	0,28	0,27
Carboplatin Accord	5909990851058	19,4%	0,23	0,21
Carboplatin Accord	5909990776733	6,3%	0,30	0,22
Carboplatin Accord	5909990776740	33,9%	0,25	0,21
Carboplatin Accord	5909990776726	1,0%	0,27	0,25
Carboplatin - Ebewe	5909990662753	0,0%	0,33	0,00
Carboplatin - Ebewe	5909990662760	0,0%	0,28	0,00
Carboplatin - Ebewe	5909990450039	0,1%	0,33	0,24
Carboplatin - Ebewe	5909990450022	0,0%	0,33	0,28
Carboplatin Pfizer	5909990477418	0,6%	0,52	0,25
Carboplatin Pfizer	5909990477432	23,9%	0,24	0,21
Carboplatin Pfizer	5909990477425	4,2%	0,29	0,24
Średnia cena za miligram			0,25	0,21

a) na podstawie danych z okresu wrzesień 2015-sierpień 2016, b) jednostkowa cena za limit finansowania

Tabela 35.
Średni koszt za miligram pemetreksedu

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
Alimta 100 mg	5909990080205	21,5%	5,84	5,65
Alimta 500 mg	5909990009664	65,3%	5,84	5,49
Pemetreksed Adamed	5909991253820	0,0%	5,84	0,00
Pemetreksed Adamed	5909991253813	7,1%	5,84	4,92
Pemetreksed Adamed	5909991253806	2,8%	5,84	5,16
Pemetrexed Accord	5055565724620	0,1%	4,38	1,72
Pemetrexed Accord	5055565724613	0,1%	4,38	3,71
Pemetrexed Accord	5055565724736	0,0%	4,38	0,00
Pemetrexed Alvogen	5909991258573	0,0%	5,84	0,00
Pemetrexed Alvogen	5909991258597	0,0%	5,84	0,00
Pemetrexed Sandoz	5907626706093	1,3%	5,84	2,75
Pemetrexed Sandoz	5907626706086	1,5%	5,84	3,67

Nazwa leku	Kod EAN	Średni udział sprzedaży ^a	Średnia cena za miligram [zł]	
			MZ ^b	DGL ^a
Pemetrexed Sandoz	5907626706079	0,4%	5,84	3,43
Średnia cena za mg			5,84	5,40

a) na podstawie danych z okresu wrzesień 2015-sierpień 2016, b) jednostkowa cena za limit finansowania

Następnie na podstawie oszacowanego zużycia każdej z substancji (rozdz. 3.8.1.2) obliczono koszty poszczególnych schematów wchodzących w skład komparatora – P-CTH. Na podstawie badania Schnabel 2012 [53] oszacowano częstość stosowania każdego z powyższych schematów w II linii leczenia NDRP w Polsce. Wykorzystując powyższe dane obliczono średni tygodniowy koszt P-CTH u jednego pacjenta wykorzystany w analizie (Tabela 36).

Tabela 36.
Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią

Schemat	Częstość stosowania terapii	Tygodniowy koszt leczenia jednego pacjenta	
		MZ	DGL
WIN + CIS	65,18%	201,12 zł	102,63 zł
GEM + CIS	12,50%	181,84 zł	92,75 zł
PAC + CRB	2,68%	158,09 zł	91,09 zł
PMX + CIS	19,64%	1 667,71 zł	1 533,00 zł
Średni koszt		485,64 zł	382,05 zł

Należy zaznaczyć, że publikacja Schnabel 2012 dotyczy schematów leczenia P-CTH stosowanych w Polsce w latach 2009-2011. Brak jest danych pozwalających na stwierdzenie, w jakim stopniu zmieniły się udziały poszczególnych terapii od tego czasu. Należy jednak podkreślić, że obecnie schemat PMX + CIS/CRB jest tańszy niż w latach 2009-2011, a więc w okresie którego dotyczy badanie Schnabel 2012 (od marca 2016 wprowadzono już 4 generyczne preparaty PMX), a zatem jest obecnie prawdopodobnie znacznie bardziej dostępny. Dodatkowo schemat PMX z platyną to najskuteczniejszy schemat rekomendowany w wytycznych. W konsekwencji, najprawdopodobniej udział schematu PMX + CIS w P-CTH jest obecnie wyższy niż udział wynikający z publikacji Schnabel 2012, a zatem przyjęty średni koszt P-CTH jest prawdopodobnie zaniżony. Koszt P-CTH został oszacowany zatem w sposób konserwatywny. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 5a, 5b) jako koszt P-CTH uwzględniono najniższy i najwyższy koszt spośród kosztów uwzględnionych schematów (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty P-CTH – dane uwzględnione w analizie

Schemat		
Analiza podstawowa	485,64 zł	382,05 zł
Wariant minimalny (scenariusz 5a)	158,09 zł	91,09 zł
Wariant maksymalny (scenariusz 5b)	1 667,71 zł	1 533,00 zł

3.8.2. Koszty podania leków

Ozymertynib jest podawany w postaci tabletek, stąd założono, że podanie nie wiąże się z dodatkowym kosztem, a kolejne opakowania przepisane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii w programie lekowym.

Terapia schematem PMX + CIS odbywa się w ramach programu lekowego B.6. W związku z tym, koszt podania dla tego schematu został oszacowany na podstawie Zarządzenia NFZ Nr 66/2016/DGL z dnia 30 czerwca 2016 [46]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt podania leków w schemacie PMX+CIS

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł

Koszty podania pozostałych schematów uwzględnionych w ramach P-CTH określono na podstawie Zarządzenia NFZ Nr 68/2016/DGL z dnia 30 czerwca 2016 r. [54], przy czym założono, że podanie chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszt podania leków w schematach WIN + CIS, GEM + CIS, PAC + CRB

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00 zł	364,00 zł

Liczbę podań poszczególnych schematów chemioterapii w ramach terapii NDRP oszacowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych [34, 35, 47–50] i wytycznych PTOK [51] oraz przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Częstość podania poszczególnych schematów w P-CTH

Schemat	Substancja	Liczba podań na cykl ^a	Liczba hospitalizacji na cykl ^a
PMX + CIS	Pemetreksed	1	1
	Cisplatyna	1	
WIN + CIS	Winorelbina	2	2
	Cisplatyna	1	

Schemat	Substancja	Liczba podań na cykl ^a	Liczba hospitalizacji na cykl ^a
GEM + CIS	Gemcytabina	2	2
	Cisplatyna	1	
PAC + CRB	Paklitaksel	2	1
	Karboplatyna	1	

a) długość cyklu = 21 dni

Koszty podania poszczególnych schematów chemioterapii podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 41). Oszacowano także średni tygodniowy koszt podania ważony częstością stosowania terapii.

Tabela 41.
Podsumowanie kosztów podania leków w P-CTH

Schemat	Częstość stosowania terapii	Koszt świadczenia	Liczba świadczeń na cykl	Liczba świadczeń na tydzień	Tygodniowy koszt podania
PMX + CIS	19,64%	468,00 zł	1	0,33	156,00 zł
WIN + CIS	65,18%	364,00 zł	2	0,67	242,67 zł
GEM + CIS	12,50%	364,00 zł	2	0,67	242,67 zł
PAC + CRB	2,68%	364,00 zł	1	0,33	121,33 zł
Średni koszt podania					222,39 zł

3.8.3. Koszty monitorowania leczenia

Listy badań diagnostycznych zawarte w opisie obowiązującego programu B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy leczeniu gefitynibem/erlotynibem” [4] i w proponowanym projekcie programu lekowego dla OZM są zbliżone. Jedyną znaczną różnicą jest konieczność potwierdzenia obecności mutacji T790M w genie EGFR w przypadku kwalifikacji do leczenia OZM. Koszt diagnostyki tej mutacji oszacowano w rozdz. 3.8.8 i uwzględniono oddzielnie w analizie. Ponadto, badania obrazowe przy leczeniu gefitynibem/erlotynibem wykonywane są raz na 2 miesiące, natomiast zgodnie z projektem programu lekowego dla OZM będą wykonywane co 3 miesiące.

W związku z powyższym koszt monitorowania terapii OZM przyjęto w analizie na podstawie kosztu monitorowania terapii gefitynibem/erlotynibem w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego B.6. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii OZM określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib/erlotynib)* dostępną w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Uwzględniony w analizie koszt monitorowania leczenia OZM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42). W świetle powyższych spostrzeżeń dotyczących częstości badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia, koszt monitorowania leczenia OZM będzie prawdopodobnie niższy, a przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.

Tabela 42.
Koszty monitorowania – OZM

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib/erlotynib)	59,77	52 zł	3 108,04 zł	59,57 zł

Koszty monitorowania w ramach terapii P-CTH określono na podstawie Zarządzenia Nr 66/2016/DGL z dnia 30 czerwca 2016 r. [46] oraz Zarządzenia Nr 68/2016/DGL z dnia 30 czerwca 2016 r. [54].

Terapia schematem PMX + CIS odbywa się w ramach programu lekowego B.6. Zgodnie z zarządzeniem 66/2016/DGL, koszt monitorowania terapii PMX + CIS określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed)* dostępną w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Koszt monitorowania terapii analizowanym schematem P-CTH wynosi 45,88 zł tygodniowo (Tabela 43). Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że wycena świadczenia dotyczy 52 tygodni terapii. W rzeczywistości, zgodnie z zapisami zarządzenia 66/2016/DGL, w przypadku, gdy u pacjenta zastosowano leczenie zgodnie z opisem programu krótsze niż rok, świadczenie ryczałtu za diagnostykę może być wykazywane w całości nie częściej niż raz w trakcie trwania okresu rozliczeniowego lub rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). Terapia schematem PMX + CIS trwa maksymalnie 18 miesięcy, zatem przyjęty w analizie sposób obliczeń kosztu monitorowania terapii jest zaniżony, co stanowi podejście konserwatywne.

Tabela 43.
Koszty monitorowania – PMX + CIS

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000010	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed)	46,04	52 zł	2 394,08 zł	45,88 zł

Przyjęto, że monitorowanie leczenia w ramach pozostałych schematów uwzględnionych w ramach P-CTH odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (na podstawie zarządzenia 68/2016/DGL). Przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Koszt świadczenia oszacowano na 29,90 zł tygodniowo (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty monitorowania – WIN + CIS, GEM + CIS, PAC + CRB

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	260,00 zł	1 560,00 zł	29,90 zł

Koszty monitorowania terapii P-CTH oszacowano uśredniając koszty poszczególnych schematów leczenia, wykorzystując częstości ich stosowania (patrz rozdz. 3.8.1.2) jako wagi. W rezultacie jako koszt monitorowania dla komparatora niniejszej analizy przyjęto koszt 33,04 zł tygodniowo (Tabela 45).

Tabela 45.
Podsumowanie kosztów monitorowania w P-CTH

Schemat	Częstość stosowania terapii	Tygodniowy koszt monitorowania
PMX + CIS	19,64%	45,88 zł
WIN + CIS	65,18%	29,90 zł
GEM + CIS	12,50%	29,90 zł
PAC + CRB	2,68%	29,90 zł
Średni koszt monitorowania		33,04 zł

3.8.4. Koszty kolejnej linii leczenia

Zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 3.5, w kolejnych liniach leczenia po zakończeniu terapii OZM u pacjentów stosowane będą P-CTH, chemioterapia w monoterapii (GEM/WIN) lub BSC, natomiast u pacjentów po zakończeniu II linii z zastosowaniem P-CTH stosowane będą chemioterapia w monoterapii (GEM/WIN) lub BSC.

Koszty P-CTH oszacowano w rozdz. 3.8.1.2.

W kolejnych tabelach (Tabela 46, Tabela 47) zestawiono koszty chemioterapii z zastosowaniem GEM/WIN stosowanych w monoterapii. [redacted] koszty oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 na dzień 1 listopada 2016 roku [3] oraz wielkości sprzedaży w okresie wrzesień 2015–sierpień 2016 [5]. [redacted] koszty oszacowano na podstawie komunikatów DGL dotyczących sprzedaży analizowanych leków chemoterapeutycznych za okres wrzesień 2015–sierpień 2016.

Tabela 46.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii [redacted]

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (28 dni)	Koszt tygodniowy
Gemcytabina	0,10 zł	1250 mg/m ²	3	158,82 zł
Winorelbina	4,77 zł	30 mg/m ²	4	240,67 zł
Średnia				199,75 zł

Tabela 47.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (28 dni)	Koszt tygodniowy
Gemcytabina	0,05 zł	1250 mg/m ²	3	76,32 zł
Winorelbina	2,31 zł	30 mg/m ²	4	116,58 zł
Średnia				96,45 zł

U pacjentów, którzy nie otrzymują aktywnego leczenia, w modelu założono zastosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC, *Best Standard Care*). Nie odnaleziono danych dot. zużycia zasobów w ramach terapii BSC. W konsekwencji w celu określenia kosztu BSC w analizie wykorzystano dane z analizy ekonomicznej dla niwolumabu w leczeniu raka płuca przedłożonej AOTMiT [55]. 4-tygodniowy koszt BSC u jednego pacjenta oszacowano tam na 3 692,12 zł (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt BSC

Schemat terapeutyczny	Koszt za 4 tyg.	Koszt tygodniowy
BSC	3 692,12 zł	923,03 zł

W ramach kolejnej linii terapii uwzględniono również koszty podania leków i koszty monitorowania terapii. Dla P-CTH koszty te oszacowano w rozdz. 3.8.2 i 3.8.3.

Koszty podania i monitorowania terapii w przypadku chemioterapii stosowanej w monoterapii wyznaczono analogicznie jak dla P-CTH (Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51).

Tabela 49.
Koszt podania leków – chemioterapia w monoterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00 zł	364,00 zł

Tabela 50.
Podsumowanie kosztów podania leków - chemioterapia w monoterapii

Substancja	Częstość stosowania terapii	Koszt świadczenia	Liczba świadczeń na cykl (28 dni)	Liczba świadczeń na tydzień	Tygodniowy koszt podania
Gemcytabina	50% ^a	364,00 zł	3	0,75	273,00 zł
Winorelbina	50% ^a	364,00 zł	4	1	364,00 zł
Średni koszt podania					318,50 zł

Tabela 51.
Koszty monitorowania – chemioterapia w monoterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	260,00 zł	1 560,00 zł	29,90 zł

Miesięczne koszty kolejnej linii leczenia dla poszczególnych schematów wyznaczono jako sumy kosztów leków, kosztów ich podania i kosztów monitorowania terapii z ich zastosowaniem. Następnie uzyskane wartości zostały uśrednione przy uwzględnieniu odsetków pacjentów stosujących te schematy terapeutyczne w ramach kolejnych linii leczenia zgodnie z wartościami przyjętymi w niniejszej analizie (patrz rozdz. 3.5).

Koszty związane z kolejną linią leczenia zostały naliczone jednorazowo i dotyczą wszystkich pacjentów przechodzących do stanu „progresja choroby” prezentowanego modelu. Ze struktury modelu opartego o analizę przeżycia wynika ograniczenie dotyczące braku możliwości dokładnego określenia czasu trwania leczenia u pacjentów, którzy przechodzą do stanu „progresja choroby” i u których w tym samym cyklu występuje zgon. Podejście takie powoduje niewielkie niedoszacowanie lub zawyżenie kosztów związanych z kolejną linią leczenia, jednakże wpływ takiej sytuacji na wyniki jest minimalizowany poprzez zastosowanie cyklu o długości 1 tygodnia.

3.8.5. Koszty po progresji choroby

W przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci przerywają terapię OZM / P-CTH i kontynuują terapię w ramach kolejnych linii leczenia (por. rozdz. 3.5). Założono, że po zakończeniu wszystkich uwzględnionych linii leczenia nadal monitorowany jest przebieg choroby jednak nie jest prowadzone już aktywne leczenie. W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby u pacjenta będą wykonywane te same badania diagnostyczne, co w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, a koszt monitorowania będzie taki sam, jak w ramach procedury *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib/erlotynib)* [46] (Tabela 52, por. rozdz. 3.8.3).

Tabela 52.
Koszt monitorowania pacjentów po progresji

Parametr	Koszt tygodniowy
Monitorowanie pacjentów po progresji	59,57 zł

3.8.6. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt tygodniowego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym (zgodnie z założeniem przyjętym w oryginalnym modelu). W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Koszt ten oszacowano jako średnią wartość punktu ważoną wielkością kontraktu z

hospicjami (Tabela 53). Dane te zostały zaczerpnięte z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ w Polsce [56].

Tabela 53.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Średni koszt osobodnia	Średni koszt tygodniowy
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000075	218,01 zł	1 526,04 zł

3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane (por. rozdz. 3.6 – są to zdarzenia niepożądane o niezerowym prawdopodobieństwie wystąpienia dla przynajmniej jednej interwencji):

- biegunka,
- wysypka,
- nudności,
- spadek apetytu,
- trombocytopenia,
- leukopenia,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej,
- zmęczenie / astenia,
- zapalenie jamy ustnej,
- wymioty,
- anemia,
- duszność,
- neutropenia,
- ból (mięśni szkieletowych i pleców).

W oryginalnym modelu nie uwzględniono leukopenii, zatem w analizie przyjęto koszt leczenia tego AE na poziomie 0 zł, co stanowi podejście konserwatywne, gdyż leukopenia częściej występuje w przypadku terapii P-CTH niż terapii OZM (por. rozdz. 3.6).

Koszty wystąpienia pozostałych zdarzeń uwzględnionych w analizie oszacowano na podstawie kosztów jednostkowych raportowanych przez NFZ oraz odnalezionych publikacji.

3.8.7.1. Anemia, trombocytopenia

Koszty wystąpienia anemii i trombocytopenii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2015 (najświeższe dostępne dane) określonych dla trzech grup JGP, w ramach których

rozliczane jest leczenie tych zdarzeń niepożądanych [57]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszty leczenia anemii i trombocytopenii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2015 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2015 roku
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni	14 725	4 732,64 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 1 dnia	25 279	1 587,27 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona < 2 dni	16 018	496,75 zł
Średnia ważona:		2 102,20 zł

3.8.7.2. Biegunka, nudności, wymioty, neutropenia

Koszty wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów oraz neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [58]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2015 [59]. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt leczenia biegunki, nudności i neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	2 859,77 zł
Nudności	2 860,00 zł	2 859,77 zł
Wymioty	2 860,00 zł	2 859,77 zł
Neutropenia	5 771,29 zł	5 770,82 zł

3.8.7.3. Dusznosc

Koszt wystąpienia duszności oszacowano w analizie jako średnia wartość hospitalizacji dla grupy D37 - Inne choroby układu oddechowego [57]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszty leczenia duszności

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
D37 - Inne choroby układu oddechowego	1 819,14 zł

3.8.7.4. Zmęczenie i osłabienie

W przypadku wystąpienia zmęczenia lub osłabienia przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Na podstawie zarządzenia 62/2016 Prezesa NFZ [60] przyjęto wartość punktową takiej wizyty, a wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [56] jako średnią wycenę świadczenia w zakresie onkologii w 2016 roku, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt leczenia zmęczenia i osłabienia

Zdarzenie niepożądane	Świadczenie specjalistyczne	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
Zmęczenie i osłabienie	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,12 zł	35,41 zł

3.8.7.5. Pozostałe zdarzenia niepożądane

Przyjęto, że pozostałe działania niepożądane są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów.

