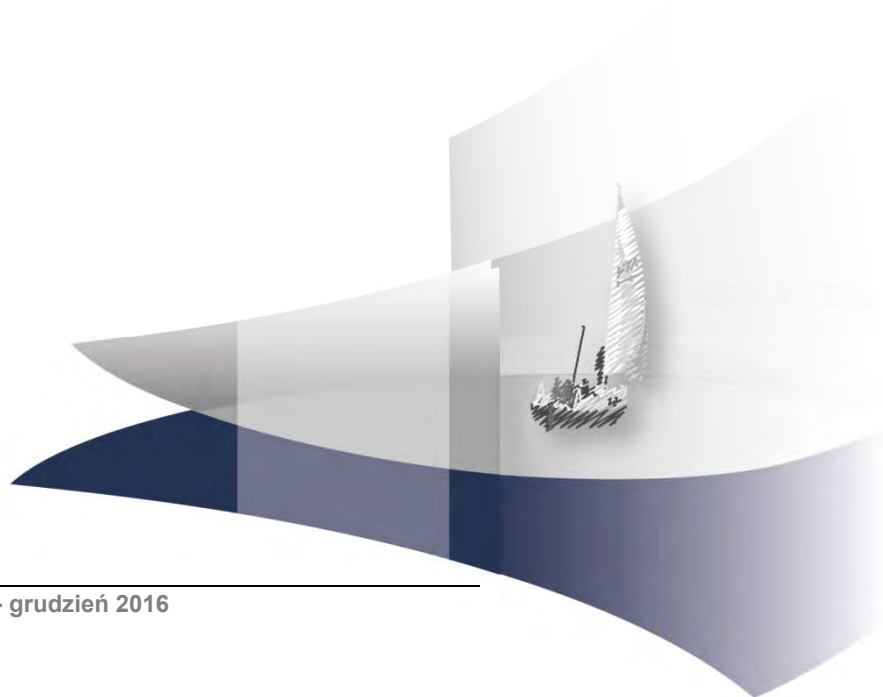
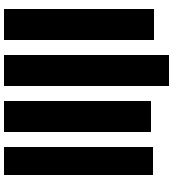


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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

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: grudzień 2016

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

[Redacted text block]

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:

[Redacted text block]

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 text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	11
1.1. Cel analizy.....	11
1.1. Problem zdrowotny	11
1.2. Stan aktualny	12
1.3. Interwencja oceniana	16
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej	16
1.5. Założenia analizy	18
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	21
2.2. Forma analizy.....	21
2.3. Perspektywa analizy	22
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.5. Populacja docelowa	22
2.6. Rozpowszechnienie ozymertynibu w populacji docelowej.....	33
2.7. Dawkowanie leków.....	33
2.8. Koszty.....	34
2.9. Analiza wrażliwości	36
2.10. Obliczenia	37
3. WYNIKI ANALIZY	39
3.1. Populacja docelowa	39
3.2. Scenariusz istniejący.....	40
3.3. Scenariusz nowy	41
3.4. Wydatki inkrementalne.....	42
3.5. Podsumowanie.....	44
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	46
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	46
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	46
5. PODSUMOWANIE	48
6. WNIOSKI	51

7. DYSKUSJA	52
8. OGRANICZENIA.....	55
9. BIBLIOGRAFIA	56
10. SPIS ELEMENTÓW	60
10.1. Spis tabel	60
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	62
ANEKS A.....	64
A.1. Analiza wrażliwości	64
A.2. Populacja docelowa	67

INDEKS SKRÓTÓW

AFA	Afatynib (<i>Afatinibum</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CARB	Karboplatyna (<i>Carboplatinum</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna (<i>Cisplatinum</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
ECOG	Skala sprawności (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ERL	Erlotynib (<i>Erlotinibum</i>)
GEF	Gefitynib (<i>Gefitinibum</i>)
GEM	Gemcitabina (<i>Gemcitabinum</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
NDRP	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (<i>Non-small-cell lung carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OZM	Ozymertynib (<i>Osimertinib</i>)
PAX	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PMX	Pemetreksad (<i>Pemetrexedum</i>)

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
T790M	Mutacja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (<i>Mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR)</i>)
TKI	Inhibitory Kinazy Tyrozynowej (<i>Tyrosine-kinase inhibitor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina (<i>Vinorelbium</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ozymertynibu (OZM, produkt leczniczy Tagrisso®) 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) w ramach programu lekowego.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 lipca 2017 roku.

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuc w Polsce i danych ze sprawozdań NFZ (opublikowanych w serwisie IKAR pro) odnośnie liczby pacjentów leczonych za pomocą leków z grupy EGFR-TKI w ramach programów lekowych B.6. i B.63. [REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszt testu na obecność mutacji T790M, koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej opracowanej dla OZM.

W scenariuszu istniejącym (negatywna decyzja refundacyjna) założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania OZM w leczeniu NDRP. W scenariuszu nowym (pozytywna decyzja refundacyjna) założono, że OZM będzie finansowany w leczeniu NDRP w ramach nowego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc z zastosowaniem ozymertynibu (ICD–10 C 34.0)”.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[REDACTED]

■ Wyniki

Ze względu na założone w analizie sposoby finansowania leczenia w populacji docelowej, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, za wyjątkiem kosztu leków stosowanych w suplementacji poprzedzającej zastosowanie chemioterapii. W związku z niewielkim wpływem tych kosztów na wyniki analizy, w analizie przyjęto podejście konserwatywne i pominięto je w przeprowadzonych obliczeniach. W tej sytuacji wyniki analizy uzyskane z obu rozważanych perspektyw są tożsame.

Populacja

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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.