3.8.7.6. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 58) zestawiono koszty zdarzeń niepożądanych przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 58.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Koszt
Anemia	2 102,20 zł
Biegunka	2 859,77 zł
Duszność	1 819,14 zł
Nudności	2 859,77 zł
Zmęczenie i osłabienie	35,41 zł
Wymioty	2 859,77 zł
Neutropenia	5 770,82 zł
Trombocytopenia	2 102,20 zł
Wysypka	0 zł
Spadek apetytu	0 zł
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0 zł
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	0 zł
Zapalenie jamy ustnej	0 zł
Duszność	0 zł
Ból (mięśni szkieletowych i pleców)	0 zł

Zdarzenia niepożądane	Koszt
Leukopenia	0 zł

3.8.8. Koszty badań genetycznych

Zgodnie z projektem programu lekowego w ramach kwalifikacji do programu u pacjentów przeprowadzana jest diagnostyka mutacji T790M w genie EGFR w formie biopsji tkanki lub badania ctDNA pobieranego z osocza.

W analizie podstawowej założono, że koszt diagnostyki mutacji T790M w genie EGFR rozliczany będzie w ramach ryczałtu diagnostycznego w proponowanym programie lekowym, zatem koszt ten uwzględniono w ramach kosztu monitorowania terapii OZM (por. rozdz. 3.8.3). Takie podejście jest uzasadnione, ponieważ, podstawowym źródłem finansowania diagnostyki mutacji EGFR w ramach budżetu NFZ jest ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) dla substancji czynnych erlotynib oraz gefitynib, a także w programie lekowym B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34) dla substancji czynnej afatynib. Założono zatem, że podobnie rozliczany będzie koszt diagnostyki mutacji T790M w genie EGFR.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny sposób finansowania. Zgodnie z zarządzeniem Nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 [61] od 1 stycznia 2017 badania genetyczne w chorobach nowotworowych są finansowane ze środków publicznych. W katalogu 1c produktów do sumowania wymieniono trzy świadczenia pozwalające na rozliczenie badań genetycznych wykonanych w diagnostyce chorób nowotworowych:

- *Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych,*
- *Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych,*
- *Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.*

Diagnostyka mutacji T790M mieści się w standardowym panelu badania mutacji w genie EGFR i nie różni się od badania mutacji w tym genie wykonywanego w ramach kwalifikacji do programów lekowych dla terapii z zastosowaniem obecnie refundowanych w Polsce leków z grupy EGFR-TKI (afatynibu, erlotynibu, gefitynibu). Badanie mutacji w genie EGFR, w tym T790M, może być rozliczone poprzez wykazanie produktu kontraktowego „*Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*”, gdyż metoda diagnostyczna służąca do wykonania tego badania została wymieniona w punkcie 3.1 „*Prosty Test*” kategorii szczegółowej zakresu badań przypisanych do tego produktu jako „*Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 ampliconów przy użyciu reakcji PCR1/ sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych*”. W konsekwencji koszt wykonania badań w kierunku obecności mutacji T790M uwzględniony w analizie wynosi 624 zł (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt badań na obecność mutacji T790M w genie EGFR – analiza wrażliwości

Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	12	52 zł	624 zł

Procedury dot. badań genetycznych w chorobach nowotworowych znajdują się w katalogu 1c świadczeń do sumowania, w związku z tym w celu oszacowania pełnego kosztu wykonania badania genetycznego w kierunku wykrycia mutacji T790M konieczne jest naliczenie dodatkowego kosztu hospitalizacji. W analizie przyjęto, że wykonywanie badań genetycznych w NDRP będzie wykonywane w ramach grupy JGP D28 „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej” (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt hospitalizacji w celu wykonania badania na obecność mutacji T790M w genie EGFR – analiza wrażliwości

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni ^a	Koszt punktu	Koszt hospitalizacji
D28	5.51.01.0004028	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	23	52 zł	1 196 zł

a) typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa

Ostatecznie łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność mutacji T790M w genie EGFR (zarówno biopsji tkanki, jak i badania ctDNA) został określony w analizie na poziomie 1 820 zł (Tabela 61).

Tabela 61.
Łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność mutacji T790M w genie EGFR – analiza wrażliwości

Kategoria	Koszt
Koszt badań genetycznych	624 zł
Koszt hospitalizacji	1 196 zł
Łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność mutacji T790M w genie EGFR	1 820 zł

Koszty diagnostyki mutacji T790M uwzględniono jedynie w przypadku terapii OZM. W celu zdiagnozowania jednego pacjenta z mutacją T790M konieczne jest wykonanie badań średnio u 2,12 pacjentów. W modelu przyjęto zatem oszacowany powyżej koszt diagnostyki mutacji i przemnożono go przez 2,12 w celu oszacowania dodatkowego kosztu związanego z finansowaniem OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie kosztów badań genetycznych przyjęte w analizie.

Tabela 62.
Koszty badań genetycznych w ramach kwalifikacji do terapii OZM

Wariant analizy	Koszt
Analiza podstawowa	0 zł ^a
Analiza wrażliwości	3 867 zł ^b

a) koszt badań genetycznych uwzględniony w ramach monitorowania terapii OZM; b) koszt uwzględniający konieczność przeprowadzenia badania u 2,12 pacjentów w celu zdiagnozowania jednego pacjenta z mutacją T790M

4. WYNIKI

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[Redacted table content]

4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted table content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 71.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, rozdz. 2.10)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (rozdz. 2.10)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Przeżycie wolne od progresji (krzywa Weibulla, rozdz. 3.3.1)	Krzywa uogólniona gamma (rozdz. 3.3.1)	Rozkład Weibulla i uogólniony rozkład gamma stanowią najlepsze dopasowanie krzywej PFS do danych z badania AURA3. Do podstawowego wariantu modelu zaimplementowano konserwatywnie krzywą Weibulla. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dopasowanie z wykorzystaniem uogólnionego rozkładu gamma
3a	Przeżycie całkowite (krzywa Weibulla, [redacted], rozdz. 3.3.2)	Krzywa Weibulla, [redacted] (rozdz. 3.3.2)	[redacted]
3b	[redacted]	Krzywa uogólniona gamma, [redacted] (rozdz. 3.3.2)	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej OS na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowanie – jako kryterium przyjęto AIC i BIC
4a	Użyteczności (dane z badania AURA3, Tabela 24)	Dane z badania Chouaid 2013 (Tabela 25)	Ze względu na zidentyfikowanie szeregu publikacji raportujących użyteczności stanu zdrowia dla NDRP, w analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywne warianty z zastosowaniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych.
4b	[redacted]	Dane z oceny NICE analizy dla OZM (Tabela 25)	
5a	Koszty P-CTH (wartość średnia, Tabela 36)	Wartość minimalna (koszt schematu PAC + CRB, Tabela 36)	Częstość stosowania poszczególnych schematów w II linii leczenia NDRP w Polsce określono na podstawie odnalezionej publikacji z 2012 roku. Brak jest bardziej aktualnych danych. W związku z tym przeanalizowano wariant minimalny i maksymalny, celem określenia wpływu uwzględnionego rozkładu częstości na wyniki analizy.
5b	[redacted]	Wartość maksymalna (koszt schematu PMX + CIS, Tabela 36)	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
6a	Kolejna linia leczenia (Tabela 13)	Brak kolejnej linii terapii (Tabela 13)	Ze względu na brak danych pozwalających precyzyjnie określić stosowaną w Polsce praktykę kliniczną w kolejnych liniach, w szczególności dotyczącą odsetka pacjentów stosujących aktywne leczenie, przeanalizowano skrajne warianty.
6b		Aktywne leczenie w kolejnej linii u wszystkich pacjentów (Tabela 13)	
7	Czas trwania terapii chemioterapią w monoterapii (1,68 miesiąca, Tabela 15)	4,4 miesiąca (Tabela 15)	W analizie podstawowej uwzględniono czas trwania terapii określony na podstawie przeglądu badań klinicznych wykonany na potrzeby modelu oryginalnego. Dodatkowo odnaleziono alternatywne źródło danych, które uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.
8	Sposób naliczania kosztów OZM (NFZ finansuje koszt całego opakowania, rozdz. 3.8.1.1)	NFZ finansuje koszt faktycznie wykorzystanej części opakowania (rozdz. 3.8.1.1)	Uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 3.8.1.1
9	Koszty badań genetycznych (uwzględnione w kosztach monitorowania terapii, rozdz. 3.8.8)	Na podstawie zarządzenia Nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ (rozdz. 3.8.8)	Podstawowym źródłem finansowania diagnostyki mutacji EGFR w ramach budżetu NFZ jest ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.6 i B.63. Założono zatem, że podobnie rozliczany będzie koszt diagnostyki mutacji T790M w genie EGFR. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wpływ uwzględnienia wyceny badań genetycznych zgodnie z nowym zarządzaniem Prezesa NFZ w dot. leczenia szpitalnego.
10	Powierzchnia ciała (■ m ² , rozdz. 3.1)	1,86 m ² (rozdz. 3.1)	Dawkowanie leków stosowanych w ramach P-CTH jest zależne od powierzchni ciała. W celu określenia wpływu tego parametru na wyniki uwzględniono alternatywny wariant, na podstawie polskich danych populacyjnych.
11	Horyzont czasowy (dożywni, rozdz. 2.6)	5 lat (rozdz. 2.6)	W analizie podstawowej przyjęto horyzont zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Analiza wrażliwości została przeprowadzona w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT.

5.2. Wyniki

Tabela 72.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – ██████████

Scenariusz	OZM			P-CTH			OZM vs P-CTH					Cena progowa ^a
	Koszty [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	ICUR	ICER	
Podst.	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
1	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
2	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
3a	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
3b	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
4a	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
4b	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
5a	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
5b	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
6a	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
6b	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
7	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
8	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
9	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
10	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████
11	██████	██	██	██████	██	██	██████	██	██	██████	██████	██████

Tabela 73.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – ██████████

Scenariusz	OZM			P-CTH			OZM vs P-CTH					
	Koszty [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	ICUR	ICER	Cena progowa ^a
Podst.	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
1	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
2	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
3a	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
3b	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
4a	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
4b	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
5a	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
5b	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
6a	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
6b	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
7	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
8	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
9	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
10	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████
11	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████

5.3. Podsumowanie analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 74).

Tabela 74.

Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	OZM vs P-CTH

6. UZASADNIENIE CENY PREPARATU TAGRISSE®

W niniejszym rozdziale przedstawiono uzasadnienie ceny preparatu Tagrisso® jako uzupełnienie analizy ekonomicznej, której wyniki wskazują na brak kosztowej opłacalności produktu, nie dając jednocześnie rzeczywistego obrazu odnośnie wartości technologii. W przypadku analizowanego preparatu w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych zalecane jest podejście egalitarne, w którym miejsce analizy ekonomicznej zajmuje uzasadnienie ceny (lub analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny).

W ramach uzasadnienia ceny przedstawiono m.in.:

- szczegółową charakterystykę interwencji,
- ocenę efektywności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania,
- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla preparatu Tagrisso® w Polsce,
- ocenę ryzyka projektu, w tym niepewność oszacowań i prezentowanych wyników,
- ocenę innowacyjności terapeutycznej preparatu Tagrisso® stosowanego u pacjentów z zaawansowaną NDRP po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI,
- propozycję ceny leku oraz informacje o cenach w innych krajach,
- ocenę kosztu jednostkowej terapii,
- przedstawienie aktywności biznesowej i R&D producenta w danym regionie,
- propozycje porozumień cenowych.

6.1. Cel i zakres analizy

Celem niniejszego rozdziału jest wskazanie oraz omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę preparatu Tagrisso® stosowanego u pacjentów w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego inhibitor EGFR (EGFR-TKI) w ramach proponowanego programu lekowego.

Należy podkreślić, że zastosowanie ozymertynibu (OZM) dotyczy choroby ultrazadkiej, a więc w myśl projektu nowelizacji ustawy refundacyjnej, podejście użyteczne w podejmowaniu decyzji refundacyjnej wyłącznie w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej jest nieuzasadnione. [REDACTED]

[REDACTED] i jest znacznie poniżej progu określonego w projekcie ustawy ref. na poziomie <1 na 50 000. Jednocześnie wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że terapia OZM w porównaniu ze terapią standardową (chemioterapia oparta na platynach) powoduje znaczne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w ocenianej populacji chorych. W związku z tym podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu OZM ze środków publicznych nie tylko poszerzy spektrum terapeutyczne u pacjentów, którzy obecnie kwalifikują

się jedynie do terapii chemioterapeutykami, ale istotnie poprawi rokowania w zdefiniowanej populacji chorych.

W Polsce nie zostały jeszcze wprowadzone instrumenty polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich i leków sierocych. Obowiązująca ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach ultraradkich. Jednocześnie projekt nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 21 września 2016 roku zakłada zmianę obowiązujących regulacji w tym zakresie. W dokumencie wskazano, że aktualny stan prawny, w którym te same zasady refundacji dotyczą wszystkich leków bez uwzględnienia specyfiki chorób oraz stosowanych technologii medycznych związanych z małą populacją pacjentów (brak procedury refundacyjnej właściwej dla leków we wskazaniu ultraradkim), powoduje, że wiele leków we wskazaniu ultraradkim, nie spełnia zakładanego obecnie kryterium cenowego i nie jest objętych finansowaniem ze środków publicznych. W uzasadnieniu do wprowadzenia nowelizacji ustawy zaznaczono, że leki te wymagają odmiennego podejścia od tych, które stosowane są w dużych populacjach pacjentów i dlatego konieczne jest wdrożenie właściwych (odrębnych) procedur dotyczących decyzji refundacyjnych i ustalania ceny tych leków. W szczególności jednym z głównych założeń projektu jest wprowadzenie podejścia egalitarnego w ocenie opłacalności leków we wskazaniu ultraradkim, tak aby w decyzjach o objęciu ich refundacją strategiczne było uzasadnienie ceny leku, a nie - jak w obecnym brzmieniu ustawy refundacyjnej – klasyczna analiza ekonomiczna. Przewidywanym skutkiem wprowadzenia zmian proponowanych w projekcie ustawy refundacyjnej będzie zwiększenie dostępność nowoczesnych technologii dla polskich pacjentów poprzez ułatwienie zasad podejmowania decyzji refundacyjnych przez Ministra Zdrowia dla chorób rzadkich i ultraradkich. [62] Obok proponowanych zmian w ścieżce refundacyjnej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich w Ministerstwie Zdrowia podjęto prace nad Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich, którego celem jest poprawa standardów leczenia, zorganizowanie polskiej sieci ośrodków referencyjnych, zwiększenie dostępu do leków sierocych oraz zapewnienie adekwatnej opieki socjalnej dla pacjentów i rodzin dotkniętych chorobą rzadką. [63]

Ponadto Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [64] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY, zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęciu leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały, jako **sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Rekomendowane odstąpienie od stosowania w/w kryterium dotyczy dotychczas nierefundowanej w Polsce technologii medycznej, w sprawie której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją, w danym wskazaniu medycznym,**

którego zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadku na 50 tysięcy mieszkańców lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju.

Zasadność podejmowania decyzji refundacyjnych na podstawie stosownego uzasadnienia ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrarazadkim lub rzadkim została wskazana również w aktualizacji wytycznych AOTMiT, która miała miejsce w 2016 roku.

Nadmienić należy, że pomimo braku formalnej odrębnej ścieżki refundacyjnej właściwej dla chorób rzadkich i leków we wskazaniu ultrarazadkim w Polsce, można wskazać przykłady tych leków, dla których w toku procesu refundacyjnego uwzględniono w pierwszej kolejności korzyść kliniczną w ocenianej populacji, a nie wyłącznie wartość wskaźnika kosztów-użyteczności przekraczającą próg opłacalności. W związku z tym można przyjąć, że zalecenia zawarte w przytoczonych dokumentach są już obecnie akceptowane i aplikowane w procesie opiniowania wniosków refundacyjnych dotyczących leków sierocych.

Przykłady przytoczonych produktów leczniczych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 75).

Tabela 75.
Zestawienie produktów leczniczych, które otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo przekroczenia progu opłacalności

Nazwa substancji czynnej	Nazwa leku	Skrócony opis wskazań	Data wydania rekomendacji	ICUR [zł/QALY]	Porównywane interwencje	Wielkość populacji		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
						I rok	II rok	I rok	II rok
Blinatumomab	Blincyto	Ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C91.0)	29.11.2016	417 486 (brak wyn ku dla opcji z RSS)	<ul style="list-style-type: none"> • blinatumomab • leczenie standardowe (chemioterapia) 	35 ^a	35 ^a	17,11	21,39
Kobimetynib	Cotellic	Czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43)	26.10.2016	bez RSS: 661 552 ^b z RSS: 125 581 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem • wemurafenib w monoterapii 	245	321	56,18	91,19
Olaparyb	Lynparza	Nawrotowy platynowrażliwy zaawansowany rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)	01.04.2016	264 366 (brak wyn ku dla opcji z RSS)	<ul style="list-style-type: none"> • olaparyb • brak aktywnego leczenia podtrzymującego (strategia „watch and wait”) 	161	206	44,6	57,3

a) oszacowanie własne, b) komentarz analityka AOTMiT: „niedoszacowanie wyniku ICUR” (wg obliczeń własnych analityków AOTMiT ICUR wynosi 1 054 549 i 518 578 zł/QALY odpowiednio dla wariantu bez RSS i z RSS),

Biorąc pod uwagę wyniki opracowanej analizy wpływu na budżet i analizy klinicznej dla OZM, należy uznać, że interwencja oceniana jest pierwszą technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultraradkim. W tej sytuacji ocena raportu HTA przedkładanego wraz z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu Tagrisso® winna uwzględniać argumenty i dane przedstawiane w uzasadnieniu ceny bez względu na stosunek kosztów i korzyść, który w przypadku leku we wskazaniu ultraradkim, jakim jest OZM, ma ograniczone znaczenie.

W ramach uzasadnienia ceny przedstawiono m.in.:

- szczegółową charakterystykę interwencji,
- ocenę efektywności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania,
- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla preparatu Tagrisso® w Polsce,
- ocenę ryzyka projektu, w tym niepewność oszacowań i prezentowanych wyników,
- ocenę innowacyjności terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej preparatu Tagrisso® stosowanego u pacjentów z zaawansowaną NDRP po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI,
- propozycję ceny leku oraz informacje o cenach w innych krajach,
- ocenę kosztu jednostkowej terapii.

Przyjęto, że terapia za pomocą preparatu Tagrisso® finansowana będzie przez NFZ w ramach proponowanego programu lekowego.

6.2. Lek stosowany we wskazaniu ultraradkim

Szczegółową charakterystykę interwencji ocenianej przedstawiono w rozdz. 1.3 oraz analizie problemu decyzyjnego.

Substancja czynna ozymertynib w leczeniu zdefiniowanej populacji chorych jest przeznaczona dla wąskiej grupy pacjentów, którzy obecnie nie otrzymują skutecznego leczenia (szczegółowe dane zamieszczono w analizie klinicznej [20] oraz analizie problemu decyzyjnego [3]). Wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi na obszarze Unii Europejskiej, należy do chorób ultraradkich.

Produkt leczniczy Tagrisso® z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb leczenia pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został zarejestrowany w UE i w USA w rekordowo krótkim czasie – jest to lek zarejestrowany najszybciej w historii, gdzie od momentu pierwszego podania pacjentowi w ramach badania klinicznego do momentu rejestracji leku minęły niecałe trzy lata. Co więcej, Tagrisso® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym przez EMA w ramach procedury przyspieszonej. Ponadto produkt leczniczy Tagrisso® uzyskał nadany przez FDA status leku sierociego, terapii przełomowej a także był oceniany w ramach procedury przyspieszonej i priorytetowej. [3] Ponadto podkreślić należy, że dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają udowodnioną w badaniach klinicznych wysoką aktywność przeciwnowotworową OZM [20].

6.3. Efektywność kliniczna i siła interwencji preparatu Tagrisso® w porównaniu z innymi opcjami postępowania terapeutycznego

6.3.1. Wyniki porównania OZM vs P-CTH

6.3.1.1. Przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu AURA3 pochodzą z I analizy pośredniej (mediana okresu obserwacji 8,3 mies., punkt odcięcia danych 15 kwietnia 2016 roku). W momencie jej przeprowadzenia odnotowano 61 zgonów (15%), w tym 13% wśród osób leczonych OZM oraz 19% w grupie otrzymującej P-CTH.

6.3.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Stosowanie OZM w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. W grupie pacjentów leczonych OZM mediana czasu wolnego od progresji była ponad 2-krotnie dłuższa od mediany w grupie chorych stosujących P-CTH (Tabela 76). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu i wolnych od progresji choroby w ramieniu OZM był znacznie wyższy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych P-CTH po 6 i 12 mies. od randomizacji (Tabela 77).

Tabela 76.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Ocena	Mediana okresu obserwacji	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
		Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Badacz	8,3 mies.	279	10,1 mies. [8,3; 12,3]	140	4,4 mies. [4,2; 5,6]	0,30 [0,23; 0,41] [†]	<0,001
Niezależna komisja	8,3 mies.	279	11,0 mies. [9,4; NC]	140	4,2 mies. [4,1; 5,6]	0,28 [0,20; 0,38] [*]	<0,001

NC – nie obliczono (*not calculable*);^{*} HR po dostosowaniu dla rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej.

Tabela 77.
Estymowane z krzywej Kaplana-Meiera odsetki pacjentów wolnych od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Czas od randomizacji	Ocena	OZM		P-CTH	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	Badacz	279	69% [63; 74]	140	37% [29; 45]
	Niezależna komisja	279	70% [64; 75]	140	34% [26; 43]
12 mies.	Badacz	279	44% [37; 51]	140	10% [5; 17]
	Niezależna komisja	279	47% [39; 54]	140	11% [6; 19]

Mediana okresu obserwacji: 8,3 mies.

6.3.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek osób z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie OZM był ponad 2-krotnie większy niż w grupie P-CTH (71% vs 31%). Ponadto w grupie leczonej OZM odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków progresji oraz stabilizacji choroby niż w ramieniu P-CTH (Tabela 78). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu grupach wyniosła nieco ponad 6 tyg., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wśród pacjentów leczonych OZM była ponad 2-krotnie dłuższa w porównaniu z P-CTH (Tabela 79).

Tabela 78.

Odpowiedź na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza)

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	OZM vs P-CTH		Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	197/279 (71%)	44/140 (31%)	2,25 [1,74; 2,90] OR = 5,39 [3,47; 8,48]^a	NNT = 3 [3; 4]	<0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	4/279 (1%)	2/140 (1%)	1,00 [0,19; 5,41]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	193/279 (69%)	42/140 (30%)	2,31 [1,77; 3,01]	NNT = 3 [3; 4]	bd
Stabilna choroba (SDi)^b	63/279 (23%)	60/140 (43%)	0,53 [0,39; 0,70]	NNT = 5 [4; 10]	bd
Progresja choroby (PD)	18/279 (6%)	26/140 (19%)	0,35 [0,20; 0,61]	NNT = 9 [6; 20]	bd
Progresja choroby (PD, kryteria RECIST)	15/279 (5%)	22/140 (16%)	0,34 [0,18; 0,64]	NNT = 10 [6; 27]	bd
Zgon	3/279 (1%)	4/140 (3%)	0,38 [0,09; 1,66]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1/279 (<1%)	10/140 (7%)	ND	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 8,3 mies.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Stabilna choroba po ≥6 tygodniach od randomizacji.

Tabela 79.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza)

Punkt końcowy	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
	Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	Współczynnik czasu trwania [95%CI]	Wartość p
TTR	197	6,1 tyg. [NC; NC]	44	6,4 tyg. [6,3; 7,0]	bd	bd
DOR	197	9,7 mies. [8,3; 11,6]	44	4,1 mies. [3,0; 5,6]	6,22 [4,04; 9,57]^a	<0,001

NC – nie obliczono (*not calculable*)

a) Współczynnik oczekiwanego czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (współczynnik EDOR; ang. *ratio of expected duration of response*).

6.3.1.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu AURA3 mierzono przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*)

items) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 items*). Narzędzie EORTC QLQ-C30 jest kwestionariuszem stosowanym w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych niezależnie od umiejscowienia nowotworu i składa się z 30 pytań podzielonych na 3 moduły: czynnościowy, objawowy oraz ogólnego stanu zdrowia. Narzędzie EORTC QLQ-LC13 jest natomiast kwestionariuszem stosowanym równolegle z kwestionariuszem podstawowym (EORTC QLQ-C30) w konkretnym rozpoznaniu raka płuc. W badaniu AURA3 analizowano jakość życia pacjentów dla takich parametrów związanych z chorobą, jak: utrata apetytu i zmęczenie (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30), a także kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-LC13). OZM w porównaniu z P-CTH w sposób istotny statystycznie poprawiał jakość życia pacjentów odnośnie do ww. objawów (Tabela 80).

Tabela 80.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI –zmiana wartości wyników względem wartości początkowej

EORTC	Parametr	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
		N	Średnia zmiana vs baseline	N	Średnia zmiana vs baseline	MD [95%CI]	Wartość p
QLQ-C30	Utrata apetytu	239	-5,51	97	2,73	-8,24 [-12,88; -3,60]	<0,001
	Zmęczenie	239	-5,68	97	4,71	-10,39 [-14,55; -6,23]	<0,001
	Kaszel	228	-12,22	113	-6,69	-5,53 [-8,89; -2,17]	0,001
QLQ-LC13	Ból w klatce piersiowej	228	-5,15	113	0,22	-5,36 [-8,20; -2,53]	<0,001
	Duszność	228	-5,61	113	1,48	-7,09 [-9,86; -4,33]	<0,001

Różnica w wartościach <0 faworyzuje terapię OZM. MD – różnica średnich (mean difference)

6.3.1.5. Przerwanie terapii

Odsetek pacjentów przerywających terapię niezależnie od przyczyny w grupie OZM był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie P-CTH, co w dużej należy tłumaczyć niższym ryzykiem zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, którą ponad 2 razy częściej raportowano w ramieniu P-CTH. W grupie badanej rzadziej przerywano terapię z powodu AE oraz ze względu na decyzję pacjentów, aczkolwiek różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (Tabela 81).

Tabela 81.

Przerwanie terapii dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Przyczyna przerwania terapii	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	113/279 (41%)	120/136 (88%)	0,46 [0,39; 0,54]	NNT = 3 [2; 3]
AE	18/279 (6%)	15/136 (11%)	0,58 [0,30; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Progresja choroby	77/279 (28%)	83/136 (61%)	0,45 [0,36; 0,57]	NNT = 3 [3; 5]

Przyczyna przerwania terapii	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Decyzja pacjenta	9/279 (3%)	9/136 (7%)	0,49 [0,20; 1,20]	-0,03 [-0,08; 0,01]
Poważne naruszenie protokołu	1/279 (<1%)	0/136 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Otrzymanie maksymalnej liczby cykli CTH	ND	10/136 (7%)	ND	ND
Inne	8/279 (3%)	3/136 (2%)	1,30 [0,35; 4,82]	0,01 [-0,02; 0,04]

Mediana okresu obserwacji 8,3 mies.

6.3.1.6. Bezpieczeństwo terapii

Pomimo prawie 2-krotnie dłuższej ekspozycji na terapię OZM w porównaniu z terapią P-CTH (Tabela 82), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE prawdopodobnie związanych z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania terapii, a także SAE oraz śmiertelnych AE. W grupie OZM istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AE w stopniu 1. (szczegóły w analizie klinicznej [20]), przy niższym ryzyku AE ≥ 3 . stopnia ogółem, w tym także AE ≥ 3 . stopnia uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem, a także SAE prawdopodobnie związanych z leczeniem (Tabela 83, Tabela 84, Tabela 86).

Szczegółowa analiza wykazała, że u pacjentów leczonych OZM istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu P-CTH było ryzyko wystąpienia biegunki, suchości skóry, świądu, wysypki oraz zanokcicy, raportowanych jako AE występujące u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup, a także jako AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (Tabela 83, Tabela 84). Należy jednak zauważyć, że zaobserwowane AE miały w większości charakter łagodny, gdyż w analizie obejmującej wyłącznie AE ≥ 3 . stopnia częstość zdarzeń w grupie OZM wynosiła 0 lub 1% (Tabela 83, Tabela 84). Z kolei stosowanie OZM w porównaniu z P-CTH wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem nieprawidłowości hematologicznych (anemii, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii), zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej), nudności i wymiotów, zaparc, zmniejszonego apetytu, a także zdarzeń związanych z samopoczuciem pacjentów (osłabienia, zmęczenia, złego samopoczucia; Tabela 83). U pacjentów stosujących OZM w porównaniu z P-CTH odnotowano większą liczbę przypadków AE specjalnego zainteresowania, tj. wystąpienia niewydolności serca u 3% chorych, śródmiąższowej choroby płuc oraz wydłużenia odstępu QT u 4% chorych, jednak różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie tylko w analizie dla parametrów bezwzględnych (Tabela 85).

Tabela 82.

Czas ekspozycji na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM		P-CTH	
	Nb	Mediana (zakres)	Nk	Mediana (zakres)
Czas trwania leczenia	279	8,1 mies. (0,2–18,5)	136	4,2 mies. (0,4–14,5 mies.)

Tabela 83.

Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup ogółem oraz ≥ 3 . stopnia dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	Ogółem				≥ 3 . stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
AE ogółem	273/279 (98%)	135/136 (99%)	0,99 [0,96; 1,01]	-0,01 [-0,04; 0,01]	63/279 (23%)	64/136 (47%)	0,48 [0,36; 0,64]	NNT = 5 [3; 7]
AE prowadzące do przerwania terapii	19/279 (7%)	14/136 (10%)	0,66 [0,34; 1,28]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd	bd	ND	ND
Anemia	21/279 (8%)	41/136 (30%)	0,25 [0,15; 0,41]	NNT = 5 [4; 7]	2/279 (1%)	16/136 (12%)	0,06 [0,01; 0,26]	NNT = 10 [7; 19]
Biegunka	113/279 (41%)	15/136 (11%)	3,67 [2,23; 6,04]	NNH = 3 [2; 4]	3/279 (1%)	2/136 (1%)	0,73 [0,12; 4,32]	-0,004 [-0,03; 0,02]
Ból głowy	28/279 (10%)	15/136 (11%)	0,91 [0,50; 1,65]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Ból pleców	29/279 (10%)	12/136 (9%)	1,18 [0,62; 2,24]	0,02 [-0,04; 0,08]	1/279 (<1%)	1/136 (1%)	0,49 [0,03; 7,73]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Duszności	24/279 (9%)	18/136 (13%)	0,65 [0,37; 1,16]	-0,05 [-0,11; 0,02]	3/279 (1%)	0/136 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	0,01 [-0,01; 0,03]
Gorączka	18/279 (6%)	14/136 (10%)	0,63 [0,32; 1,22]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Kaszel	46/279 (16%)	19/136 (14%)	1,18 [0,72; 1,93]	0,03 [-0,05; 0,10]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Leukopenia	22/279 (8%)	20/136 (15%)	0,54 [0,30; 0,95]	NNT = 15 [8; 1245]	0/279 (0%)	5/136 (4%)	0,04 [0,002; 0,80]	NNT = 28 [15; 284]
Neutropenia	22/279 (8%)	31/136 (23%)	0,35 [0,21; 0,57]	NNT = 7 [5; 14]	4/279 (1%)	16/136 (12%)	0,12 [0,04; 0,36]	NNT = 10 [7; 22]
Nudności	45/279 (16%)	67/136 (49%)	0,33 [0,24; 0,45]	NNT = 4 [3; 5]	2/279 (1%)	5/136 (4%)	0,19 [0,04; 0,99]	-0,03 [-0,06; 0,004]
Oslabienie	20/279 (7%)	20/136 (15%)	0,49 [0,27; 0,87]	NNT = 14 [8; 117]	3/279 (1%)	6/136 (4%)	0,24 [0,06; 0,96]	-0,03 [-0,07; 0,003]
Suchość skóry	65/279 (23%)	6/136 (4%)	5,28 [2,35; 11,88]	NNH = 5 [4; 7]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Świąd	35/279 (13%)	6/136 (4%)	2,84 [1,23; 6,60]	NNH = 12 [7; 34]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Trombocytopenia	28/279 (10%)	27/136 (20%)	0,51 [0,31; 0,82]	NNT = 11 [6; 45]	1/279 (<1%)	10/136 (7%)	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 15 [9; 40]
Wymioty	31/279 (11%)	27/136 (20%)	0,56 [0,35; 0,90]	NNT = 12 [7; 92]	1/279 (<1%)	3/136 (2%)	0,16 [0,02; 1,55]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Wysypka	94/279 (34%)	8/136 (6%)	5,73 [2,87; 11,44]	NNH = 3 [2; 4]	2/279 (1%)	0/136 (0%)	2,45 [0,12; 50,61]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zanokcica	61/279 (22%)	2/136 (1%)	14,87 [3,69; 59,90]	NNH = 4 [3; 6]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	28/279 (10%)	7/136 (5%)	1,95 [0,87; 4,35]	0,05 [-0,002; 0,10]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	41/279 (15%)	21/136 (15%)	0,95 [0,59; 1,54]	-0,01 [-0,08; 0,07]	0/279 (0%)	2/136 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zaparcia	39/279 (14%)	47/136 (35%)	0,40 [0,28; 0,59]	NNT = 5 [4; 9]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Złe samopoczucie	11/279 (4%)	14/136 (10%)	0,38 [0,18; 0,82]	NNT = 16 [9; 133]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	44/279 (16%)	38/136 (28%)	0,56 [0,38; 0,83]	NNT = 9 [5; 29]	3/279 (1%)	1/136 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	0,003 [-0,02; 0,02]
Zmniejszony apetyt	50/279 (18%)	49/136 (36%)	0,50 [0,36; 0,70]	NNT = 6 [4; 12]	3/279 (1%)	4/136 (3%)	0,37 [0,08; 1,61]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	18/279 (6%)	15/136 (11%)	0,58 [0,30; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,01]	3/279 (1%)	1/136 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	0,003 [-0,02; 0,02]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	14/279 (5%)	15/136 (11%)	0,45 [0,23; 0,92]	NNT = 17 [9; 639]	3/279 (1%)	1/136 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	0,003 [-0,02; 0,02]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH.

Tabela 84.

Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
AE ogółem	231/279 (83%)	121/136 (89%)	0,93 [0,86; 1,01]	-0,06 [-0,13; 0,01]	16/279 (6%)	46/136 (34%)	0,17 [0,10; 0,29]	NNT = 4 [3; 6]
Anemia	9/279 (3%)	35/136 (26%)	0,13 [0,06; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	1/279 (<1%)	13/136 (10%)	0,04 [0,005; 0,28]	NNT = 11 [8; 24]

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Biegunka	82/279 (29%)	8/136 (6%)	5,00 [2,49; 10,03]	NNH = 4 [3; 5]	2/279 (1%)	1/136 (1%)	0,97 [0,09; 10,66]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Leukopenia	14/279 (5%)	17/136 (13%)	0,40 [0,20; 0,79]	NNT = 14 [8; 74]	0/279 (0%)	5/136 (4%)	0,04 [0,002; 0,80]	NNT = 28 [15; 284]
Neutropenia	15/279 (5%)	27/136 (20%)	0,27 [0,15; 0,49]	NNT = 7 [5; 14]	0/279 (0%)	15/136 (11%)	0,02 [0,001; 0,26]	NNT = 10 [7; 18]
Nudności	21/279 (8%)	64/136 (47%)	0,16 [0,10; 0,25]	NNT = 3 [3; 4]	0/279 (0%)	4/136 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Oslabienie	7/279 (3%)	15/136 (11%)	0,23 [0,09; 0,54]	NNT = 12 [8; 34]	0/279 (0%)	4/136 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Suchość skóry	52/279 (19%)	2/136 (1%)	12,67 [3,13; 51,26]	NNH = 5 [4; 8]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Świąd	30/279 (11%)	4/136 (3%)	3,66 [1,31; 10,17]	NNH = 12 [8; 31]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Trombocytopenia	21/279 (8%)	22/136 (16%)	0,47 [0,27; 0,82]	NNT = 12 [7; 58]	0/279 (0%)	9/136 (7%)	0,03 [0,002; 0,44]	NNT = 16 [10; 43]
Wymioty	11/279 (4%)	25/136 (18%)	0,21 [0,11; 0,42]	NNT = 7 [5; 14]	0/279 (0%)	3/136 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,005]
Wysypka	79/279 (28%)	6/136 (4%)	6,42 [2,87; 14,35]	NNH = 4 [3; 5]	1/279 (<1%)	0/136 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zanokcica	57/279 (20%)	1/136 (1%)	27,78 [3,89; 198,53]	NNH = 5 [4; 6]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	34/279 (12%)	19/136 (14%)	0,87 [0,52; 1,47]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0/279 (0%)	2/136 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zaparcia	7/279 (3%)	21/136 (15%)	0,16 [0,07; 0,37]	NNT = 8 [6; 16]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Złe samopoczucie	0/279 (0%)	14/136 (10%)	0,02 [0,001; 0,28]	NNT = 10 [7; 20]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	19/279 (7%)	32/136 (24%)	0,29 [0,17; 0,49]	NNT = 6 [5; 12]	0/279 (0%)	1/136 (1%)	0,16 [0,01; 3,98]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zmniejszony apetyt	20/279 (7%)	43/136 (32%)	0,23 [0,14; 0,37]	NNT = 5 [4; 7]	1/279 (<1%)	4/136 (3%)	0,12 [0,01; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,003]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH

Tabela 85.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Niewydolność serca	9/279 (3%)	0/136 (0%)	9,30 [0,55; 158,55]	NNH = 31 [17; 114]
Spadek LVEF o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz poniżej poziomu 50%	14/258 (5%)	bd	ND	ND
Śródmiąższowa choroba płuc	10/279 (4%) ^a	1/136 (1%) ^b	4,87 [0,63; 37,69]	NNH = 35 [18; 421]
Śródmiąższowa choroba płuc ^e	9/279 (3%)	1/136 (1%)	4,39 [0,56; 34,28]	0,02 [-0,0003; 0,05]
Śródmiąższowa choroba płuc ≥ 3 . stopnia ^e	1/279 (<1%)	1/136 (1%)	0,49 [0,03; 7,73]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Wydłużenie odstępu QT	10/279 (4%) ^c	1/136 (1%) ^d	4,87 [0,63; 37,69]	NNH = 35 [18; 421]
Wydłużenie odstępu QT ^e	7/279 (3%)	1/136 (1%)	3,41 [0,42; 27,46]	0,02 [-0,01; 0,04]
Wydłużenie odstępu QT ≥ 3 . stopnia ^e	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zator tętnicy płucnej	7/279 (3%)	5/136 (4%)	0,68 [0,22; 2,11]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*)

a) w tym 9 przypadków AE 1. lub 2. stopnia oraz 1 śmiertelny AE, b) AE 3. stopnia, c) w tym 1 przypadek AE 3. stopnia, pozostałe 1. lub 2. stopnia, d) AE 2. stopnia, e) AE prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza.