Aktualnie u pacjentów z NDRP ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI stosowane są metody cechujące 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. 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. Ozymertynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie najskuteczniejszą i bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania OZM ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Jednocześnie wprowadzenie finansowania OZM ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego pozwoli na poszerzenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów z populacji docelowej, którzy obecnie kwalifikują się jedynie do terapii chemioterapeutykami. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, że zastosowanie OZM dotyczy choroby ultraradkiej. Zgodnie z zaproponowanymi przez Ministerstwo Zdrowia w projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 21 września 2016 roku zmianami, regulacja kwestii leków stosowanych we wskazaniach ultraradkich powinna zostać oparta na zasadzie egalitaryzmu, co ma zapewnić pacjentom dostęp do terapii nawet przy mniejszej efektywności kosztowej.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ozymertynibu (OZM, produkt leczniczy Tagrisso®) 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) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.

1.1. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. non-small cell lung cancer) klasyfikowany według ICD–10 do kodu C34, 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 charakteryzuje się małą podatnością na standardowe leczenie chemioterapeutyczne. Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- gruczolakorak (40% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak płaskonabłonkowy (30% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raków płuca)
- oraz inne rzadkie nowotwory płuc (5%). [1]

Rak płuc jest zaliczany do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Czynnikiem rokowniczym mającym największe znaczenie w przypadku pacjentów z NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku pacjentów w zaawansowanym stadium NDRP najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym NDRP (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 NDRP (stadium zaawansowania IV) mediana czasu przeżycia nie jest większa niż rok, natomiast przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezmiernie rzadkie. [1]

Obecność mutacji w genie EGFR stanowi kolejny czynnik rokowniczy dla pacjentów z NDRP. Mutacje w genie EGFR raportuje się istotnie częściej wśród pacjentów niepalących bądź tych którzy zaprzestali palenia tytoniu oraz wśród chorych na gruczolakoraka (drugiego co do częstości występowania podtypu histologicznego NDRP). Co istotne, nieliczni pacjenci mogą posiadać dwie różne współistniejące ze sobą mutacje w genie EGFR. Natomiast, w przypadku pacjentów posiadających rzadkie mutacje, w tym

mutacje T790M, współistnienie ze sobą dwóch mutacji genu EGFR jest częste (raportuje się je u ok. 50-70% tych pacjentów). [1]

Wtórne występowanie mutacji T790M w genie EGRF, polegającej na zastąpieniu treoniny metioniną w kodonie 790 eksonu 20 genu EGFR komórek NDRP, jest związane z nabytą opornością pacjentów na leczenie EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib lub afatynib). Częstość występowania wtórnej mutacji T790M w genie EGFR wynosi 32–82% i jak wspomniano powyżej, chorzy z obecnością tej mutacji przestają odpowiadać na leczenie EGFR-TKI I/II generacji. [1]

Rozpoznanie NDRP rozpoczyna zebranie wywiadu od pacjenta (wywiad w kierunku objawów i ocena czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy), badanie przedmiotowe, a następnie wykonanie badań obrazowych tj. badania rentgenowskiego i tomografii klatki piersiowej. Ostateczna diagnoza NDRP jest możliwa natomiast na podstawie przeprowadzonego badania patomorfologicznego (badanie mikroskopowe) obejmującego histologiczną ocenę wycinka uzyskanego w ramach bronchofiberoskopii lub cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli. Obecnie diagnostyka patomorfologiczna w NDRP powinna być uzupełniania badaniami molekularnymi. Badania te, potwierdzając obecność danej mutacji, umożliwiają zaproponowanie odpowiedniej terapii celowanej pacjentom z NDRP posiadającym tę daną aktywującą mutację. Badania molekularne, polegające na ocenie biomarkerów, prowadzone są zarówno na materiale tkankowym, jak również na materiale cytologicznym pochodzących z biopsji. [1]

NDRP jest szczególnym podtypem nowotworu płuca wykazującym oporność na chemioterapię, przy jednoczesnej podatności na leczenie operacyjne oraz radioterapię. Wybór metody leczenia NDRP jest zależny od stopnia zaawansowania nowotworu, występowania przerzutów, wieku oraz płci pacjenta, jak również stanu sprawności pacjenta, a ponadto w sytuacji kwalifikacji do celowanej terapii biologicznej – zależny jest od występowania uwarunkowań genetycznych nowotworu. Wyróżnia się następujące opcje leczenia zaawansowanego NDRP:

- chemioterapia (CTH),
- immunoterapia,
- leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane). [1]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego. [1]

1.2. Stan aktualny

Obecnie w Polsce u pacjentów będących w II linii leczenia zaawansowanego (stopień III B lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuc ze stwierdzoną mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI możliwe jest jedynie zastosowanie chemioterapii. [1]

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie substancji czynnych z katalogu chemioterapii stosowanych w terapii raka płuca (ICD-10 C34) 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 [2] (Tabela 1)

Tabela 1.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [2]

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca
Docetaksel	Camitotic, Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord, Docetaxel Kabi
Etopozyd	Etoposid Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabine Accord, Gemcitabine Actavis, Gemcitabinum Accord, Gemsol
Izofosfamid	Holoxan
Irynotekan	Campto, Irinotecan Fresenius, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe, Trexan, Ebetrexat
Mitomycyna	Mitomycin C Kyova
Oktreoitudum	Sandostatin, Sandostatin LAR
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel
Topotekan	Hycamtin, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord
Winblastyna	Vinblastin Rychter
Winkrystyna	Vincristin Rychter, Vincristine Teva
Winorelbina	Nave bine, Navirel, Neocitec
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer
Cisplatyna	Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord
Cyklofosfamid	Endoxan
Doksorubicyna	Adriblastina, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord
Epirubicyna	Epirubicin Ebewe, Epirubicin Accord, Episindan, Farmorubicin PFS, Epimedac

Aktualna liczebność populacji pacjentów, u których interwencja jest stosowana lub może być zastosowana oraz aktualna liczebność populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Tagrisso® [3], wskazania do stosowania OZM obejmują dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP z obecną mutacją T790M w genie EGFR.

Zgodnie z projektem programu lekowego dla OZM [4] proponowane wskazanie do refundacji tego leku obejmuje pacjentów:

- z rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. NOS),

- w stanie sprawności 0-2 według klasyfikacji WHO lub ECOG,
- po niepowodzeniu I linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI,
- spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego (patrz rozdz. 2.5).