Tabela 86.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
SAE ogółem	50/279 (18%)	35/136 (26%)	0,70 [0,48; 1,02]	-0,08 [-0,16; 0,01]
SAE prawdopodobnie związane z leczeniem	8/279 (3%)	17/136 (13%)	0,23 [0,10; 0,52]	NNT = 11 [7; 27]
Anemia	0/279 (0%)	3/136 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,005]
Duszności	3/279 (1%)	0/136 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	0,01 [-0,01; 0,03]
Epilepsja	0/279 (0%)	3/136 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,005]
Gorączka	2/279 (1%)	2/136 (1%)	0,49 [0,07; 3,42]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Niesercowy ból w klatce piersiowej	1/279 (<1%)	2/136 (1%)	0,24 [0,02; 2,66]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nudności	1/279 (<1%)	2/136 (1%)	0,24 [0,02; 2,66]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zakrzepica żył głębokich	0/279 (0%)	4/136 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	3/279 (1%)	0/136 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zator tętnicy płucnej	4/279 (1%)	2/136 (1%)	0,97 [0,18; 5,26]	-0,0004 [-0,02; 0,02]
Zmniejszony apetyt	0/279 (0%)	2/136 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH

6.3.2. Dane uzupełniające dla OZM

6.3.3. Przeżycie całkowite

W badaniach klinicznych włączonych do analizy uzupełniającej estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w 9 mies. i 12 mies. od momentu rozpoczęcia terapii OZM były wysokie (84–87% oraz 81%; Tabela 87). W badaniu oceniającym efektywność praktyczną po 4,3-miesięcznym okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Tabela 88).

Tabela 87.
Przeżycie całkowite oraz estymowane odsetki chorych pozostających przy życiu u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS [95%CI]	Estymowany odsetek pacjentów z OS [95% CI]			
					3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
AURAx	≥II (30%) ^a	201	8,3 mies.	NC [bd]	97% [93; 98]	93% [88; 96]	84% [77; 89]	bd
AURA2	≥II (32%) ^a	210	7,0 mies.	NC [bd]	97% [94; 99]	92% [87; 95]	87% [81; 91]	81% [75; 86] ^b
AURA2 + AURAx	II ^a	129	bd	NC [NC; NC]	bd	bd	bd	bd
	≥II (31%) ^a	411	7,4 mies.	NC [NC; NC]	97% [95; 98]	92% [89; 95]	85% [81; 89]	bd

NC – nie obliczono (*not calculable/calculated*)

a) Dane z raportu NICE, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Dane z publikacji głównej, dla której mediana okresu obserwacji (IQR) wyniosła: 13 mies. (11,8–14,1).

Tabela 88.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS [95%CI]	Estymowany odsetek pacjentów z OS [95% CI]
Li 2016	≥II (bd)	14	4,3 mies.	NR [bd]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

6.3.3.1. Przeżycie wolne od progresji

W badaniach klinicznych mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła od 8,3 mies. do 13,5 mies. (Tabela 90). Z kolei w badaniu oceniającym efektywność praktyczną po 4,3-miesięcznym okresie obserwacji mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta (Tabela 89). Uzyskane wyniki, pomimo różnic w charakterystyce wyjściowej populacji, są spójne z danymi dla OZM uzyskanymi w badaniu AURA3, gdzie medianę PFS oszacowano na 10,1–11 mies. (Tabela 76).

Tabela 89.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS [95%CI]	Estymowany odsetek pacjentów z PFS [95% CI]
Li 2016	≥II (bd)	14	4,3 mies.	NR [bd]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 90.

Przeżycie wolne od progresji oraz estymowane odsetki chorych pozostających bez progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Ocena	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS [95%CI]	Odsetek pacjentów z PFS [95% CI]			
						3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
AURA	≥II (bd) ^a	Badacz	63	bd	10,9 mies. [8,3; NC]	bd	bd	bd	bd
		Niezależna komisja	63	bd	13,5 mies. [8,3; NC]	bd	bd	bd	bd
AURAex	≥II (30%) ^b	Niezależna komisja	201	6,9 mies.	NC [8,1; NC]	82% [75; 86]	72% [65; 78]	55% [46; 62]	bd
AURA2	II	bd	68	bd	10,9 mies. [8,3; 13,1]	bd	bd	bd	bd
		Badacz	210	13 mies.	11,5 mies. [8,6; 12,6]	bd	bd	bd	bd
	≥II (32%)	Niezależna komisja	210	13 mies. 6,7 mies. ^b	9,9 mies. [8,5; 12,3] 8,6 mies. [8,3; 9,7]	bd 85% [79; 89]	71% [64; 77] 70% [63; 76]	56% [49; 63] 48% [36; 58]	44% [37; 51] bd
AURA2 + AURAex	II ^b	bd	129	bd	8,3 mies. [7,7; NC]	bd	bd	bd	bd
	≥II (31%) ^b	Niezależna komisja	411	6,8 mies.	9,7 mies. [8,3; NC]	83% [79; 87]	71% [66; 75]	52% [45; 58]	48% [42; 53] ^c
AURA17	≥II (32%)	Niezależna komisja	166	bd	NC [NC; NC]	bd	bd	bd	bd

NC – nie obliczono (*not calculable/calculated*)

a) Dane z abstraktu Janne 2015b. Zgodnie z abstraktem Yang 2016a mediana PFS w ocenie badacza wynosiła 9,7 mies. [8,3; 13,6].

b) Dane z raportu NICE, chyba że zaznaczono inaczej.

c) Dane z abstraktu Yang 2016a. Zgodnie z tym abstraktem mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 11,0 mies. [9,6; 12,4].

6.3.3.2. Odpowiedź na leczenie

Wśród ponad 600 pacjentów leczonych OZM w ramach badań klinicznych włączonych do analizy uzupełniającej odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie był wysoki (58–73%), a mediana czasu trwania odpowiedzi mieściła się w zakresie 10–12,5 mies. (Tabela 91). Zbliżone wyniki uzyskano także w badaniach dotyczących efektywności rzeczywistej, gdzie wśród 288 pacjentów leczonych OZM odpowiedź na leczenie uzyskało od 57% do 89% (Tabela 92). Wyniki analizy uzupełniającej są zbieżne z rezultatami badania AURA3, w którym ORR uzyskało 71% leczonych OZM (Tabela 78).

Tabela 91. Odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Ocena	ORR*, n/N (%)	Mediana DOR [95% CI]
AURA	≥II (bd)	bd	30/43 (70%) ^a	bd
AURAx	II ^b	Niezależna komisja	36/61 (59%)	bd
	≥II (30%) ^b	Badacz	137/201 (68%)	NR [bd]
		Niezależna komisja	115/199 (58%)	
AURA2	II	Niezależna komisja	46/63 (73%)	10 mies. [8,3; NC]
	≥II (32%)	Badacz	153/210 (73%)	11,3 mies. [10,0; 12,8]
		Niezależna komisja	140/199 (70%) ^c	11,4 mies. [9,0; NC]
AURA2 + AURAx	II ^d	Niezależna komisja	77/123 (63%)	bd
	≥II (31%) ^e	Niezależna komisja	262/397 (66%) ^f	12,5 mies. [11,1; NC]
AURA17	≥II (32%)	Niezależna komisja	100/166 (60%)	NC [NC; NC]
AURA18	≥II (bd)	bd	10/15 (67%) ^g	bd

Szczegółowe dane odnośnie do rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie (CR, PR) raportowano jedynie dla badania AURA2 (przypis c) DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response); NC – nie obliczono (*not calculated*); NR – nie osiągnięto (ang. not reached); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi/ obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *overall/objective response rate*)
a) Zgodnie z abstraktem Janne 2015b ORR wynosił w ocenie badacza 66%, mediana DOR NC [8,2; NC], natomiast w ocenie niezależnej komisji ORR wynosił 32/59 (54%), mediana DOR 12,4 mies. [8,3; NC]. Z kolei w publikacji Yang 2016a ORR wynosił w ocenie badacza 43/61 (71%), a mediana DOR 9,6 mies. [bd], b) Dane z abstraktu Yang 2015, c) Całkowita odpowiedź na leczenie (CR): 6/199 (3%), częściowa odpowiedź na leczenie (PR): 134/199 (67%), stabilizacja choroby po ≥6 tygodniach od randomizacji (SDi): 42/199 (21%), progresja choroby (PD): 15/199 (7%), brak oceny: 2/199 (1%), d) Dane z abstraktu Goss 2015, chyba że zaznaczono inaczej, e) Dane z abstraktu Yang 2016a, f) Zgodnie z abstraktem Goss 2015 ORR wynosił w ocenie niezależnej komisji 242/397 (61%), g) Wszystkie odpowiedzi miały charakter częściowej odpowiedzi na leczenie (PR).

Tabela 92. Odpowiedź na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	ORR, n/N (%)	CR, n/N (%)	PR, n/N (%)	SDi, n/N (%)	PD, n/N (%)
Buder 2016	≥II (bd)	37/44 (86%) ^a	13/44 (30%)	24/44 (55%)	1/44 (2%)	6/44 (14%)
Denis 2016	≥II (bd)	8/9 (89%)	1/9 (11%)	7/9 (78%)	0/9 (0%)	1/9 (11%)
Hochmair 2016^b	≥II (bd)	70/82 (85%)	14/82 (17%)	56/82 (68%)	5/82 (6%)	7/82 (9%) ^c
Li 2016	≥II (bd)	8/14 (57%)	0/14 (0%)	8/14 (57%)	5/14 (36%)	1/14 (7%)
Planchard 2016 (ATU Francja)	≥II (23%)	76/123 (62%)	7/123 (6%)	69/123 (56%)	23/123 (19%) ^e	24/123 (20%) ^c

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	ORR, n/N (%)	CR, n/N (%)	PR, n/N (%)	SDi, n/N (%)	PD, n/N (%)
Remon 2016	≥II (bd)	10/16 (63%) ^c	0/16 (0%) ^c	10/16 (63%)	6/16 (38%)	0/16 (0%) ^c

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SDi, ang. *disease control rate*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi/ obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *overall/objective response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

a) Wynik zgodny z publikacją, wg obliczeń 37/44 (84%).

b) Dane z abstraktu Hochmair 2016b. W publikacji Hochmair 2016a raportowano dane dla mniejszej liczby pacjentów, wyniki: ORR 28/30 (93%), CR 7/30 (23%), PR 21/30 (70%), SDi 2/30 (7%).

c) Obliczenia własne na podstawie pozostałych dostępnych danych.

d) Obliczenia własne na podstawie wskaźnika kontroli choroby DCR raportowanego w badaniu (CR + PR + SDi, ang. *disease control rate*) wynoszącego 99/123 (80%).

6.3.3.3. Jakość życia

Jakość życia pacjentów leczonych OZM raportowano w dwóch badaniach klinicznych (AURA2 oraz AURAex).

W badaniu AURA2 jakość życia mierzono przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Poprawę jakości życia u ≥30% pacjentów w 54. tyg. badania odnotowano dla takich parametrów związanych z chorobą jak: duszność, kaszel oraz ból. W skali oceny funkcjonalnej poprawę jakości życia raportowano u 20–34% pacjentów, natomiast u większości pacjentów (46–63%) jakość życia została oceniona jako stabilna (Tabela 93).

Ponadto dla badania AURA2 oraz AURAex zestawiono dane dotyczące jakości życia zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 dla takich objawów związanych z NDRP jak ból w klatce piersiowej, duszności i kaszel. W obu badaniach odnotowano poprawę jakości życia związaną z ww. objawami wśród pacjentów leczonych OZM (Tabela 94).

Dodatkowo w badaniu AURA2 jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz EQ-VAS, za pomocą których odnotowano systematyczną poprawę jakości życia wyrażoną wzrostem średniego wyniku jakości życia mierzonego w kolejnych punktach czasowych od początku badania do 42 tyg. trwania badania (Tabela 95).

Tabela 93.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30 w badaniu AURA2 (≥II linia leczenia, w tym 32% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – średnia zmiana wartości wyników w 54 tyg. badania względem wartości początkowej – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Parametr	Średnia zmiana wartości (SD)	Zmiana jakości życia		
		Poprawa, n/N (%)	Stabilizacja, n/N (%)	Pogorszenie, n/N (%)
EORTC QLQ-LC13^a				
Ból w klatce piersiowej	-7,5 (24,9)	20/85 (24%)	57/85 (67%)	8/85 (9%)
Ból w ramieniu/barku	-5,5 (26,7)	22/85 (26%)	52/85 (61%)	11/85 (13%)
Duszność	-4,6 (17,8)	35/85 (41%)	29/85 (34%)	21/85 (25%)
Kaszel	-10,6 (28,7)	28/85 (33%)	46/85 (54%)	11/85 (13%)

Parametr	Średnia zmiana wartości (SD)	Zmiana jakości życia		
		Poprawa, n/N (%)	Stabilizacja, n/N (%)	Pogorszenie, n/N (%)
EORTC QLQ-C30^b				
Biegunka	7,8 (24,5)	10/90 (11%)	55/90 (61%)	25/90 (28%)
Ból	-4,1 (24,3)	27/90 (30%)	44/90 (49%)	19/90 (21%)
Utrata apetytu	-4,4 (31,3)	22/90 (24%)	53/90 (59%)	15/90 (17%)
EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej)^b				
Globalna ocena stanu zdrowia	0,4 (19,7)	18/90 (20%)	55/90 (61%)	17/90 (19%)
Funkcjonowanie fizyczne	-0,2 (17,8)	21/90 (23%)	48/90 (53%)	21/90 (23%)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	-0,2 (29,6)	25/90 (28%)	41/90 (46%)	24/90 (27%)
Funkcjonowanie emocjonalne	4,4 (21,4)	20/90 (22%)	57/90 (63%)	13/90 (14%)
Funkcjonowanie poznawcze	-0,6 (20,1)	22/90 (24%)	44/90 (49%)	24/90 (27%)
Funkcjonowanie społeczne	6,1 (25,3)	31/90 (34%)	41/90 (46%)	18/90 (20%)

a) Zmiana wynosząca ≤ -5 oznacza poprawę jakości życia, zmiana wynosząca $\geq +5$ oznacza pogorszenie jakości życia, pozostałe przypadki raportowano jako stabilizacja.

b) Zmiana wynosząca ≤ -10 oznacza poprawę jakości życia, zmiana wynosząca $\geq +10$ oznacza pogorszenie jakości życia, pozostałe przypadki raportowano jako stabilizacja.

Tabela 94.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w badaniach AURA2 (\geq II linia leczenia, w tym 32% II linia) oraz AURAex (\geq II linia leczenia, w tym 30% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Parametr	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej [95%CI]			
	Tydzień 6.	Tydzień 12.	Tydzień 18.	Tydzień 24.
AURA2				
Ból w klatce piersiowej	-8,12 [-10,64; -5,60]	-7,55 [-10,13; -4,98]	-5,97 [-8,61; -3,34]	-4,82 [-7,55; -2,10]
Duszność	-3,99 [-6,18; -1,80]	-5,31 [-7,55; -3,07]	-4,73 [-7,03; -2,44]	-4,23 [-6,60; -1,87]
Kaszel	-11,52 [-14,51; -8,53]	-10,55 [-13,63; -7,48]	-12,06 [-15,22; -8,89]	-10,91 [-14,19; -7,63]
AURAex				
Ból w klatce piersiowej	-10,36 [-12,63; -8,09]	-8,56 [-11,17; -5,95]	-9,76 [-11,99; -7,53]	-9,21 [-11,79; -6,63]
Duszności	-8,14 [-10,08; -6,21]	-8,87 [-10,75; -7,00]	-8,40 [-10,25; -6,56]	-5,95 [-8,06; -3,83]
Kaszel	-13,76 [-16,27; -11,26]	-11,56 [-14,46; -8,67]	-12,12 [-15,12; -9,12]	-8,65 [-11,88; -5,42]

a) Zmiana wynosząca ≤ -5 oznacza poprawę jakości życia, zmiana wynosząca $\geq +5$ oznacza pogorszenie jakości życia, pozostałe przypadki raportowano jako stabilizacja.

Tabela 95.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-VAS w badaniu AURA2 (II linia leczenia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Czas trwania badania	EQ-5D-5L ^a		EQ-VAS ^b	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Wartość początkowa	55	0,74 (0,26)	55	62,8 (22,02)
Tydzień 6	47	0,85 (0,15)	49	72,6 (17,85)

Czas trwania badania	EQ-5D-5L ^a		EQ-VAS ^b	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Tydzień 12	44	0,86 (0,14)	46	74,5 (17,29)
Tydzień 18	40	0,85 (0,23)	41	75,4 (16,84)
Tydzień 24	35	0,87 (0,15)	36	78,6 (14,09)
Tydzień 30	22	0,88 (0,13)	23	77,6 (15,37)
Tydzień 36	9	0,88 (0,16)	10	75,8 (20,02)
Tydzień 42	1	1,00	1	97,0

a) Jakość życia oceniana w skali 0–1, gdzie 0 oznacza zgon, a 1 najlepszy stan zdrowia.

b) Jakość życia oceniana w skali 0–100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.

6.3.3.4. Przerwanie terapii

Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło około 4–5% pacjentów (Tabela 96, Tabela 97), a zatem utrzymywało się na podobnym poziomie jak w badaniu AURA3 (6%, Tabela 81).

Tabela 96.

Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Przyczyna przerwania terapii, n/N (%)					
		Ogółem	AE	Progresja choroby	Decyzja pacjenta	Zgon	Inne
AURA	≥II (bd)	bd	4/90 (4%)	bd	bd	bd	bd
AURAex	≥II (30%)	33/201 (16%) ^c	8/201 (4%) ^b	1/201 (<1%) ^c	4/201 (2%) ^c	28/201 (14%) ^c	bd
AURA2	≥II (32%)	88/210 (42%) ^a	10/210 (5%)	65/210 (31%)	4/210 (2%)	bd	9/210 (4%)
AURA2 + AURAex	≥II (31%)	bd	16/397 (4%) ^d	bd	bd	bd	bd
AURA17	≥II (32%)	bd	6/171 (4%)	bd	bd	bd	bd

a) Spośród 88 pacjentów, którzy przegrali terapię, 52 osoby zostały całkowicie utracone z badania (43 zgony, 9 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu), pozostałe 36 pacjentów było nadal obserwowanych.

b) Dane z abstraktu Yang 2015.

c) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

d) Dane z abstraktu Goss 2015.

Tabela 97.

Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Przyczyna przerwania terapii, n/N (%)					
		Ogółem	AE	Progresja choroby	Decyzja pacjenta	Zgon	Inne
Planchard 2016 (ATU Francja)	≥II (23%)	bd	13/350 (4%)	23/350 (7%)	bd	bd	bd
Santos 2016 (EAP USA)	≥II (15%)	bd	bd	17/248 (7%)	bd	12/248 (5%)	bd

6.3.3.5. Bezpieczeństwo terapii

W ramach badań klinicznych przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, niezależnie od stopnia ciężkości, doświadczyło 92-99% pacjentów leczonych OZM. Z kolei przynajmniej jedno AE w stopniu ≥ 3 . dotyczyło 20-34% pacjentów, a przynajmniej jedno SAE wystąpiło u 20–25% chorych. Najczęściej raportowanymi AE niezależnie od stopnia ciężkości wśród chorych leczonych OZM w badaniach klinicznych były biegunka oraz wysypka (Tabela 98). Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa OZM raportowano również w 3 pracach oceniających efektywność rzeczywistą. W pracy Hochmair 2016 podano jedynie informację o braku klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, w badaniu Planchard 2016 przynajmniej jednego AE związanego z leczeniem doświadczyło 10% pacjentów, a u 3% stwierdzono zgon. W badaniu Santos 2016 przynajmniej jednego SAE oraz SAE związanego z leczeniem doświadczyło odpowiednio 19% i 2% chorych (Tabela 99). Profil bezpieczeństwa obserwowany w nierandomizowanych badaniach klinicznych oraz w badaniach efektywności rzeczywistej nie odbiegał od profilu obserwowanego w badaniu AURA3 (Rozdz. 6.3.1.6). Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania OZM przedstawiono w analizie klinicznej [20].

Tabela 98.
Najczęściej raportowane AE u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna oraz rzeczywista)

Parametr	Ef. kliniczna				Ef. rzeczywista
	AURA	AURAx	AURA2 + AURAx	AURA17	
Linia leczenia (% w II linii)	\geq II (bd)	\geq II (30%)	\geq II (31%)	\geq II (32%)	
Najczęstsze AE (niezależnie od stopnia)	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (33%) • Wysypka i trądzik (32%) • Nudności (18%) • Świąd (17%) • Zaparcia (17%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (41%) • Wysypka (37%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (38%) • Wysypka (38%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (29%) • Wysypka/trądzik (20%) • Suchość skóry (17%) 	Brak danych

Tabela 99.
Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna i rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Mediana okresu obserwacji	AE ogółem	AE ≥ 3 . stopnia	SAE ogółem	Zgon
Efektywność kliniczna						
AURA	\geq II (bd)	bd	83/90 (92%)	26/90 (29%)	20/90 (22%)	bd
AURAx	\geq II (30%)	8,3 mies.	191/201 (95%) ^a	42/201 (21%)	41/201 (20%) ^a	bd
AURA2	\geq II (32%)	13 mies.	207/210 (99%)	72/210 (34%)	52/210 (25%)	44/210 (21%)
AURA2 + AURAx	\geq II (31%)	6,8 mies.	bd	80/397 (20%)	bd	bd
Efektywność rzeczywista						
Planchard 2016 (ATU Francja)	\geq II (23%)	bd	bd	bd	bd	12/350 (3%)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Mediana okresu obserwacji	AE ogółem	AE ≥ 3 . stopnia	SAE ogółem	Zgon
Santos 2016 (EAP USA)	\geq II (15%)	bd	bd	bd	48/248 (19%)	19/248 (8%)

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov. b) Dane z abstraktu Yang 2015.

6.3.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu (OZM) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania na stronie URPL, MHRA, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających OZM jako substancję czynną.

6.3.5. Wnioski

OZM stosowany w monoterapii w dawce 80 mg/dzień jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii I linii obejmującej inhibitor EGFR.

Porównanie bezpośrednie oparte o badanie randomizowane AURA3 potwierdziło wyższą aktywność przeciwnowotworową OZM w porównaniu ze standardową chemioterapią zawierającą związki platyny (P-CTH). W populacji docelowej OZM ponad 2-krotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 11,0 vs 4,2 mies.) oraz ponad 2-krotnie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (71% vs 31%). Analiza warstwowa wykazała, że efekt terapeutyczny utrzymywał się na wysokim poziomie we wszystkich analizowanych podgrupach (m.in. wiek pacjentów, płeć, rasę, obecność przerzutów do układu nerwowego czy wcześniejsze palenie tytoniu).

Skuteczność OZM w populacji T790M wydaje się być niezależna od warunków realizacji badania oraz charakterystyki populacji. Dostępne dane ujęte w analizie uzupełniającej, pochodzące z nierandomizowanych badań klinicznych, a także z rzeczywistej praktyki klinicznej pomimo, że przeprowadzone były na populacji bardziej obciążonej (\geq II linia leczenia NDRP) niż w badaniu AURA3, potwierdzają wysoką aktywność przeciwnowotworową OZM. W grupie stosującej OZM w 12 miesiącu po randomizacji przy życiu pozostawało 81% chorych, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 8,3–13,5 mies., a odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie jest bardzo wysoki (57–89%).

OZM cechuje się mniejszą toksycznością niż chemioterapia zawierająca związki platyny, co odzwierciedla się niższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, w tym także zdarzeń ≥ 3 . stopnia uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem. Terapia OZM w porównaniu z P-CTH zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń związanych z mielosupresją (neutropenia, leukopenia, anemia) i zdarzeń związanych z układem pokarmowym (wymioty, nudności, zmniejszenie apetytu, zaparcia), a także przyczynia się do poprawy stanu ogólnego, redukując ryzyko zmęczenia, osłabienia, czy złego samopoczucia. W grupie OZM częściej obserwowano biegunki oraz objawy dermatologiczne (wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd), przy czym w przeważającej większości były to zdarzenia łagodne (≤ 2 . stopnia). Co istotne, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu AURA3 nie różni się od profilu ujętego w badaniach klinicznych bez randomizacji oraz w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wysoka skuteczność przeciwnowotworowa, a także korzystny profil bezpieczeństwa powodują, że OZM w porównaniu z terapią standardową przyczynia się do poprawy jakości życia chorych w istotnych obszarach związanych z chorobą – utracie apetytu, kaszlu, zmęczeniu, duszności i bólu w klatce piersiowej.

Ozymertynib w krótki czasie stał się uznanym standardem leczenia u pacjentów, u których po I linii leczenia EGFR-TKI potwierdzono mutację T790M w genie EGFR – jest zalecany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej wydane w 2016 roku przez ESMO, NCCN, IASLC, CCO i NICE.

6.4. Wielkość populacji docelowej dla Tagrisso® w Polsce

6.4.1. Populacja docelowa

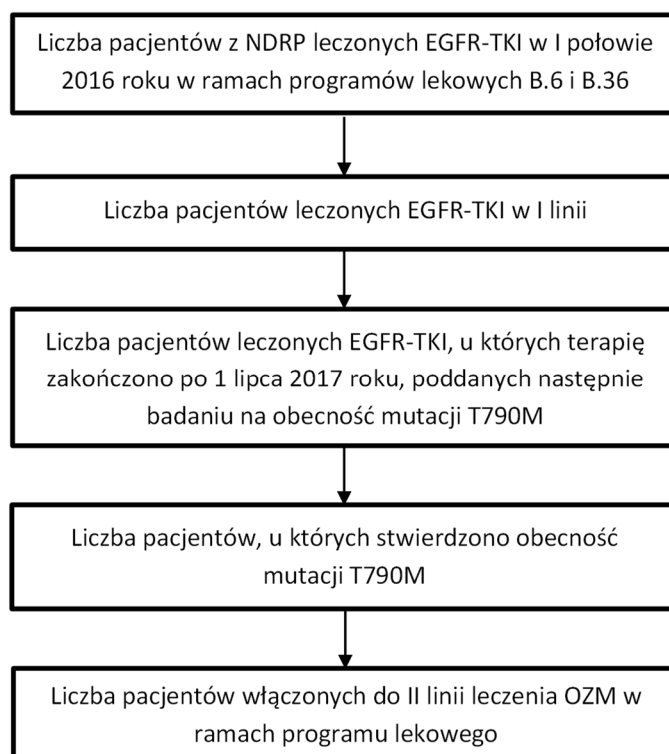
Populację docelową w analizie zdefiniowano zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla OZM jako dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego inhibitor EGFR (EGFR-TKI).

Liczebność populacji docelowej w analizie wyznaczono poprzez skumulowanie wyników oszacowań liczby pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano odpowiednio przed (Rysunek 2) i po (Rysunek 3) 1 stycznia 2016 roku. Podejście takie zostało zastosowane w celu możliwie najpełniejszego oszacowania liczebności populacji docelowej i uwzględnienia zarówno nowo rozpoznanych przypadków raka płuca w kolejnych latach 2016-2018 w Polsce, jak również pacjentów zdiagnozowanych w latach wcześniejszych. Punktem wyjścia w przytoczonych oszacowaniach były odpowiednio dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące liczby nowych przypadków rozpoznania raka płuca oraz dane ze sprawozdań NFZ (opublikowane w serwisie IKAR pro) dotyczące liczby pacjentów leczonych w I półroczu 2016 roku za pomocą leków z grupy EGFR-TKI (ERL, GEF i AFA) w ramach istniejących programów lekowych B.6 i B.36. W kolejnych krokach oszacowania liczebności

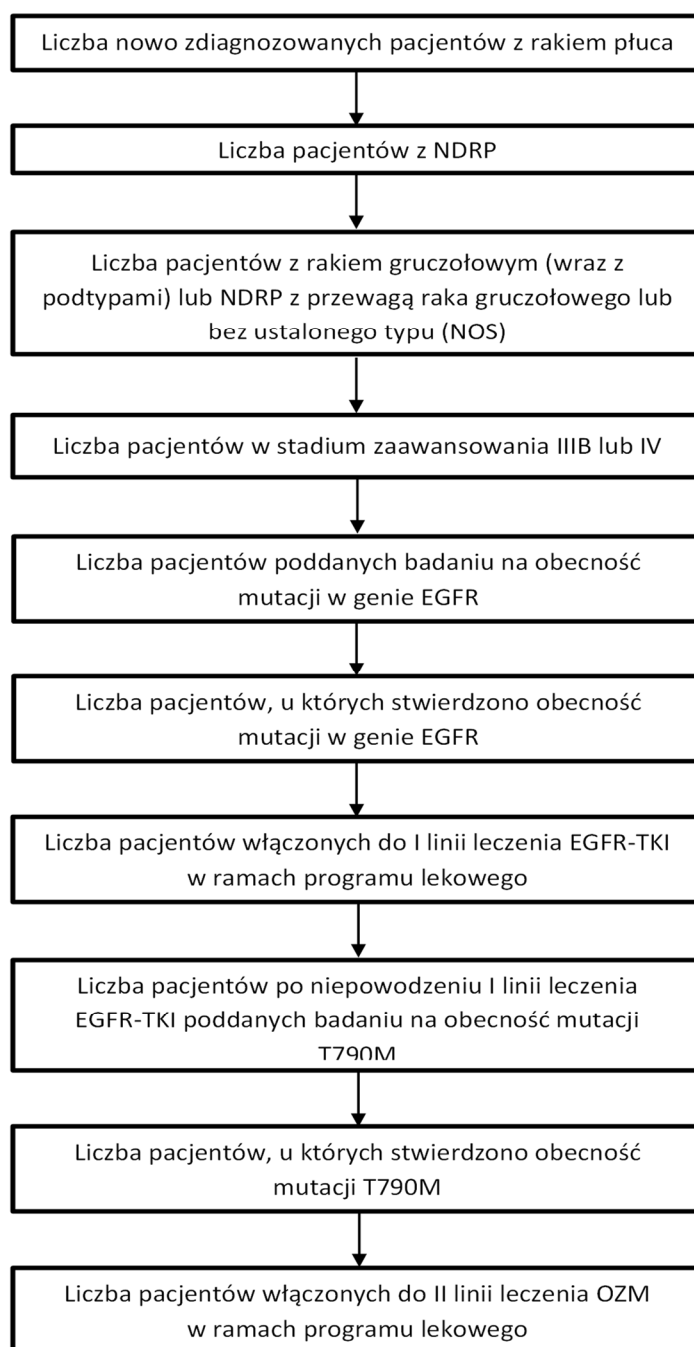
populacji docelowej przytoczone dane wyjściowe skompilowano z wartościami odsetków odzwierciedlających kryteria kwalifikacji do leczenia OZM wymienione w ramach proponowanego programu lekowego.

Rysunek 2.

Metoda oszacowania liczebności populacji docelowej – liczba pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku



Rysunek 3.
Metoda oszacowanie populacji docelowej – liczba pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku



Szczegóły przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w analizie wpływu na budżet [25].

Należy zaznaczyć, że kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla OSM obejmują szereg warunków dotyczących ogólnej charakterystyki pacjenta (w tym wieku, stanu sprawności), jednostki chorobowej (w tym typu histologicznego, obecności mutacji T790M w genie EGFR, stopnia zaawansowania choroby), wcześniej zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego i jego efektów (brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii, niepowodzenie I linii leczenia EGFR-TKI) czy wyników badań laboratoryjnych u pacjenta (potwierdzenie prawidłowej czynności układu

krwiotwórczego, nerek i wątroby). Brak jest odpowiednich danych epidemiologicznych odzwierciedlających tak zdefiniowane filtry nałożone na populację pacjentów z NDRP w Polsce. W związku z tym w ramach analizy wpływu na budżet w oparciu o dostępne dane opracowano odgórne oszacowanie liczebności populacji docelowej w Polsce. Uzyskane oszacowanie obarczone jest znaczną niepewnością i ma charakter przybliżony.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej analizy (Tabela 100).

Tabela 100.
Liczebność populacji docelowej analizy

Parametr	II połowa 2017	I połowa 2018	II połowa 2018	I połowa 2019
Populacja docelowa	■	■	■	■

6.4.2. Rozpowszechnienie Tagrisso® w populacji docelowej

Nie odnaleziono żadnych danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia OZM w leczeniu zaawansowanego NDRP w Polsce w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego leku.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia OZM w porównaniu z chemioterapią powoduje znaczne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w ocenianej populacji chorych. W związku z powyższym w analizie założono, że w przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych OZM w zdefiniowanej populacji chorych (scenariusz nowy) wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymają terapię tym lekiem. W przypadku negatywnej decyzji refundacyjnej dla OZM (scenariusz istniejący), wszyscy pacjenci będą leczeni z zastosowaniem chemioterapii opartej na platynach.

Schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia pacjentów z populacji docelowej (po niepowodzeniu II linii leczenia za pomocą OZM lub chemioterapii opartej na platynach) określono w analizie wpływu na budżet zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej.

6.5. Ocena ryzyka projektu i niepewności oszacowań

Skłonność do podjęcia przez regulatora pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii z zastosowaniem preparatu Tagrisso® w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego inhibitor EGFR (EGFR-TKI).

6.5.1. Liczebność populacji leczonej Tagrisso®

Główne ryzyko w tym przypadku związane jest z nieutrzymaniem dyscypliny finansowej przez regulatora, wynikającym z niepewności oszacowań liczebności populacji leczonej z zastosowaniem preparatu Tagrisso® w kolejnych latach. Ryzyko to jest ograniczone w przypadku wprowadzenia programu lekowego z precyzyjnie określonymi kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów z programu. Nawet jednak precyzyjnie określone kryteria włączenia do programu lekowego pozostawiają pewien rozrzut i związaną z tym istotną niepewność oszacowań. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie preparatem Tagrisso® w ramach programu lekowego w kolejnych półroczach okresu II połowa 2017 - I połowa 2019 wyniesie kolejno [REDACTED] pacjentów.[25] Nieprzewidziany wzrost liczby leczonych pacjentów powyżej szacowanych wartości skutkowałby wzrostem wydatków ze środków publicznych. Jednocześnie należy podkreślić, że z uwagi na brak odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających w precyzyjny sposób odzwierciedlić kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego liczebność populacji docelowej w analizie szacowano od góry, przyjmując w części przeprowadzonych kroków obliczeniowych założenia zawyżające wynik oszacowania. Tym samym mało prawdopodobne jest, aby w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Tagrisso® rzeczywista liczba pacjentów leczonych tym lekiem przekroczyła wyniki estymacji populacji docelowej z analizy wpływu na budżet (w wariancie maksymalnym).

Ponadto w przypadku rozważanej technologii medycznej, ryzyko przekroczenia zakładanej liczby pacjentów wynikające ze stosowania leku „soft label”, „off label” oraz poza wskazaniem refundacyjnym jest niewielkie. Wynika to ze specyfiki terapii za pomocą preparatu Tagrisso® oraz ścisłej kontroli włączania pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego.

6.5.2. Ocena efektywności preparatu Tagrisso®

Należy podkreślić, że wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem OZM w analizowanej populacji chorych, zwłaszcza w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji. Badania kliniczne, na podstawie których wnioskowano o efektywności preparatu Tagrisso®, stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe. Zaprezentowana jakość i precyzja oszacowania wyników obarczona jest stosunkowo niewielką niepewnością.

Dodatkowo warto jeszcze podkreślić, że dane z rzeczywistej praktyki potwierdzają obserwacje z RCT.

O wysokiej skuteczności preparatu Tagrisso® świadczy również fakt, że OZM jest najszybciej zarejestrowanym lekiem w historii – od momentu podania pierwszej dawki pacjentowi w ramach badania klinicznego minęły niecałe 3 lata. FDA nadała terapii status przełomowej, a przyspieszonej oceny leku dokonała także EMA. Co istotne zgodnie z warunkami rejestracji EMA, skuteczność i bezpieczeństwo OZM zostało potwierdzone w badaniu RCT III fazy AURA3 opublikowanym w grudniu 2016 r.

W celu dodatkowego zabezpieczenia płatnika publicznego przed potencjalnym brakiem skuteczności zaproponowany został instrument dzielenia ryzyka, w ramach którego Podmiot Odpowiedzialny zobowiązuje się do finansowania leku u pacjentów, u których terapia nie przyniesie spodziewanego efektu (por. rozdz. 6.12).

W konsekwencji, w świetle wiarygodnych danych dotyczących skuteczności terapii istotna jest minimalizacja ryzyka po stronie regulatora związana z rzeczywistym czasem trwania terapii.

Głównym kryterium określającym czas trwania terapii preparatem Tagrisso® w projekcie programu lekowego jest progresja choroby wg kryteriów RECIST. Niemniej jednak w projekcie programu lekowego uwzględniono również inne kryteria wyłączenia z programu, tj.:

- pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia wg kryteriów CTC AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia wg kryteriów CTC AE;
- nadwrażliwość na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;
- obniżenie sprawności do stopnia 3-4 wg kryteriów WHO lub ECOG;
- pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- wycofanie zgody pacjenta na udział w programie.

W ramach analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii OZM przy założeniu, że przerywanie terapii jest zgodne z krzywą przeżycia wolnego od progresji raportowaną w badaniu AURA3. Progresja choroby w tym badaniu oceniana była zgodnie z kryteriami RECIST, a zatem spójnie z definicją progresji zapisaną w projekcie proponowanego programu lekowego. Dodatkowe kryteria wyłączenia z programu implikują, że realny czas trwania terapii może być krótszy niż czas założony w modelu ekonomicznym. W konsekwencji ryzyko poniesienia przez płatnika publicznego wyższych kosztów w ramach finansowania preparatu Tagrisso® niż koszty oszacowane w ramach analizy ekonomicznej jest niewielkie.

6.5.3. Podsumowanie

Ze względu na przyjęcie w części przeprowadzonych kroków obliczeniowych w analizie wpływu na budżet założeń zawyżających wynik oszacowania liczebności populacji pacjentów leczonych preparatem Tagrisso®, mało prawdopodobne jest, aby liczebność populacji była wyższa niż wynikająca z wariantu maksymalnego tej analizy. W konsekwencji ryzyko poniesienia przez płatnika publicznego wyższych nakładów finansowych na refundację terapii OZM niż to oszacowano w analizie wpływu na budżet z powodu niedoszacowania liczby pacjentów włączonych do programu lekowego jest znikome.

Badania kliniczne, na podstawie których wnioskowano o efektywności preparatu Tagrisso[®], stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe. W związku z tym jakość i precyzja uzyskanych na ich podstawie wyników analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet obarczone są możliwie najmniejszą niepewnością. Dodatkowo warto jeszcze podkreślić, że dane z rzeczywistej praktyki potwierdzają obserwacje z RCT.

Czas trwania terapii OZM w analizie ekonomicznej (i w konsekwencji przyjętych założeń także w analizie wpływu na budżet) przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi dla krzywej przeżycia wolnego od progresji z badania AURA3. W projekcie programu lekowego dla OZM oprócz wystąpienia progresji i zgonu uwzględniono szereg innych powodów przerywania terapii (w tym wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych). W związku z tym czas do przerwania terapii OZM w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Tagrisso[®] w ocenianej populacji powinien być nie dłuższy niż to raportowano w uwzględnionym badaniu klinicznym AURA3. Tym samym ryzyko finansowe związane z potencjalnie dłuższym czasem trwania terapii w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej niż uzyskano w warunkach kontrolowanych jest minimalne.