Oszacowanie liczebności populacji, w której OZM może być stosowany, przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy (rozdz. 2.5), przy czym w obliczeniach uwzględniono jedynie te kroki kalkulacji, które odpowiadają kryteriom włączenia do leczenia OZM wymienionym w ChPL Tagrisso®. Przeprowadzane obliczenia przedstawiono w tabeli (Tabela 2).

Tabela 2.
Populacja z wtórną mutacją T790M, u której interwencja może być stosowana

Parametr	Parametr	Liczba pacjentów	
		I połowa 2017	II połowa 2017
Zachorowalność na raka płuca			
Pacjenci z NDRP			
Stadium zaawansowanie III B lub IV			
Pacjenci, u których wykonano test na obecność mutacji EGFR			
Pacjenci z potwierdzoną obecnością mutacji EGFR			
Pacjenci poddani diagnostyce w kierunku obecności mutacji T790M w genie EGFR			
Pacjenci z mutacją T790M			

Mutacja T790M pojawia się najczęściej w wyniku rozwinięcia się wtórnej oporności na leczenie preparatami EGFR-TKI. Jednak mutacja ta bywa także wykrywana przed podjęciem terapii EGFR-TKI (oporność pierwotna). Zgodnie z wynikami odnalezionych badań mutację T790M *de-novo* diagnozuje się u około 1,1% pacjentów [5, 6]. Wykorzystany w opisanych powyżej obliczeniach odsetek pacjentów, u których stwierdza się obecność mutacji T790M (52%), dotyczy oporności wtórnej. W celu oszacowania liczby pacjentów, u których stwierdza się pierwotną obecność mutacji T790M (przed rozpoczęciem leczenia EGFR-TKI), przeprowadzono dodatkowe obliczenia. Przeprowadzone oszacowanie przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Populacja z mutacją T790M *de novo*, u której interwencja może być stosowana

Parametr	Parametr	Liczba pacjentów	
		I połowa 2017	II połowa 2017
Pacjenci, u których wykonano test na obecność mutacji EGFR			

Parametr	Parametr	Liczba pacjentów	
		I połowa 2017	II połowa 2017
Pacjenci, u których diagnozuje się mutację T790M <i>de novo</i>	■	■	■

Uwzględniając powyższe oszacowania, wyznaczono, że obecnie (tj. w 2017 roku) około ■ pacjentów może być leczonych ocenianą interwencją w Polsce.

Oszacowania liczebności populacji docelowej w 2017 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy (rozd. 2.5). ■

Tabela 4.
Stan aktualny

Parametr	Wartość
Populacja, u której interwencja jest obecnie stosowana	0
Populacja, u której interwencja może być stosowana	■
Populacja docelowa	■

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do wyznaczenia wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej wynoszą około ■ w 2017 roku (Tabela 5).

Tabela 5.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	■

1.3. Interwencja oceniana

Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib, OZM, grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE35) jest wskazany 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 (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*).

Produkt leczniczy Tagrisso® przyjmuje się doustnie, tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą (nie należy jej kruszyć, dzielić ani żuć). Lek może być przyjmowany bez związku z przyjmowaniem posiłków, codziennie o tej samej porze.

Zalecana dawka leku wynosi 80 mg OZM przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. 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.

Produkt leczniczy Tagrisso® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego dnia 2 lutego 2014 roku. Dopuszczenie warunkowe ozymertynibu oznacza, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego. Oczekiwanym przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency*) dowodem były wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy (AURA3), które zostało opublikowane i potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo ocenianego leku.

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. Obecnie w Polsce nie ma dostępnego preparatu leczniczego zawierającego OZM.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku, w sytuacji gdy nie zostają spełnione następujące warunki:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania;
2. podobna skuteczność.

Obecnie OZM nie jest refundowany w żadnym wskazaniu. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do OZM. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do OZM, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie OZM daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do chemioterapii, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej

W analizie podstawowej założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdują się oba opakowania Tagrisso®: zawierające 30 tabletek odpowiednio po 80 mg i 40 mg każda. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 6.

Opakowanie	Wielkość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Baraclude, tabl. powł., 0,5 mg	30 tabl.	1 757,70	1 757,70
Baraclude, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	1 757,70	1 757,70
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	3 750,71	3 750,71
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	3 750,71	3 750,71
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	3 750,71	3 750,71
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	3 750,71	3 750,71
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 tabl.	27 319,10	27 319,10
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 tabl.	27 319,10	27 319,10
Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	8 662,63	8 662,63
Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	8 662,63	8 662,63
Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	8 662,63	8 662,63

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, dawka 80 mg stosowana raz na dobę jest docelową dawką w populacji docelowej, należy się zatem spodziewać, że opakowanie zawierające tę dawkę będzie najczęściej sprzedawane. W związku z tym w analizie przyjęto, że opakowaniem limitowym w nowoutworzonej grupie będzie opakowanie Tagrisso® zawierające dawkę 80 mg. Przy czym, ze względu na fakt, iż liczba tabletek w uwzględnionych opakowaniach preparatu Tagrisso® jest taka sama, limity finansowania obu opakowań będą takie same.

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona została w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja ozymertynibu (OZM, preparat Tagrisso®) w ramach proponowanego programu lekowego będzie mieć miejsce począwszy od 1 lipca 2017 roku. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie ekonomicznej [7].

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania leczenia pacjentów z NDRP (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem OZM w populacji docelowej (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

Populację docelową w niniejszej 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 EGFR-TKI. Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji do leczenia OZM w ramach programu lekowego przedstawiono w analizie ekonomicznej [7].

Liczebność populacji docelowej oszacowana została w dwóch częściach.

1. Liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku, wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuca. [REDACTED]

[REDACTED] Badania epidemiologiczne posłużyły do wyznaczenia liczebności populacji pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płuca spełniających kryteria kwalifikacji do I linii leczenia lekami z grupy EGFR-TKI, a następnie proponowanego programu lekowego leczenia OZM.

2. Liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku, wyznaczono na podstawie danych o liczbie pacjentów leczonych z wykorzystaniem EGFR-TKI w programach lekowych B.6. i B.63. w I połowie 2016 roku (dane z uchwał NFZ [8]) oraz odnalezionych danych klinicznych i epidemiologicznych. Na podstawie danych o skuteczności I linii leczenia EGFR-TKI wyznaczono liczbę pacjentów, u których terapia przerwana zostanie po 1 lipca 2017 roku. Dane epidemiologiczne posłużyły do wyznaczenia liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego leczenia OZM. W celu uproszczenia obliczeń założono, że u pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku, leczenie OZM zostanie wdrożone w II połowie 2017 roku. Przyjęte założenie nie ma wpływu na sumaryczne wyniki analizy.

W analizie przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla OZM (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 związkach platyny. Schemat stosowania chemioterapii, jak również kolejne linie leczenia w populacji docelowej określono zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej.

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszt testu na obecność mutacji T790M,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wszystkie powyższe koszty zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [7].

W poniższej tabeli (Tabela 7) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 7.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Źródło	Referencje	
Dane populacyjne	Liczebność populacji	Uchwały NFZ, dane KRN, badania epidemiologiczne	[8], rozdz. A.2.1
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie OZM w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	CUA	[7]
	Rozpowszechnienie OZM w populacji docelowej w scenariuszu nowym	Założenie	-
Zużycie zasobów	Dawkowanie, długość leczenia	ChPL, Wytyczne PTOK	[9–15]
	Rozpowszechnienie chemioterapeutyków	CUA	[7]

	Parametr	Źródło	Referencje
Koszty	Koszty OZM	Dane od Zamawiającego	-
	Koszty chemioterapeutyków		
	Koszty podania leków		
	Koszty monitorowania		
	Koszt testu na obecność mutacji T790M	CUA	[7]
	Koszty opieki terminalnej		
	Koszt leczenia działań niepożądanych		

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową analizy dla OZM jako pacjentów z zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI.
2. Liczbę pacjentów z populacji docelowej zdiagnozowanych po 1 stycznia 2016 roku wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz danych KRN odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuca.
3. Liczbę pacjentów z populacji docelowej zdiagnozowanych przed 1 stycznia 2016 roku wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz danych ze sprawozdań NFZ (opublikowanych w serwisie IKAR pro) odnośnie liczby pacjentów leczonych w programach lekowych B.6. i B.63. z wykorzystaniem EGFR-TKI w I połowie 2016 roku.
4. Określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie OZM w scenariuszu nowym.
5. Określono schematy dawkowania, koszty terapii, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty testu na obecność mutacji T790M oraz koszty leczenia działań niepożądanych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie lipiec 2017– czerwiec 2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący), czyli w przypadku braku finansowania OZM ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie lipiec 2017– czerwiec 2019 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu OZM ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika,
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie

prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem 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 [16], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki).

Ze względu na założone w analizie sposoby finansowania leczenia w populacji docelowej, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, za wyjątkiem kosztu leków stosowanych w suplementacji poprzedzającej zastosowaniem chemioterapii. W związku z niewielkim wpływem tych kosztów na wyniki analizy, w analizie przyjęto podejście konserwatywne i pominięto je w przeprowadzonych obliczeniach. W tej sytuacji wyniki analizy uzyskane z obu rozważanych perspektyw są tożsame.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że OZM będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2017 roku. Oszacowane w analizie koszty zaprezentowano z podziałem względem kolejnych lat kalendarzowych na trzy okresy (II połowę 2017 roku, rok 2018 oraz I połowę 2018 roku). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [17] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [18], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Wyniki w analizie prezentowano z podziałem na II połowę 2017 roku, rok 2018 oraz I połowę 2019 roku. Taka prezentacja wyników wynika z przyjętego horyzontu czasowego analizy oraz wnioskowanego rozpoczęcia refundacji – połowa roku 2017.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w niniejszej analizie zdefiniowano zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla OZM jako dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI. Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji do leczenia OZM w ramach programu lekowego przedstawiono w analizie ekonomicznej [7].

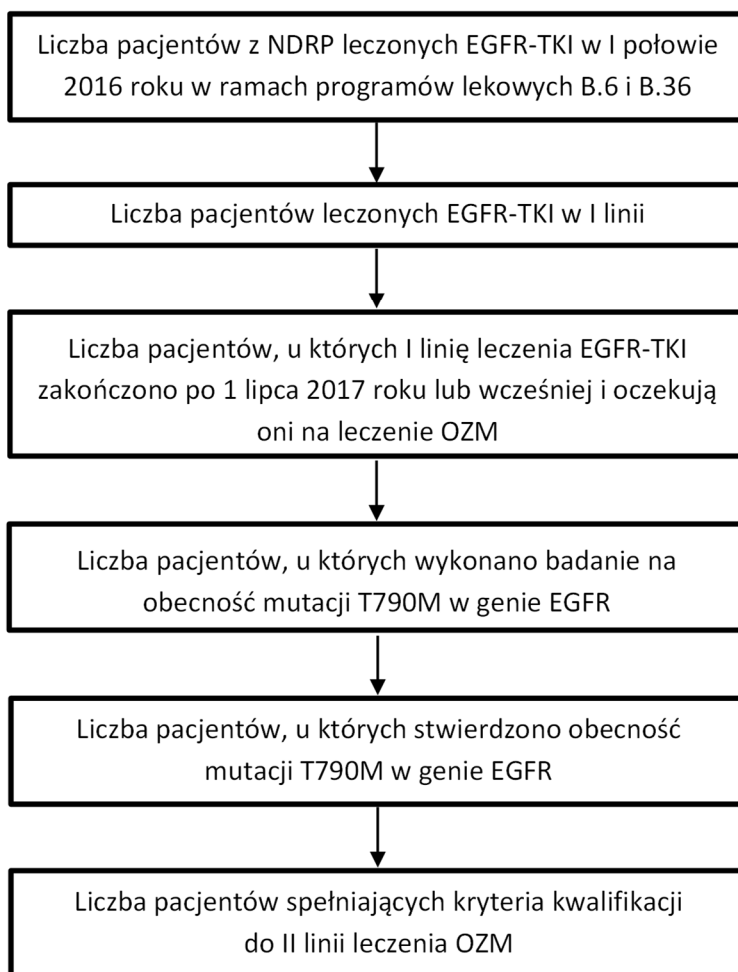
Liczebność populacji docelowej w analizie oszacowana została jako suma dwóch składników:

1. liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku,
2. liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku.

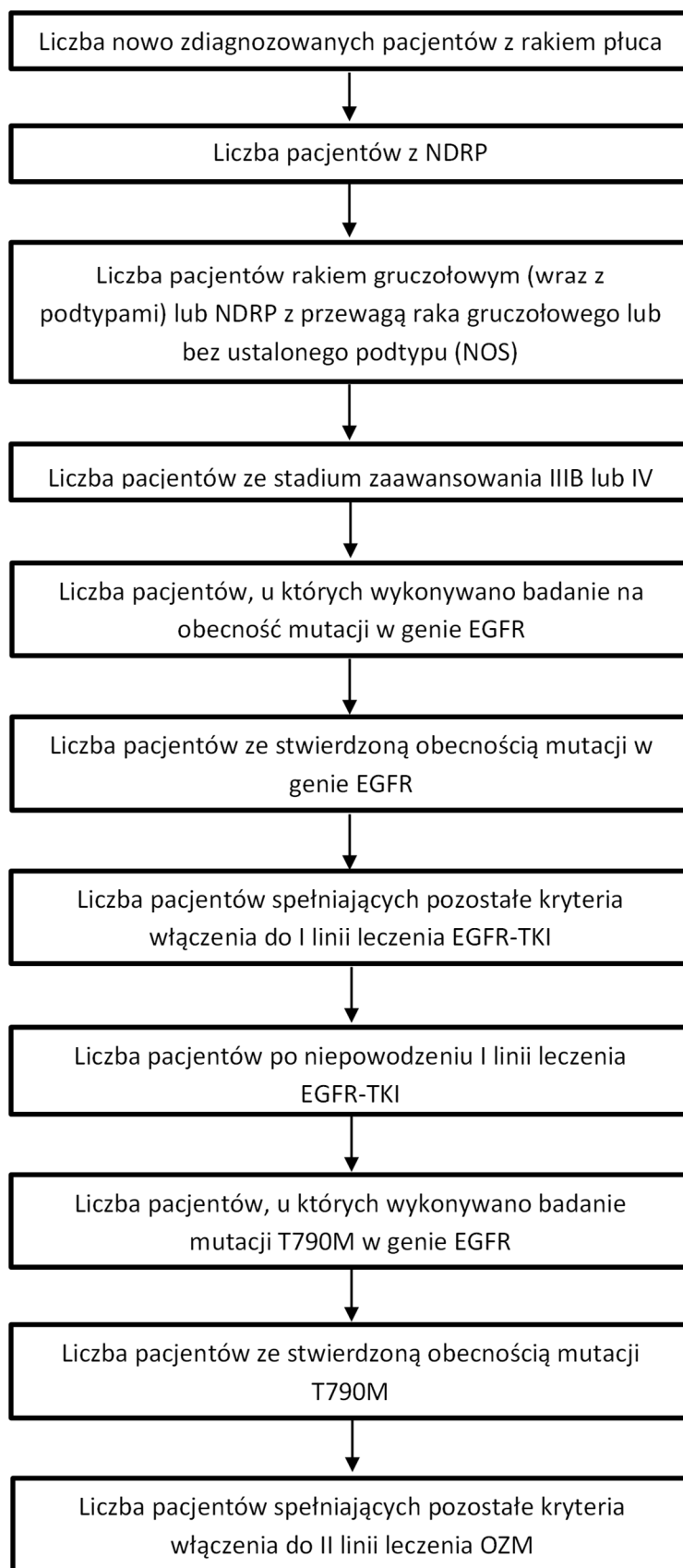
Punktem wyjściowym w oszacowaniach dla pierwszego składnika były dane zaczerpnięte z serwisu IKAR pro [8] (Uchwały NFZ, patrz aneks A.2.1) dotyczące liczby pacjentów leczonych za pomocą EGFR-TKI w ramach istniejących programów lekowych B.6 oraz B.36, zaś dla drugiego składnika były dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby pacjentów w Polsce, u których zdiagnozowano raka płuca w kolejnych latach 1999–2013.

Następnie liczbę pacjentów z populacji docelowej, będących w wyróżnionych grupach, oszacowano w kilku krokach obliczeniowych, uwzględniając kolejne kryteria, jakie pacjenci muszą spełniać, aby otrzymać terapię OZM. Poniżej przedstawiono kolejne etapy tych oszacowań (patrz Rysunek 1, Rysunek 2).

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



Rysunek 2.
Metoda oszacowanie populacji docelowej – liczba pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku



W projekcie programu lekowego dla OZM wymieniono dodatkowe kryteria kwalifikacji, które nie zostały uwzględnione w powyższym oszacowaniach, m.in. potwierdzenie prawidłowej czynności nerek i wątroby, wykluczenie przeciwwskazań do stosowania EGFR-TKI określonych w ChPL [19, 20]. Nieuwzględnienie tych kryteriów w przeprowadzonych kalkulacjach wynika z braku danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów, którzy je spełniają. Założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria przedstawione powyżej (patrz Rysunek 1, Rysunek 2), spełniają również pozostałe kryteria wymienione w projekcie programu lekowego dla OZM. Takie podejście prowadzi do zawyżenia liczebności populacji docelowej wyznaczonej w niniejszej analizie, a zatem jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