6.6. Ocena innowacyjności terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej preparatu Tagrisso[®]

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie ceny dla technologii medycznych stosowanych we wskazaniach rzadkich/ultraradkich jest innowacyjność. Pod pojęciem innowacji przyjmuje się praktyczne zastosowanie nowej wiedzy lub technologii, lub też wykorzystanie dotychczasowej wiedzy w nowy, korzystny sposób.

W kontekście wartości technologii medycznej dla pacjenta należy przede wszystkim mówić o innowacyjności terapeutycznej. Ocena innowacyjności związana z wartością kliniczną, jaką dana technologia przynosi choremu jest najistotniejsza z punktu widzenia ustalania i uzasadniania cen. Ocena technologii medycznych w oparciu o badania kliniczne z uwzględnieniem wnioskowania o sile interwencji (z miarami rozrzutu) oraz dane dotyczące niepewności oszacowań mają w tym zakresie kluczowe znaczenie. Nową technologię medyczną określa się mianem innowacji terapeutycznej, gdy w danym wskazaniu nie było dotąd technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej (jest to pierwsza metoda leczenia o udowodnionej efektywności) lub nowa technologia (np. lek) jest istotnie bardziej skuteczna od stosowanego dotąd standardu. Idealnie, gdy innowacja posiada naukowo udowodnioną efektywność (efektywność kliniczna – *efficacy*) wykazaną w wysokiej jakości randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym typu *superiority* (lub w przeglądzie systematycznym takich badań) w stosunku do obowiązującego do tej pory standardu postępowania. [65]

Tagrisso[®] jest pierwszym lekiem opracowanym z myślą o zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego inhibitor EGFR (EGFR-TKI). Jest to inhibitor kinazy tyrozynowej III generacji

charakteryzujący się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wzrost komórek, zaprojektowany na miarę w celu zwalczenia mechanizmu oporności (mutacja T790M) na dotychczas stosowane leczenie EGFR-TKI.

Aktualnie pacjenci z populacji docelowej nie posiadają dostępu do skutecznych terapii przeciwnowotworowych. Immunoterapia (np. niwolumab lub pembrolizumab) nie jest zalecana dla chorych z mutacją T790M, a na EGFR-TKI I lub II generacji chorzy są już oporni. Mogą oni zatem otrzymać jedynie standardowe leczenie obejmujące najczęściej chemioterapię zawierającą związki platyny, która jednak pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u niewielkiego odsetka chorych (30%), a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi jedynie około 4 miesiące.

Produkt leczniczy Tagrisso® z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb leczenia pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został zarejestrowany w UE i w USA w rekordowo krótkim czasie – jest to lek zarejestrowany najszybciej w historii, gdzie od momentu pierwszego podania pacjentowi w ramach badania klinicznego do momentu rejestracji leku minęły niecałe trzy lata. Co więcej, Tagrisso® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym przez EMA w ramach procedury przyspieszonej. Ponadto produkt leczniczy Tagrisso® uzyskał nadany przez FDA status leku sierocego, terapii przełomowej a także był oceniany w ramach procedury przyspieszonej i priorytetowej.

Efektywność terapii z zastosowaniem OZM w stosunku do obecnie stosowanego standardu leczenia, tj. P-CTH, została udowodniona w randomizowanym badaniu klinicznym AURA3 typu *superiority*. Terapia OZM posiada ponadto lepszy profil bezpieczeństwa niż standardowa chemioterapia (zdarzenia niepożądane powodujące konieczność zaprzestania terapii wystąpiły u odpowiednio 6% oraz 11% chorych). **Dodatkowo warto jeszcze podkreślić, że dane z rzeczywistej praktyki potwierdzają obserwacje z RCT.**

OZM w krótkim czasie stał się uznanym standardem leczenia u pacjentów, u których po I linii leczenia EGFR-TKI potwierdzono mutację T790M w genie EGFR – jest zalecany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej wydane przez ESMO, NCCN, IASLC, CCO i NICE.

6.7. Propozycja ceny leku



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

6.8. Refundacja i ceny systemu Tagrisso® w innych krajach

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

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

6.9. Ocena kosztu terapii jednostkowej

Koszty terapii z zastosowaniem preparatu Tagrisso® obejmują następujące kategorie kosztowe:

- koszty preparatu Tagrisso®,
- koszty podania leku,
- koszty monitorowania terapii,

- koszty testu na obecność mutacji T790M,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W celu wyznaczenia rocznego kosztu terapii za pomocą preparatu Tagrisso® wykorzystano wartości przypisane do wymienionych kategorii kosztowych dla OZM w części głównej analizy ekonomicznej. Szczegółowe omówienie danych kosztowych uwzględnionych w przeprowadzonych obliczeniach przedstawiono w rozdz. 3.8.

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione koszty.

Tabela 103.
Koszty przyjęte dla terapii z zastosowaniem preparatu Tagrisso®

Parametr	Koszt NFZ
Koszty preparatu Tagrisso®	██████████
Koszty podania leków	0 zł
Koszty monitorowania leczenia (tygodniowy)	59,57 zł
Koszt badania na obecność mutacji T790M	0,00 zł / 3 867,26 zł ^a
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (całkowite, naliczane w momencie rozpoczęcia leczenia)	187,16 zł

a) wariant D analizy wrażliwości

W tabeli poniżej (Tabela 104) przedstawiono średnie roczne koszty terapii z zastosowaniem preparatu Tagrisso® przypadające na jednego pacjenta, w ujęciu rocznym oraz dożywotnim.

Obliczenia przeprowadzono na dwa sposoby: przy założeniu finansowania kosztu całego opakowania przez NFZ (w przypadku leków doustnych stosowanych w warunkach domowych, lek wydawany jest pacjentom najpewniej w pełnych opakowaniach i w taki sposób rozliczany jest jego koszt między świadczeniodawcą a NFZ, por. rozdz. 3.8.1.1) oraz przy założeniu finansowania jedynie wykorzystanej części opakowania przez NFZ. Ponadto, przy oszacowaniu kosztów rocznych przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu lub bez uwzględnienia przerywania leczenia. Wartość odsetka pacjentów przerywających leczenie w kolejnych tygodniach w ciągu roku przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej. W ujęciu dożywotnim zestawiono wyniki z uwzględnieniem dyskontowania (5% stopą dyskontową, zgodnie z metodyką stosowaną w analizie ekonomicznej) oraz bez uwzględnienia dyskontowania.

Z uwagi na sposób naliczania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu (w całości na początku leczenia, niezależnie od momentu wystąpienia zdarzenia), uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dotyczą zarówno zdarzeń, które wystąpią w pierwszym roku leczenia, jak i w późniejszym okresie.

Roczne koszty prowadzenia leczenia i monitorowania u jednego pacjenta wynoszą ██████████ w przypadku uwzględnienia przerywania leczenia przez część pacjentów, w zależności od sposobu finansowania Tagrisso® (finansowanie kosztu wykorzystanej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.11. Koszty w przypadku uzyskania refundacji

Preparat Tagrisso® podawany jest pacjentom w formie doustnej (w postaci tabletek). Podawanie leku nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowego, osobowego i innego). Podawanie OZM nie generuje dodatkowych kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania OZM ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię choroby niedrobnokomórkowego raka płuca. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie NDRP będą w stanie prowadzić również terapię lekiem OZM.

Podjęcie decyzji o finansowaniu OZM ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

Podkreślić należy również, że leczenie z zastosowaniem OZM w porównaniu do chemioterapii jest mniej uciążliwe dla pacjentów jako, że cechuje się lepszą tolerancją leczenia, a także wpływa na poprawę jakości życia pacjentów. Ponadto stosowanie chemioterapii wiąże się z koniecznością częstych wizyt w szpitalu lub ambulatorium (podanie dożylnie leków), a stosowanie pemetreksedu związane jest z koniecznością premedykacji witaminą B12 oraz kwasem foliowym. Pacjenci leczeni OZM nie muszą stosować premedykacji, co wiąże się z brakiem konieczności dodatkowej hospitalizacji i pozytywnym wpływem na jakość życia.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeszukania analiz ekonomicznych zidentyfikowano 1 analizę oceniającą kosztową efektywność OZM - NICE 2016 [1]. W analizie tej wykorzystano ten sam model ekonomiczny co w niniejszym opracowaniu, przy czym model oceniany w ramach analizy NICE 2016 oparto na skumulowanych wynikach badań AURAext i AURA2 ze względu na fakt, że wyniki badania AURA3 nie były dostępne w momencie przedłożenia raportu do oceny NICE.



Tabela 107.
Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych

Porównanie	Niniejsza analiza	NICE 2016
OZM vs P-CTH	■	1,54

7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów z zaawansowanym NDRP w wykorzystanym modelu ekonomicznym z danymi raportowanymi w odnalezionych badaniach obserwacyjnych.

Walidacja zewnętrzna obejmuje jedynie przeżycie całkowite, gdyż efekty kliniczne w tym zakresie modelowano w niniejszej analizie za pomocą krzywych parametrycznych poza okres obserwacji w dostępnych badaniach klinicznych.

Dane dot. przeżycia całkowitego z badania AURA3 nie były kompletne w momencie publikacji wyników tego badania. W związku z tym wyniki w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów z zaawansowanym

NDRP porównano względem wyników z badań obserwacyjnych dla terapii celowanych obecnie dostępnymi lekami EGFR-TKI.

W badaniu AURA3 w przypadku niepowodzenia terapii P-CTH dopuszczona była możliwość zmiany zastosowanej terapii na terapię OZM (*cross-over*). W związku z powyższym uwzględnienie ewentualnych danych dot. przeżycia całkowitego z tego badania, w szczególności w świetle wysokiego odsetka pacjentów (60%), u których dokonano *cross-over* w badaniu AURA3, prowadziłyby do nieuzasadnionego zawyżenia przeżycia pacjentów leczonych P-CTH. W konsekwencji do oceny przeżycia całkowitego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie badań AURA2/AURAext i IMPRESS.

W randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych na potrzeby oceny efektywności inhibitorów EGFR-TKI obecnie refundowanych w leczeniu NDRP, podobnie jak w przypadku OZM, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść inhibitorów EGFR-TKI. Podczas gdy wyniki badań obserwacyjnych opracowanych dla tych leków w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na taką przewagę (w badaniu Inoue 2016 [11] wskazano, że mediana przeżycia u pacjentów leczonych z zastosowaniem EGFR-TKI wynosi 30,8 miesiąca, podczas gdy leczenie z zastosowaniem chemioterapii przeciętnie pozwala na uzyskanie przeżycia całkowitego wynoszącego 8-10 miesięcy).

W badaniu Inoue 2016 [11], w którym analizowano 1660 pacjentów z zaawansowanym NDRP 5-letnie przeżycie od momentu rozpoczęcia pierwszej linii terapii wyniosło ok. 23%. Większość pacjentów stosowała w pierwszej linii terapii gefitynib (56,1%) lub P-CTH (30,7%).

W badaniu Lin 2016 [12], w którym analizowano 137 pacjentów z zaawansowanym NDRP, 5-letnie przeżycie od momentu rozpoczęcia pierwszej linii terapii wyniosło 14,6%. Większość pacjentów stosowała w pierwszej linii terapii EGFR-TKI (67,9%).

W niniejszej analizie (w analizie podstawowej) 5-letnie przeżycie wyniosło [REDACTED] dla terapii OZM i [REDACTED] dla terapii P-CTH, przy czym w analizie rozważano pacjentów w drugiej linii terapii (po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem EGFR-TKI). Brak jest możliwości bezpośredniego porównania 5-letnich odsetków przeżycia w przypadku terapii drugiej linii z odsetkami dla terapii pierwszej linii. Niemniej jednak należy oczekiwać, że odsetki 5-letniego przeżycia w momencie rozpoczęcia drugiej linii terapii będą niższe niż w momencie rozpoczęcia pierwszej linii terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W świetle wyników przytoczonych badań obserwacyjnych zastosowanie dostępnego do tej pory leczenia EGFR-TKI u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją w genie EGFR wiąże się z odsetkiem 5-letniego przeżycia na poziomie ok. 20%. Uwzględnienie w ścieżce terapeutycznej pacjentów, u których wystąpiła oporność na terapię EGFR-TKI spowodowana mutacją T790M, OZM będzie wiązało się najpewniej ze wzrostem tego odsetka. Ponadto opublikowane badania [13, 14] wskazują, że u części pacjentów terapia celowana (lekami EGFR-TKI) pozwala na uzyskanie ponad 10-letniego przeżycia, co wskazuje na możliwość uzyskania satysfakcjonujących efektów terapeutycznych w tak obciążonej populacji jak pacjenci z zaawansowanym NDRP.

W wyniku walidacji zewnętrznej nie zidentyfikowano dowodów świadczących o tym, że zastosowane w niniejszej analizie modelowanie przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych OZM i P-CTH w oparciu o krzywe parametryczne jest niepewne. Jest to technika uznawana i powszechnie stosowana w analizach ekonomicznych, w tym w przypadku chorób onkologicznych.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

Wnioski

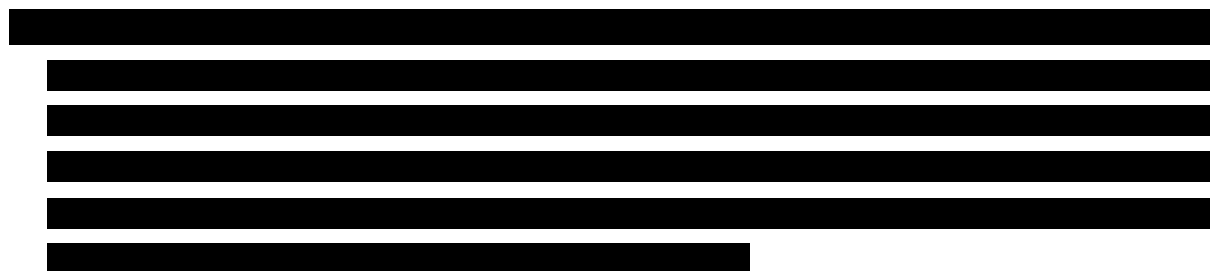
Chorzy z NDRP leczeni obecnie refundowanymi EGFR-TKI po około roku leczenia doznają progresji choroby. Główną przyczyną wystąpienia progresji w trakcie leczenia EGFR-TKI jest pojawienie się oporności na leczenie, za którą w większości przypadków (50-60%) odpowiada mutacja T790M. Terapia lekiem Tagrisso® jest terapią celowaną, zaprojektowaną w celu zwalczania konkretnego mechanizmu oporności (w postaci mutacji T790M) na dotychczas dostępne leczenie EGFR-TKI 1 i 2 generacji.

[Redacted text block]

Aktualnie u pacjentów z NDRP ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI 1 i 2 generacji stosuje się chemioterapię, która cechuje się niską skutecznością oraz istotnym wpływem na pogorszenie jakości życia. Leczenie z zastosowaniem OZM w porównaniu do chemioterapii, cechuje się zdecydowanie wyższą skutecznością, lepszą tolerancją leczenia a także wpływa na poprawę jakości życia pacjentów w zdefiniowanej populacji chorych. Ozymertynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie najskuteczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

9. OGRANICZENIA

- W podstawowym wariancie analizy modelowanie przeprowadzono w oparciu o pacjentów reprezentujących populację z badania AURA3. W badaniu tym przedstawiono wyniki dot. PFS, natomiast nie raportowano wyników dotyczących OS. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie modelowania OS na podstawie badań o niższej wiarygodności, tj. skumulowanych wyników badań jednoramiennych AURAext i AURA2 oraz badania IMPRESS, w ramach którego jedną z uwzględnionych interwencji był schemat PMX + CIS/CRB. Jednak charakterystyki populacji włączonych do tych badań nie odbiegają istotnie od charakterystyk pacjentów z badania AURA3. Porównywalność danych z obydwu źródeł zaprezentowano na Wykres 4, gdzie stwierdzono spójność krzywych PFS raportowanych w ramach badań (AURAext/AURA2 vs AURA3 i IMPRESS vs AURA3), która potwierdziła zasadność wykorzystania proponowanych danych źródłowych.
- Brak jest badań bezpośrednio porównujących OS dla OZM i P-CTH. Porównanie naiwne na podstawie odnalezionych badań AURAext/AURA2 (dla OZM) i IMPRESS (dla P-CTH) mogłoby generować błędy w wynikach związane z różnicami w charakterystykach początkowych. Z tego względu zastosowano porównanie pośrednie dla schematów leczenia z dwóch badań wykorzystujące współczynnik *propensity score* i prowadzące do obciążenia kohorty w celu odpowiedniego zbalansowania porównywanych populacji, a następnie wykorzystujące metodę *inverse probability weighting*. Podobną metodykę dla porównania OS zastosowano w analizie dla OZM przedłożonej i zaakceptowanej przez NICE.
- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla ozymertynibu określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnim konieczna była ich ekstrapolacja.



- Ze względu na niski odsetek zgonów w badaniu AURAext/AURA2, ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla OZM znacznie się różnią w zależności od założonego typu krzywej. W analizie podstawowej przyjęto najbardziej wiarygodną klinicznie ekstrapolację z uwzględnieniem wytycznych NICE zalecających wybór takiego samego typu krzywej dla obydwu porównywanych interwencji. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjętej ekstrapolacji na wyniki, jednak uwzględnione alternatywne warianty ekstrapolacji przeżycia całkowitego w ocenianej populacji wiążą się ze znacznymi ograniczeniami i prowadzą do niewiarygodnych oszacowań, ze względu na nieuzasadnione klinicznie zawyżenie lub zaniżenie przeżycia.

- Częstość stosowania poszczególnych schematów w II linii leczenia NDRP w Polsce (uwzględnionych w ramach P-CTH) określono na podstawie odnalezionej publikacji Schnabel 2012 roku. Brak jest bardziej aktualnych danych. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowany wpływ przyjętego założenia na wyniki analizy.
- Brak jest danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących aktywne leczenie w ramach kolejnej terapii. Wykorzystano dane pochodzące z oryginalnego modelu. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowany wpływ przyjętego założenia na wyniki analizy.
- W ramach analizy podstawowej założono, że terapia OZM jest kontynuowana do wystąpienia progresji choroby, co stanowi założenie konserwatywne jako, że zgodnie z kryteriami projektu programu lekowego pacjenci mogą przerywać terapię również w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności ozymertynibu (Tagrisso®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii I linii obejmującego inhibitor EGFR (EGFR-TKI).

W celu oceny opłacalności wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego wykorzystany wcześniej m.in. w ramach analizy ekonomicznej przedłożonej NICE. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu randomizowanym AURA3 ze względu na fakt, że nie były one kompletne w momencie publikacji wyników badania. W konsekwencji analizę przeżycia całkowitego dokonano w formie dopasowanego porównania pośredniego na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań AURAext/AURA2 i IMPRESS. Porównanie wyników w zakresie PFS z ww. badań wskazuje na spójność efektów uzyskiwanych przez pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami, co stanowi przesłankę potwierdzającą zasadność przeprowadzenia analizy przeżycia całkowitego w oparciu o badania AURAext/AURA2 i IMPRESS. Podobną metodykę zastosowano również w analizie ocenionej pozytywnie przez NICE, przy czym w analizie tej również PFS określony został przy pomocy porównania pośredniego jako, że w czasie prac nad analizą nie były jeszcze dostępne wyniki badania AURA3. W tym kontekście, należy stwierdzić, że w porównaniu do analizy ocenianej przez NICE, obecnie dostępne są już bezpośrednie dowody potwierdzające skuteczność terapii OZM w populacji docelowej w zakresie wpływu na przeżycie wolne od progresji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Komparator w niniejszej analizie został zdefiniowany szerzej niż komparator w badaniu AURA3. W ramach analizy problemu decyzyjnego stwierdzono, że PMX w skojarzeniu ze związkami platyny w terapii NDRP w odniesieniu do przeżycia całkowitego jest co najmniej równie skuteczny jak pozostałe schematy P-CTH. W większości porównań różnice nie były znamienne statystycznie, natomiast w wybranych subpopulacjach oraz względem niektórych leków wykazano znamienne statystycznie przewagę PMX. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX + CIS/CRB a schematami CTH zawierającymi związki platyny i DOC, PAC, GEM lub WIN odnośnie do przeżycia bez progresji choroby, a także odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie. W konsekwencji można stwierdzić, że efektywność komparatora uwzględnionego w niniejszej analizie jest nie wyższa niż efektywność schematu PMX + CIS/CRB. W związku z tym analizę przeprowadzono w oparciu o dane dot. efektywności z badania randomizowanego AURA3, co stanowi podejście konserwatywne.