2.5.1. Pacjenci, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku

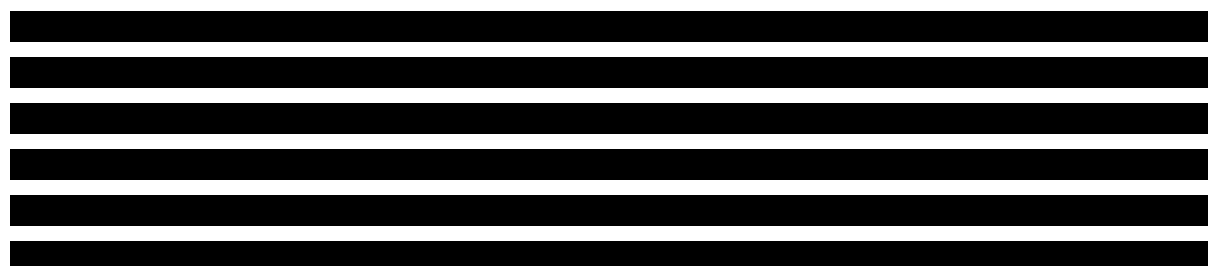
W analizie przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku, w I połowie 2016 roku leczeni byli lekami z grupy EGFR-TKI (ERL, GEF lub AFA) w ramach jednego z istniejących programów lekowych B.6. i B.63. Mając na uwadze bardzo szybki postęp choroby i konieczność niezwłocznego podjęcia aktywnego leczenia u pacjentów z NDRP, w analizie przyjęto, że u pozostałych pacjentów z NDRP, u których chorobę zdiagnozowano przed 2016 rokiem, podjęto (wcześniej lub w I połowie 2016 roku) leczenie chemioterapią i tym samym nie stanowią oni populacji docelowej niniejszej analizy.

Liczbę pacjentów leczonych preparatami EGFR-TKI w I połowie 2016 roku zaczerpnięto z serwisu IKAR pro [8] (Uchwały NFZ, patrz aneks A.2.1, Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI w I połowie 2016 roku

Parametr	ERL	GEF	AFA
Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.6. i B.63.	176	102	85

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”, AFA może być stosowany tylko w I linii, natomiast ERL i GEF, dostępne w ramach programu B.6., mogą być stosowane zarówno w I, jak i w II linii leczenia EGFR-TKI. Populację docelową analizy stanowią pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI, tak więc na potrzeby niniejszej analizy konieczne było oszacowanie liczby pacjentów, którzy leczeni są ERL i GEF w I linii.



Odnosząc wynik powyższego oszacowania do liczby pacjentów leczonych EGFR-TKI w programie B.6. w I połowie 2016 roku, uzyskano, że terapię I linii leczenia EGFR-TKI w tym czasie zastosowano u [REDACTED] pacjentów (Tabela 10).

Pacjenci będący w I linii leczenia EGFR-TKI w I połowie 2016 roku, u których zastosowana terapia potrwa mniej niż rok, mogą rozpocząć leczenie kolejnej linii w I połowie 2017 roku, a zatem przed zakładanym momentem wprowadzenia refundacji OZM. W tym czasie jedyną dostępną opcją terapeutyczną w tej grupie pacjentów będzie chemioterapia. Tak więc pacjenci z rozważanej grupy, u których przed 1 lipca 2017 roku podjęta zostanie kolejna linia leczenia NDRP, nie stanowią populacji docelowej niniejszej analizy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla OZM, u pacjentów będących w I linii leczenia EGFR-TKI w I połowie 2016 roku, u których terapia EGFR-TKI zostanie zakończona i spełnione zostaną także inne niż niepowodzenie I linii leczenia EGFR-TKI kryteria kwalifikacji do leczenia OZM, będzie można zastosować ten lek w ramach proponowanego programu lekowego po 1 lipca 2017 roku (zakładana data objęcia refundacją OZM). Biorąc pod uwagę skuteczność OZM w porównaniu z zalecanymi schematami chemioterapii, należy przypuszczać, że w przypadku niepowodzenia I linii leczenia EGFR-TKI w krótkim okresie poprzedzającym zakładaną datę wprowadzenia refundacji OZM w rozważanym wskazaniu pacjenci i ich lekarze prowadzący będą skłonni poczekać z dalszym leczeniem (z zastosowaniem chemioterapii), tak aby możliwe było podjęcie leczenia OZM. [REDACTED]

[REDACTED] Założenie to odpowiada długości okresu obowiązywania wykazu leków refundowanych. Tym samym w analizie przyjęto, że grupa pacjentów będących w I linii leczenia EGFR-TKI w I połowie 2016 roku, u których terapia zostanie zakończona po 1 maja 2017 roku i spełnione zostaną także inne niż niepowodzenie I linii leczenia EGFR-TKI kryteria kwalifikacji do leczenia OZM, stanowi podgrupę

populacji docelowej analizy. [REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie przyjęto, że u pacjentów z niepowodzeniem I linii leczenia EGFR-TKI stwierdzonym wcześniej niż w momencie odpowiadającym maksymalnemu czasowi oczekiwania na kolejną linię leczenia przed momentem wprowadzenia refundacji OZM stosowana jest chemioterapia. Tym samym grupa tych pacjentów nie stanowi populacji docelowej analizy.

Dla uproszczenia obliczeń w analizie przyjęto, że pacjenci leczeni w I połowie 2016 roku rozpoczęli leczenie w tym okresie. Jest to założenie zawiżające oszacowanie liczebności populacji docelowej, a zatem zgodne z podejściem konserwatywnym. Odsetek pacjentów, u których terapia EGFR-TKI zostanie zakończona nie wcześniej niż po [REDACTED] (w analizie podstawowej oraz odpowiednio [REDACTED] miesiącach w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy), oszacowano na podstawie wyników odnalezionych badań klinicznych dla I linii leczenia EGFR-TKI (odpowiednio [REDACTED] w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym analizy, patrz rozdz. A.2.2.8).

W kolejnych krokach wyznaczono liczbę pacjentów, u których spełnione są pozostałe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla OZM (zgodnie ze schematem przedstawionym na Rysunek 1). Wartości odsetków wykorzystanych w kolejnych krokach tych kalkulacji zaczerpnięto z badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeszukań baz informacji medycznych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań i jego wyników przedstawiono w aneksie A.1.1.

Oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku, przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI w ramach PL B.6. w I połowie 2016 roku	-	278
Odsetek pacjentów leczonych EGFR-TKI w I linii w PL B.6.	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI w ramach PL B.63. w I połowie 2016 roku	-	[REDACTED]
Liczba pacjentów w I linii leczenia EGFR-TKI w PL B.6 i B.63 w I połowie 2016 roku	-	[REDACTED]
Liczba pacjentów, u których I linię leczenia EGFR-TKI zakończono po 1 lipca 2017 roku lub wcześniej i oczekują oni na leczenie OZM	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji T790M w genie EGFR	80%	[REDACTED]
Liczba pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji T790M w genie EGFR	52%	[REDACTED]
Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do II linii leczenia OZM	100%	[REDACTED]

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, rozważono alternatywne wartości odsetek pacjentów, u których I linię leczenia EGFR-TKI zakończono po 1 lipca 2017 roku lub wcześniej i oczekują oni na leczenie OZM, odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji T790M w genie

EGFR po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI i odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do II linii leczenia OZM (Tabela 11).

Tabela 11.
Parametry analizy wrażliwości w oszacowaniach liczebności populacji docelowej

Wariant	Zmieniony parametr	Wartość w wariancie podstawowym	Wartość w analizie wrażliwości
Wariant maksymalny	odsetek pacjentów, u których I linię leczenia EGFR-TKI zakończono po 1 lipca 2017 roku lub wcześniej i oczekują oni na leczenie OZM	■	■
	odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI	■	■
Wariant minimalny	odsetek pacjentów, u których I linię leczenia EGFR-TKI zakończono po 1 lipca 2017 roku lub wcześniej i oczekują oni na leczenie OZM	■	■
	odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI	■	■
	odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do II linii leczenia OZM	■	■

Dla uproszczenia obliczeń w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci z rozważanej grupy chorych włączeni zostaną do populacji docelowej w II połowie 2017 roku. Przyjęte założenie może powodować przesunięcie w czasie liczby pacjentów w populacji docelowej, nie powoduje jednak zniekształcenia sumarycznej liczby pacjentów w tej populacji w horyzoncie czasowym analizy.

2.5.2. Pacjenci, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku

Punktem wyjścia w oszacowaniu liczby pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku, były dane z KRN [21] określające liczbę nowo zdiagnozowanych przypadków dla rozpoznania *C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca* w latach 1999-2013 w Polsce. Wartości te posłużyły do opracowania prognozy na lata 2014–2018 liczby pacjentów, u których zdiagnozowano raka w Polsce (dane zaczerpnięte z KRN oraz opis opracowanej prognozy na lata 2014-2018 przedstawiono w aneksie A.2.2.1).

Tabela 12.
Prognoza liczby zachorowań na raka płuca w Polsce w latach 2014–2018

Rok	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba zachorowań	21 264	21 380	21 496	21 611	21 727

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Po zakończeniu I linii leczenia EGFR-TKI (w okresie lipiec 2017 – lipiec 2019) pacjenci z rozważanej grupy będą mogli zostać zakwalifikowani do programu lekowego dla OZM (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do tego programu).

Opisane założenia dotyczące czasu do momentu rozpoczęcia I linii leczenia EGFR-TKI i czasu jej trwania w populacji chorych z NDRP przyjęto w celu uproszczenia obliczeń w analizie. W rzeczywistości obie zmienne przyjmują różne wartości dla poszczególnych pacjentów. Podkreślić jednak należy, że przyjęte założenie może powodować jedynie pewne przesunięcie liczby pacjentów z ocenianej populacji w czasie, nie powoduje jednak zniekształcenia sumarycznej liczby pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy.

W kolejnych krokach wyznaczono liczbę pacjentów, u których spełnione są pozostałe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla OZM (zgodnie ze schematem przedstawionym na Rysunek 2). Wartości odsetków wykorzystanych w kolejnych krokach tych kalkulacji zaczerpnięto z badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeszukań baz informacji medycznych lub przyjęto w sposób arbitralny. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań i jego wyników przedstawiono w aneksie A.1.1.

W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane (Tabela 13) oraz otrzymane wartości (Tabela 14).

Tabela 13.
Wartości wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku

Parametr ^a	Wartość/odsetek				Źródło
	II poł. 2017	I poł. 2018	II poł. 2018	I poł. 2019	
Zachorowalność na raka płuca	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z NDRP		87,3%			Średnia ważona z badań
Odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub bez ustalonego podtypu (NOS)		51,0%			Średnia ważona z badań

Parametr ^a	Wartość/odsetek				Źródło
	II poł. 2017	I poł. 2018	II poł. 2018	I poł. 2019	
Odsetek pacjentów ze stadium zaawansowania IIIB lub IV			79,3%		Średnia ważona z badań
Odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji w genie EGFR	■	■	■	■	Prognoza na podstawie danych KRN i wartości z badania
Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR			10,8%		Średnia ważona z badań
Odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do I linii leczenia EGFR-TKI			83,1%		Średnia ważona z badań
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI			83,5%		Wartość z badania
Odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie mutacji T790M w genie EGFR	■	■	■	■	Prognoza na podstawie danych KRN i wartości z badania
Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M			52,5%		Średnia ważona z badań
Odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do II linii leczenia OZM		■			Założenie

a) wartość danego odsetka w kolumnie odnosi się do liczebności populacji rozważanej w poprzednim kroku w przeprowadzonych oszacowaniach;
b) przyjęto, że rak płuca jest diagnozowany w sposób jednostajny w ciągu roku.