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce, pacjenci z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI nie mają dostępu do skutecznych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie remisji choroby. Ozymertynib, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej

11. BIBLIOGRAFIA

1. (2016) Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care Excellence Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416/resources/osimertinib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-egfr-t790m-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-82604606585029> (22.12.2016).
2. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, i in. (2016) Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*
3. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. ██████████.
4. Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (5.12.2016).
5. Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang J-C-H, Lu Y, Atagi S, Ponce S, Lee DH, Liu Y, Yoh K, Zhou J-Y, i in. (2015) Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 16(8):990–998.
6. Soria J-C, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang J-C-H, Lu Y, Atagi S, Aix SP, Rukazenkov Y, Taylor R, Mok TSK. (2016) Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on 1st line gefitinib (IMPRESS study): Final overall survival (OS) analysis. *Ann Oncol* 27(suppl_6):
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (5.12.2016).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3> (5.12.2016).
9. (2016) Osimertinib (AZD9291) global cost-effectiveness model. Technical report. Version 6.0.
10. Wytuczne oceny technologii medycznych. Warszawa 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf (5.12.2016).
11. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, Nakagawa K, Yamamoto N, Muto S, Fukuoka M. (2016) Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 46(5):462–467.
12. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, Johnson BE. (2016) Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 11(4):556–565.
13. Kuwata T, Yoneda K, Kobayashi K, Oyama R, Matsumiya H, Shinohara S, Takenaka M, Oka S, Chikaishi Y, Imanishi N, Kuroda K, Tanaka F. (2016) Achievement of Cure with Gefitinib in Advanced Lung Adenocarcinoma Harboring an Activating EGFR Mutation: A Case Report. *Case Rep Oncol* 9(3):565–567.
14. Hirsch F, Sequist L, Gore I, Campo M, Simon G, Croft E, Devincenzo D, Munley J, Stein D, Freivogel K, Sifakis F, Bunn Jr P. (2017) OA23.07 Analysis of Outcomes in US IRESSA Clinical Access Program (ICAP) Patients on Gefitinib for More Than 10 Years - Journal of Thoracic Oncology. *Journal of Thoracic Oncology* 12(1 (Suppl)):S337–S338.
15. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
16. Mittmann N, Evans WK, Rocchi A, Longo CJ, Au H-J, Husereau D, Leigh NB, Isogai PK, Krahn MD, Peacock S, Marshall D, Coyle D, Taylor SCM, Jacobs P, Oh PI. (2012) Guidelines for health technologies: specific guidance for oncology products in Canada. *Value Health* 15(3):580–585.
17. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. (2012) Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value Health* 15(6):804–811.
18. Projekt programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.

19. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <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-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (5.12.2016).
20. ██████████ (2016) Analiza kliniczna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. ██████████.
21. Gehan EA, George SL. (1970) Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 54(4):225–235.
22. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (13.4.2017).
23. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r-,6,5.html> (13.4.2017).
24. Bank Danych Lokalnych. Dostęp: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start> (13.4.2017).
25. ██████████. Analiza wpływu na budżet. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. ██████████.
26. cobas® EGFR Mutation Test v2. For in vitro diagnostic use. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120019S007c.pdf (1.2.2017).
27. Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, Cantarini M, Mitsudomi T. (2016) LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *Journal of Thoracic Oncology* 11(4):S152–S153.
28. Bagust A, Beale S. (2014) Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: an alternative approach. *Med Decis Making* 34(3):343–351.
29. NICE DSU Decision Support Unit - Survival analysis TSD. Dostęp: [http://www.nicedsu.org.uk/Survival-analysis-TSD\(2892878\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Survival-analysis-TSD(2892878).htm) (28.4.2017).
30. Latimer N. (2011) NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Dostęp: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf> (1.2.2017).
31. ██████████
32. Schuler M, Yang JC-H, Park K, Kim J-H, Bennouna J, Chen Y-M, Chouaid C, De Marinis F, Feng J-F, Grossi F, Kim D-W, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, i in. (2016) Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann. Oncol.* 27(3):417–423.
33. Solem C, Penrod JR, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S, Verleger K, Wilke T. Real-World Treatment Patterns Among Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Europe: Evidence From a Retrospective Chart Review in France, Germany, Italy, and Spain. *18th ECCO–40th ESMO European Cancer Congress*; 25 wrzesień 2015; Wiedeń, Austria. .
34. Gemcitabine Actavis (gemcitolina) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26651> (5.12.2016).
35. Navirel (winorelbina) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16022> (5.12.2016).
36. Huang M, Lou Y, Pellissier J, Burke T, Liu FX, Xu R, Velcheti V. (2016) Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States. *Journal of Medical Economics* 1–11.
37. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. (2016) Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study: Utilities in non-small cell lung cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* a-n/a.
38. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnen HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) 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* 8(8):997–1003.
39. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. (2013) Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 81(2):288–293.
40. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
41. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.

42. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. (2006) PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY. *Value in Health* 9(6):A298.
43. Lloyd AJ, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Walker M, Farina C. DEVELOPMENT AND ELICITATION OF HEALTH STATE UTILITIES IN METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) IN THE UK. Dostęp: <https://smdm.confex.com/smdm/2005ca/techprogram/P2165.HTM> (22.12.2016).
44. Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag449> (2.12.2016).
45. Lung cancer (non-small-cell, squamous, metastatic) - nivolumab (after chemotherapy) [ID811] | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag506/documents> (1.2.2017).
46. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-662016dgl,6508.html> (1.2.2017).
47. Carboplatin Pfizer (karboplatyna) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=639> (5.12.2016).
48. Cisplatin - Ebewe (cisplatin) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459> (5.12.2016).
49. Alimta (pemetreksed) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (5.12.2016).
50. Paclitaxel - Ebewe (paklitaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17364> (5.12.2016).
51. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok - Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> (5.12.2016).
52. IkarPRO. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (5.12.2016).
53. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
54. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-682016dgl,6510.html> (1.2.2017).
55. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_A_E_2016.07.01.pdf.
56. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (1.2.2017).
57. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (1.2.2017).
58. Ługowska I, Szkulciecka-Dąbek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research* (2):41–47.
59. Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/> (2.2.2017).
60. Zarządzenie Nr 62/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622016dsoz,6502.html> (1.2.2017).
61. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (1.2.2017).
62. Uzasadnienie Ministra Zdrowia do projektu ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dostęp: <https://legislacja.rcl.gov.pl/docs/2/12290204/12380397/12380398/dokument246201/dokument246203.pdf>.
63. Opis Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich. Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/choroby-rzadkie/narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich/>.

64. Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności. Dostęp: <http://www.rzadkiechoroby.pl/materialy/Stowisko%20Zespolow%20Parlamentarnych%20QUALY.pdf>.
65. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J, Bondaryk K, Głogowski C, Gierczyński J, Budasz-Świdorska M, Ofierska-Sujkowska G, Skrzekowska-Baran I, Władysiuk M. *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. 2009.
66. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (22.12.2016).
67. Cochrane Library - Wiley Online Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/> (22.12.2016).
68. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (22.12.2016).
69. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (22.12.2016).
70. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/HomePage.asp> (22.12.2016).
71. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (22.12.2016).
72. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (22.12.2016).
73. Medical Decision Making | SAGE Journals. Dostęp: <http://journals.sagepub.com/home/mdm> (2.2.2017).
74. Polskie Towarzystwo Farmakoeconomiczne. Dostęp: <http://farmakoeconomika.pl/> (2.2.2017).
75. Embase. Dostęp: <https://www.embase.com> (5.1.2017).
76. Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K, Shimizu K, Sunaga N, Tomizawa Y, Ishihara S, Mogi A, Hisada T, Minato K, Takise A, Saito R, i in. (2015) Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. *Clinical and Translational Oncology* 17(9):702–709.
77. Tseng J-S, Yang T-Y, Chen K-C, Hsu K-H, Yu C-J, Liao W-Y, Tsai C-R, Tsai M-H, Yu S-L, Su K-Y, Chen J, Chang G-C, Chen H-Y. (2014) Prior EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy did not influence the efficacy of subsequent pemetrexed plus platinum in advanced chemo-naïve patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Oncology Targets Ther* 7:799–805.
78. Lee SJ, Sun J-M, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn M-J. (2015) Pemetrexed plus platinum versus pemetrexed alone in non-small cell lung cancer patients who have progressed after first-line EGFR TKIs. *Lung Cancer* 90(2):261–266.
79. Wu J-Y, Shih J-Y, Yang C-H, Chen K-Y, Ho C-C, Yu C-J, Yang P-C. (2010) Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *International Journal of Cancer* 126(1):247–255.
80. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, Sequist LV. (2013) Chemotherapy With Erlotinib or Chemotherapy Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *The Oncologist* 18(11):1214–1220.
81. Tseng Y-H, Tseng Y-C, Lin Y -h., Lee Y-C, Perng R-P, Whang-Peng J, Chen Y-M. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment and Salvage Chemotherapy in EGFR-Mutated Elderly Pulmonary Adenocarcinoma Patients. *The Oncologist* 20(7):758–766.
82. Kuo SC-H, Hsu P-C, Chen C-H, Yu C-T, Wang C-L, Chung F-T, Lin S-M, Lo Y-L, Chen T-C, Liu C-Y, Yang C-T. (2015) Overall Response to First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor and Second-Line Chemotherapy Is Predictive of Survival Outcome in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Adenocarcinoma. *Chemotherapy* 60(3):201–210.
83. Chen H-J, Mok TS, Chen Z-H, Guo A-L, Zhang X-C, Su J, Wu Y-L. (2009) Clinicopathologic and Molecular Features of Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation and c-MET Amplification in Tyrosine Kinase Inhibitor-resistant Chinese Non-small Cell Lung Cancer. *Pathology & Oncology Research* 15(4):651–658.
84. Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim J-S, Kim TM, Lee S-H, Kim D-W, Lee JS, Heo DS. (2015) Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Res Treat* 47(4):630–637.
85. Hattori Y, Satouchi M, Shimada T, Urata Y, Yoneda T, Mori M, Nishimura T, Sunadome H, Kumagai T, Imamura F, Fujita S, Kaji R, Hata A, Tachihara M, Morita S, i in. (2015) A phase 2 study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) after failing first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors (HANSHIN Oncology Group 0109). *Lung Cancer* 87(2):136–140.
86. Ho M, Chung F-T, Wang C-L, Kuo H-P. The Clinical Efficacy Of 1st Line Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By 2nd Line Tyrosine Kinase Inhibitors (tki) Is Better Than 1st Line Tki Followed By 2nd Line Chemotherapy In Patients With Mutant EGFR Lung Adenocarcinoma. *American Thoracic Society 2013 International Conference*; 20 maj 2013; Philadelphia, Pennsylvania. *B103 LUNG CANCER: EVALUATION, MANAGEMENT AND PROGNOSTICATION*.

87. Miyauchi E, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T, for the North-East Japan Study Group. (2015) Efficacy of chemotherapy after first-line gefitinib therapy in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer--data from a randomized Phase III study comparing gefitinib with carboplatin plus paclitaxel (NEJ002). *Japanese Journal of Clinical Oncology* 45(7):670–676.
88. Tan EH, Banna G, Ramlau R, Ceresoli GL, Camerini A, Milanowski J, Caruso M, Fougerey R, Landreau P, Riggi M, Kowalski D. (2015) 3060 A Phase II study of oral vinorelbine monotherapy in patients with advanced EGFR-positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) after failure of EGFR-TKI in first line (NAVOTRIAL 2): Preliminary efficacy and safety results. *European Journal of Cancer* 51:S615–S616.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka pacjentów	37
Tabela 2.	Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce	38
Tabela 3.	Średnia powierzchnia ciała dorosłych w Polsce	38
Tabela 4.	Skuteczności testów diagnostycznych na obecność T790M	40
Tabela 5.	Zestawienie wartości parametrów dotyczących strategii diagnostycznych pozwalających na wykrycie mutacji T790M w genie EGFR.....	40
Tabela 6.	Zestawienie wyników ekstrapolacji krzywej PFS dla OZM (na podst. badania AURA3)....	43
Tabela 7.	Zestawienie wyników ekstrapolacji krzywej PFS dla P-CTH (na podst. AURA3)	44
Tabela 8.	Wyniki porównania pośredniego dla OZM vs P-CTH w zakresie OS	49
	50
Tabela 10.	Zestawienie wyników ekstrapolacji krzywej OS dla OZM (na podst. badania AURAext/AURA2)	53
Tabela 11.	Zestawienie wyników ekstrapolacji krzywej OS dla P-CTH (na podst. IMPRESS)	54
Tabela 12.	Posumowanie krzywych przeżycia przyjętych w analizie	56
Tabela 13.	Schematy stosowane w kolejnej linii leczenia	59
Tabela 14.	Zestawienie publikacji, w których raportowano dane w zakresie czasu trwania terapii gemcytabiną i winorelbiną w ramach kolejnej linii leczenia NDRP	60
Tabela 15.	Średni czas trwania chemioterapii (monoterapia) w kolejnej linii leczenia.....	60
Tabela 16.	Dawkowanie chemioterapii (monoterapia) w kolejnej linii leczenia.....	60
Tabela 17.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	61
Tabela 18.	Uśrednione wartości użyteczności określonej na podst. kwestionariusza EQ-5D z badania AURA3 (OZM).....	63
Tabela 19.	Uśrednione wartości użyteczności określonej na podst. kwestionariusza EQ-5D z badania AURA3 (P-CTH).....	63
Tabela 20.	Średnie ważone wartości użyteczności określone na podst. kwestionariusza EQ-5D z badania AURA3	63
Tabela 21.	Zestawienie publikacji, których raportowano użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.....	65
Tabela 22.	Zestawienie publikacji raportujących wartości użyteczności dla kolejnych linii leczenia....	66
Tabela 23.	Zestawienie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem AE raportowanych w odnalezionych publikacjach.....	66
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia przyjęte do modelu	67
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości	68
Tabela 26.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych	69
	70
Tabela 28.	Cena OZM.....	71
Tabela 29.	Dawkowanie leków w schematach P-CTH	72
Tabela 30.	Średni koszt za miligram winorelbiny	74
Tabela 31.	Średni koszt za miligram gemcytabiny	74
Tabela 32.	Średni koszt za miligram paklitakselu.....	74
Tabela 33.	Średni koszt za miligram cisplatiny.....	75
Tabela 34.	Średni koszt za miligram karboplatinu	76
Tabela 35.	Średni koszt za miligram pemetreksedu.....	76
Tabela 36.	Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią	77
Tabela 37.	Koszty P-CTH – dane uwzględnione w analizie	77
Tabela 38.	Koszt podania leków w schemacie PMX+CIS	78
Tabela 39.	Koszt podania leków w schematach WIN + CIS, GEM + CIS, PAC + CRB.....	78
Tabela 40.	Częstość podania poszczególnych schematów w P-CTH	78

Tabela 41.	Podsumowanie kosztów podania leków w P-CTH.....	79
Tabela 42.	Koszty monitorowania – OZM	80
Tabela 43.	Koszty monitorowania – PMX + CIS.....	80
Tabela 44.	Koszty monitorowania – WIN + CIS, GEM + CIS, PAC + CRB	80
Tabela 45.	Podsumowanie kosztów monitorowania w P-CTH	81
Tabela 46.	Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii [REDACTED]	81
Tabela 47.	Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii [REDACTED]	82
Tabela 48.	Koszt BSC	82
Tabela 49.	Koszt podania leków – chemioterapia w monoterapii.....	82
Tabela 50.	Podsumowanie kosztów podania leków - chemioterapia w monoterapii	82
Tabela 51.	Koszty monitorowania – chemioterapia w monoterapii.....	83
Tabela 52.	Koszt monitorowania pacjentów po progresji	83
Tabela 53.	Koszt opieki terminalnej.....	84
Tabela 54.	Koszty leczenia anemii i trombocytopenii	85
Tabela 55.	Koszt leczenia biegunki, nudności i neutropenii	85
Tabela 56.	Koszty leczenia duszności.....	85
Tabela 57.	Koszt leczenia zmęczenia i osłabienia	86
Tabela 58.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	86
Tabela 59.	Koszt badań na obecność mutacji T790M w genie EGFR – analiza wrażliwości	88
Tabela 60.	Koszt hospitalizacji w celu wykonania badania na obecność mutacji T790M w genie EGFR – analiza wrażliwości.....	88
Tabela 61.	Łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność mutacji T790M w genie EGFR – analiza wrażliwości.....	88
Tabela 62.	Koszty badań genetycznych w ramach kwalifikacji do terapii OZM.....	89
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	94
Tabela 71.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	95
Tabela 72.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – [REDACTED]	97
Tabela 73.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – [REDACTED]	98
Tabela 74.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	99
Tabela 75.	Zestawienie produktów leczniczych, które otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo przekroczenia progu opłacalności	103
Tabela 76.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	105
Tabela 77.	Estymowane z krzywej Kaplana-Meiera odsetki pacjentów wolnych od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	105
Tabela 78.	Odpowiedź na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza).....	106
Tabela 79.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza).....	106
Tabela 80.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI –zmiana wartości wyników względem wartości początkowej	107
Tabela 81.	Przerwanie terapii dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	107

Tabela 82.	Czas ekspozycji na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	108
Tabela 83.	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup ogółem oraz ≥ 3 . stopnia dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	109
Tabela 84.	Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	110
Tabela 85.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	112
Tabela 86.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	112
Tabela 87.	Przeżycie całkowite oraz estymowane odsetki chorych pozostających przy życiu u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)	113
Tabela 88.	Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	113
Tabela 89.	Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)	113
Tabela 90.	Przeżycie wolne od progresji oraz estymowane odsetki chorych pozostających bez progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)	114
Tabela 91.	Odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)	115
Tabela 92.	Odpowiedź na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	115
Tabela 93.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30 w badaniu AURA2 (\geq II linia leczenia, w tym 32% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – średnia zmiana wartości wyników w 54 tyg. badania względem wartości początkowej – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)	116
Tabela 94.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w badaniach AURA2 (\geq II linia leczenia, w tym 32% II linia) oraz AURAex (\geq II linia leczenia, w tym 30% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)	117
Tabela 95.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-VAS w badaniu AURA2 (II linia leczenia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	117
Tabela 96.	Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	118
Tabela 97.	Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	118
Tabela 98.	Najczęściej raportowane AE u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna oraz rzeczywista).....	119
Tabela 99.	Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna i rzeczywista).....	119
Tabela 100.	Liczebność populacji docelowej analizy	124
	129
	129
Tabela 103.	Koszty przyjęte dla terapii z zastosowaniem preparatu Tagrisso®	130
Tabela 104.	Średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem Tagrisso® [zł]	131
	133
	135

Tabela 107. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych	136
Tabela 108. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	156
Tabela 109. Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed.....	159
Tabela 110. Strategia wyszukiwań w bazie Cochrane	159
Tabela 111. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, DARE, NICE, SMC).....	160
Tabela 112. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w bazie PubMed	162
Tabela 113. Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	163
.....	165
.....	170
.....	176
Tabela 117. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	178

Spis wykresów

Wykres 1. Wykres logarytmicznych skumulowanych hazardów.....	42
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji dla OZM	43
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji dla P-CTH	44
Wykres 4. Zestawienie krzywych PFS z badania AURA3 oraz AURAext/AURA2 i IMPRESS	46
Wykres 5. Krzywa OS dla OZM – dane z badania AURAext/AURA2.....	47
Wykres 6. Krzywa OS dla P-CTH – dane z badania IMPRESS	47
.....	49
.....	51
.....	51
Wykres 10. Krzywa OS dla OZM – dane dopasowane.....	53
Wykres 11. Krzywe OS dla P-CTH – dane dopasowane.....	54
Wykres 12. Ekstrapolacja krzywych OS w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.....	55
Wykres 13. Zestawienie krzywych PFS i OS dla OZM i P-CTH w 2. linii leczenia w podstawowym wariacie analizie.....	56
Wykres 14. Mediana czasu trwania przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego w wariacie podstawowym analizie	57
Wykres 15. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu trwania terapii i krzywej PFS z badania AURA3	58
.....	92
.....	93
.....	93
.....	94

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 108.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.1, 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.4
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Rozdz. 2.11</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. A.1.2, 3.7.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 2. uzasadnienie zakresów zmienności 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	<p>Rozdz. 5</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	<p>Rozdz. 2.5</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdz. A.1.1, A.1.2</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, przeszukano zbiory publikacji wtórnych dostępnych w bazach PubMed [66] oraz Cochrane [67].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 8 grudnia 2016 roku. Strategie wyszukiwania w ww. bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 109, Tabela 110).

Tabela 109.
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed.

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((lung OR lungs) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms)) OR "Lung Neoplasms"[Mesh] OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	319 181
#2	(osimertinib OR INN-osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)	126
#3	((economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"))	1 019 262
#4	#1 AND #2 AND #3	2
Data ostatniego przeszukania: 08.12.2016		

Tabela 110.
Strategia wyszukiwań w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((lung OR lungs) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms)) OR "Lung Neoplasms" OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	15 489
#2	(osimertinib OR INN-osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291)	12
#3	((economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"))	60 337
#4	#1 AND #2 AND #3	0

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
Data ostatniego przeszukania: 08.12.2016		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 2 publikacje. Jednakże obie zostały odrzucone na poziomie analizy tytułów i abstraktów, z względu na nie spełnienie jednego lub więcej założonych kryteriów:

- populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego inhibitor EGFR (EGFR TKI),
- ozymertynib jako jedna z ocenianych interwencji,
- wyniki zawierające ocenę kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii.

W związku z powyższym przeprowadzono doszukanie systematyczne analiz ekonomicznych zgodnie ze strategią prezentowaną w poniższej tabeli (Tabela 111) w następujących bazach:

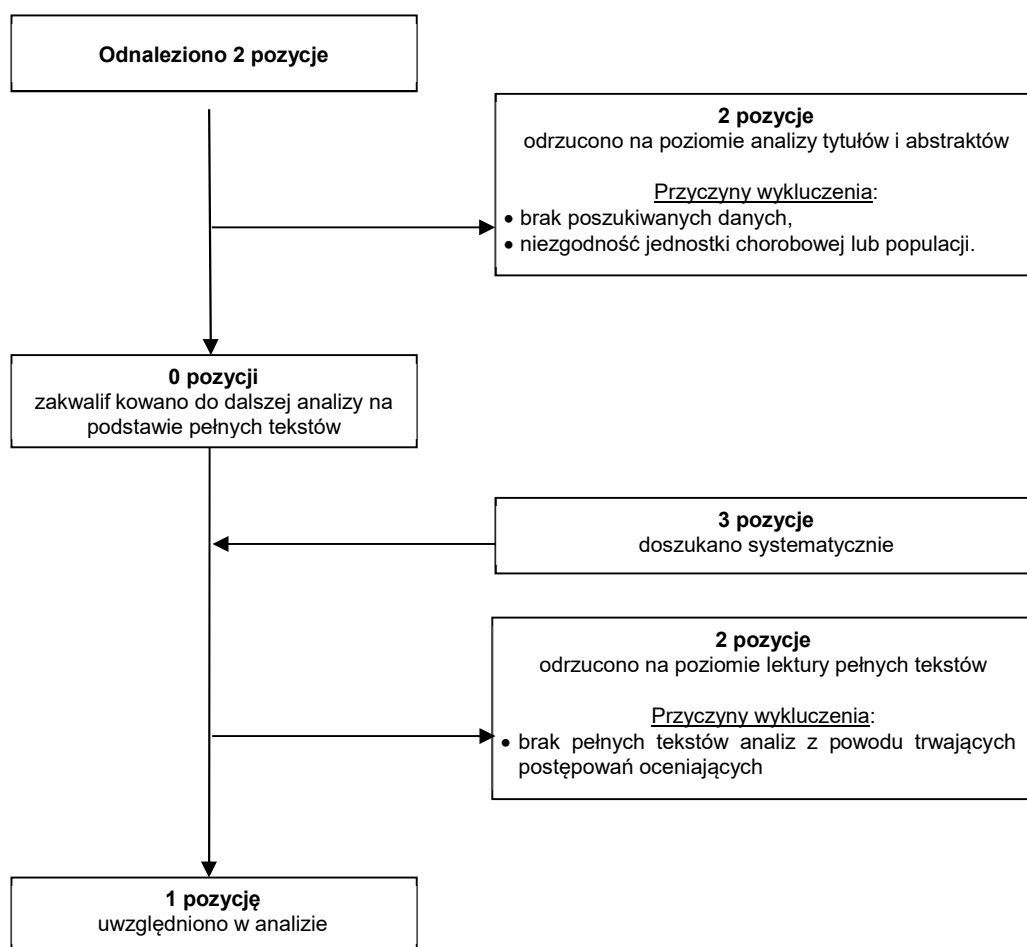
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [68],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [69],
- DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [70],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [71],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [72],
- SMDM (*Society for Medical Decision Making*) [73],
- PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne) [74].

Tabela 111.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, DARE, NICE, SMC)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
CADTH	<i>Keyword: osimertin b Result type: Reports</i>	1	0
ISPOR	osimertinib	0	0
DARE	<i>Any field: osimertin b</i>	0	0
NICE	<i>Keyword: osimertinib Type: Guidance Status: Published</i>	1	1
SMC	osimertinib	1	0
SMDM	osimertinib	0	0
PTFE	Ozymertynib / osimertinib	0	0
Data ostatniego przeszukania: 08.12.2016			

Kolejne etapy selekcji analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 4). Ostatecznie wybrano 1 publikację, która spełniała przyjęte kryteria w zakresie analizowanej populacji, interwencji i wyników porównujących wnioskowaną technologię z technologiami opcjonalnymi (rozd. A.4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. ozymertynibu we wnioskowanej populacji docelowej



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (w tym Medline) [66].

Przeszukanie w bazie PubMed przeprowadzono w dniu 7 grudnia 2016. Dodatkowo przeanalizowano odnanioną analizę ekonomiczną. Uwzględniono także dane z badań odnanionych w ramach innych przeszukań oraz przeprowadzono niesystematyczne doszukanie przez Google. Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 112).

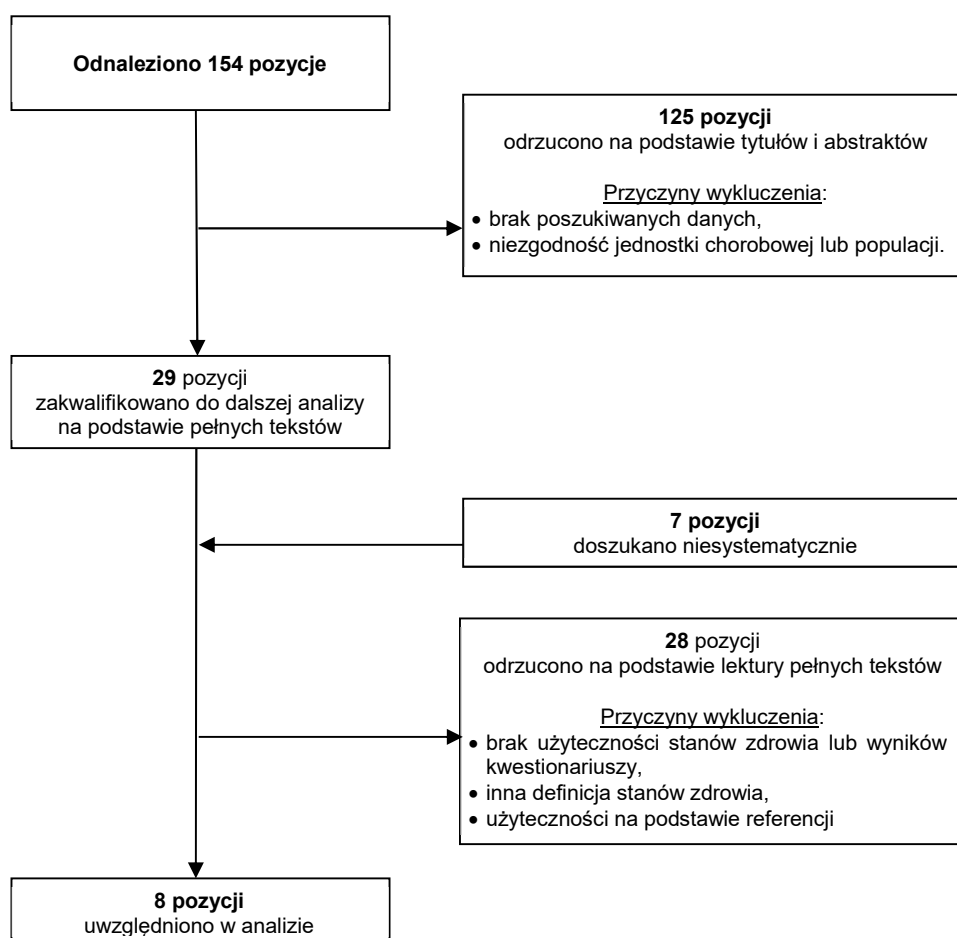
Tabela 112.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((lung OR lungs) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms)) OR "Lung Neoplasms"[Mesh] OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	319 181
#2	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	1 851
#3	#1 AND #2	154

Data ostatniego przeszukania: 07.12.2016

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 154 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wybór w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 29 prac. Na tym etapie przeprowadzono również dodatkowe przeszukanie niesystematyczne. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 36 badań odnalezionych w ramach opisywanego przeszukania (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP



Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 8 badań, których wyniki opisano w rozdziale 3.7.2. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 113).

Tabela 113.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania
Użyteczności dla stanów zdrowia		
NICE 2016 [1]	-	Cel: ocena ozymertynibu we wskazaniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR
Huang 2016 [36]	EQ-5D	Cel: analiza ekonomiczna Badana grupa: chorzy z II linii leczenia objęci badaniem KEYNOTE 010 (progresja po co najmniej dwóch liniach leczenia) Charakterystyka grupy: 822 osoby Państwo: USA
Nafees 2016 [37]	EQ-5D, TTO	Cel: ocena jakości życia chorych z przerzutowym NDRP oraz jej zmian z powodu wystąpienia działań niepożądanych stopnia III/IV związanych z leczeniem Badana grupa: chorzy z NDRP biorący udział w badaniu ankietowym Charakterystyka grupy: 451 osób, 51% kobiet Państwo: badanie wieloośrodkowe (UK, Australia, Francja, Chiny, Tajwan, Korea)
Chouaid 2013 [38]	EQ-5D, EQ-VAS	Cel: ocena jakości życia chorych z zaawansowanym NDRP Badana grupa: chorzy leczeni w ramach I, II, III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu Charakterystyka grupy: 263 osoby, 61,2% mężczyzn, wiek ≥ 18 lat, z NDRP stopnia III/IV, ze statusem 0-2 wg ECOG Państwo: badanie wieloośrodkowe (Europa, Kanada, Australia, Turcja)
Doyle 2008 [40]	EQ-5D, SG, VAS	Cel: ocena jakości życia chorych z zaawansowanym, przerzutowym NDRP oraz określenie jej zmian powodu wystąpienia charakterystycznych objawów choroby Badana grupa: mieszkańcy Londynu chorzy na NDRP badani podczas bezpośredniego wywiadu Charakterystyka grupy: 100 osób, średni wiek: 41,69 roku, 68,3 % kobiet Państwo: Wielka Brytania
Nafees 2008 [41]	EQ-5D, SG, VAS	Cel: ocena jakości życia chorych z przerzutowym NDRP oraz jej zmian z powodu wystąpienia działań niepożądanych stopnia III/IV związanych z leczeniem Badana grupa: ogólna grupa osób z NDRP badana podczas bezpośredniego wywiadu Charakterystyka grupy: 100 osób, średni wiek: 40,51 roku, 38% kobiet Państwo: Wielka Brytania
Tabberer 2006 [42]	EQ-5D	Cel: ocena jakości życia chorych z NDRP oraz jej zmian wynikających z leczenia Charakterystyka grupy: 154 osoby Państwo: Wielka Brytania
Lloyd 2005 [43]	EQ-5D, SG, VAS	Cel: określenie jakości życia chorych z zaawansowanym, przerzutowym NDRP dla poszczególnych stanów zdrowia i sposobów podawania leczenia Państwo: Wielka Brytania
Użyteczności dotyczące leczenia w ramach kolejnych linii terapii		
Chouaid 2013 [38]	EQ-5D, EQ-VAS	Charakterystyka powyżej
Iyer 2013 [39]	EQ-5D	Cel: ocena jakości życia chorych z zaawansowanym NDRP Badana grupa: pacjenci z NDRP biorący udział w programie Adelphi NSCLC Disease Specific Programme Charakterystyka grupy: 1213 osób, 67% mężczyzn, średni wiek: 63 lata, z NDRP stopnia III/IV Państwo: Francja, Niemcy
Użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych		

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania
Nafees 2016 [37]	EQ-5D, TTO	Charakterystyka powyżej
Doyle 2008 [40]	EQ-5D, SG, VAS	Charakterystyka powyżej
Nafees 2008 [41]	EQ-5D, SG, VAS	Charakterystyka powyżej
Tabberer 2006 [42]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

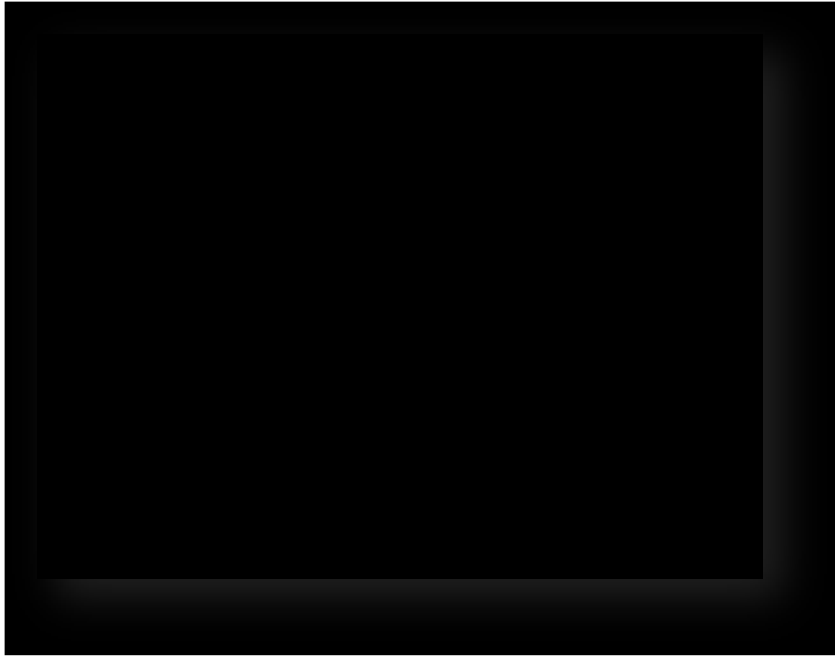
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

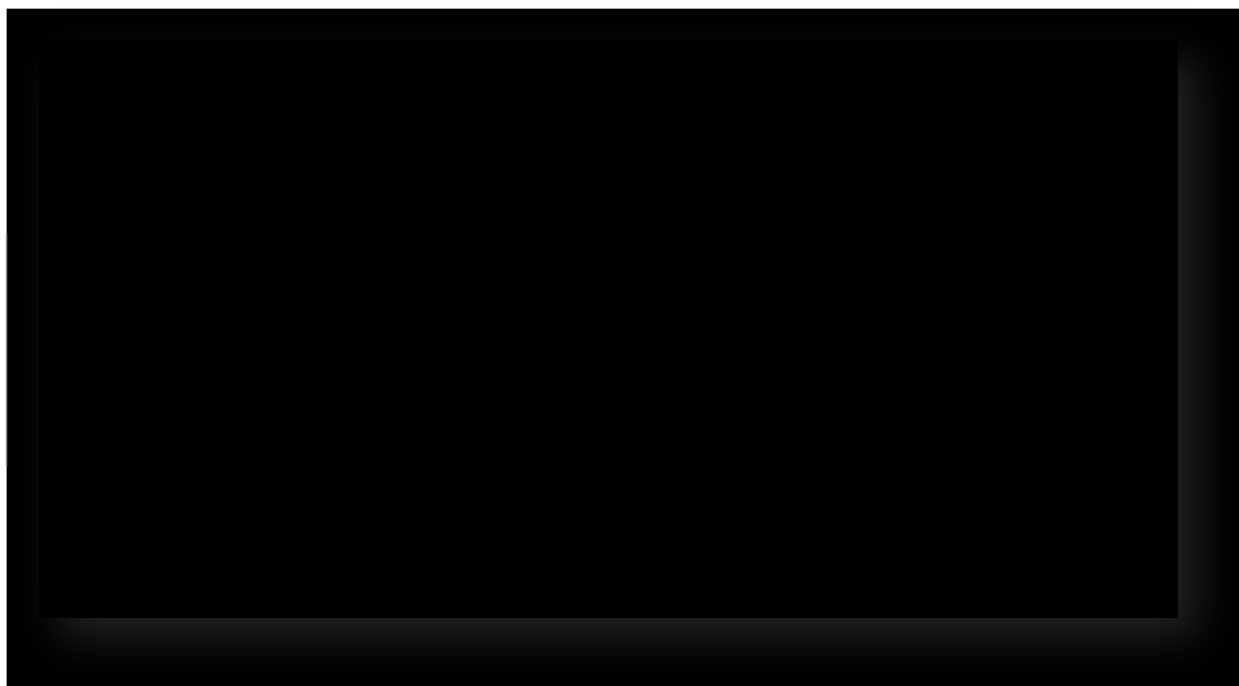
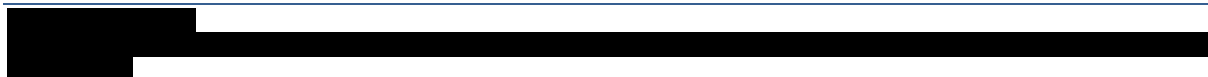
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 117.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2016 [1]	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji (T790M) genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), u których stwierdzono progresję choroby po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI)	OZM vs PMX + CIS	kohortowy model Markowa	dożywotni horyzont czasowy (max. 15 lat), 1 tydzień	UK, perspektywa płatnika publicznego	Δ QALY: 1,541 ICER:41 705 GBP / QALY	3,5%