Tabela 14.
Liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku

Parametr	Liczba pacjentów			
	II poł. 2017	I poł. 2018	II poł. 2018	I poł. 2019
Zachorowalność na raka płuca	■	■	■	■
Liczba pacjentów z NDRP	■	■	■	■
Liczba pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub bez ustalonego podtypu (NOS)	■	■	■	■
Liczba pacjentów ze stadium zaawansowania IIIB lub IV	■	■	■	■
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR	■	■	■	■
Liczba pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR	■	■	■	■
Liczba pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do I linii leczenia EGFR-TKI	■	■	■	■
Liczba pacjentów po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI	■	■	■	■
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji T790M w genie EGFR	■	■	■	■
Liczba pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M	■	■	■	■
Liczba pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do II linii leczenia OZM	■	■	■	■

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, rozważono alternatywne wartości odsetka pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji (w tym T790M) w genie EGFR, odsetka pacjentów włączonych do I linii leczenia EGFR-TKI i odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do II linii leczenia OZM (Tabela 15).

Tabela 15.
Parametry analizy wrażliwości w oszacowaniach liczebności populacji docelowej

Wariant	Zmieniony parametr	Wartość w wariancie podstawowym	Wartość w analizie wrażliwości
Wariant maksymalny	odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji w genie EGFR	■	■
	odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI	■	■
	odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do I linii leczenia EGFR-TKI	■	■
Wariant minimalny	odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji w genie EGFR	■	■
	odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI	■	■
	odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do II linii leczenia OZM	■	■

2.5.3. Podsumowanie

Liczebność populacji docelowej w analizie wyznaczono kumulując liczbę pacjentów z populacji docelowej oszacowaną na podstawie danych o liczbie pacjentów leczonych za pomocą EGFR-TKI w ramach istniejących programów lekowych B.6. i B.63. (patrz 2.5.1) z liczbą pacjentów z populacji docelowej oszacowaną na podstawie prognozy liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca w kolejnych latach w Polsce (patrz 2.5.2).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej analizy (Tabela 16).

Tabela 16.
Liczebność populacji docelowej analizy

Liczba pacjentów	II połowa 2017	I połowa 2018	II połowa 2018	I połowa 2019
Liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku				
Wariant podstawowy	■	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■	■

Liczba pacjentów	II połowa 2017	I połowa 2018	II połowa 2018	I połowa 2019
Liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku				
Wariant podstawowy	■	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■	■
Populacja docelowa				
Wariant podstawowy	■	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■	■

2.6. Rozpowszechnienie ozymertynibu 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 związkach platyny.

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

2.7. Dawkowanie leków

W analizie założono dawkowanie OZM na poziomie 80 mg dziennie (zgodnie z projektem programu lekowego [4], Tabela 17).

Tabela 17.
Dawka OZM

Parametr	Wartość
Dawka tygodniowa OZM	560 mg

Sposób dawkowania chemioterapii opartej na związkach platyny określono na podstawie zapisów ChPL [9–14] oraz wytycznych PTOK [15]. W obliczeniach przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP wynosi 1,68 m² [22] (Tabela 18).

Tabela 18.
Zużycie chemioterapii opartej na związkach platyny

Schemat	Substancja	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka [mg/m ²]	Zużycie/cykl	Zużycie/tydzień
WIN + CIS	Winore bina	3	2	30	101 mg	34 mg
	Cisplatyna		1	100	168 mg	56 mg
GEM + CIS	Gemcytabina	3	2	1250	4206 mg	1402 mg
	Cisplatyna		1	100	168 mg	56 mg
PAC + CRB	Paklitaksel	3	1	200	337 mg	112 mg
	Karboplatyna		1	400	673 mg	224 mg
PMX + CIS	Pemetreksed	3	1	500	841 mg	280 mg
	Cisplatyna		1	75	126 mg	42 mg

Zgodnie z treścią wytycznych PTOK [15] czas trwania chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w II linii leczenia NDRP 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 (uwzględniając długość cyklu równą 3 tygodnie, w analizie przyjęto, że chemioterapia stosowana jest przez 18 tygodni).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty OZM,
- koszty chemioterapeutyków (WIN, GEM, PAC, CIS, CRB oraz PMX),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty testu na obecność mutacji T790M,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

2.8.1. Koszty leków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty chemioterapeutyków

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione koszty następujących schematów:

- WIN + CIS,
- GEM + CIS,
- PAX + CRB,
- PMX + CIS.

Koszty tygodniowej terapii z zastosowaniem uwzględnionych schematów chemioterapeutycznych zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [7]. Zgodnie z podejściem zastosowanym w tej analizie koszt chemioterapii w obliczeniach analizy podstawowej przyjęto jako średni koszt z wszystkich

schematów ważony częstością ich stosowania. W wariancie minimalnym uwzględniono koszt najtańszego, zaś w wariancie maksymalnym - najdroższego ze uwzględnionych schematów.

Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej, [REDACTED] koszty komparatorów przyjęto na podstawie komunikatów DGL za okres wrzesień 2015 – sierpień 2016, zaś w [REDACTED] – zgodnie z wykazem leków refundowanych (WLR).

Tabela 20.
Koszty chemioterapii

Wariant analizy	Tygodniowy koszt terapii [REDACTED]	Tygodniowy koszt terapii [REDACTED]
Analiza podstawowa	485,64 zł	382,05 zł
Wariant minimalny	158,09 zł	91,09 zł
Wariant maksymalny	1 667,71 zł	1 533,00 zł

2.8.2. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie BIA zostały oszacowane w analizie ekonomicznej [7].

Szczegółowy opis danych przedstawiono w dokumencie źródłowym. Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie.

Tabela 21.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Parametr	Koszt NFZ	
	Ozymertynib	Chemioterapia
Koszty podania leków	0 zł	222,39 zł
Koszty monitorowania leczenia (tygodniowy)	59,57 zł	33,04 zł
Koszt badania na obecność mutacji T790M	0,00 zł / 3867,26 zł ^a	-
Koszty kolejnych linii leczenia (tygodniowy)	Koszty w kolejnych cyklach na podstawie wyników analizy ekonomicznej	
Koszty monitorowania po progresji (tygodniowy)	59,57 zł	59,57 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (całkowite, naliczane w momencie rozpoczęcia leczenia)	187,16 zł	1292,91 zł

a) wariant D analizy wrażliwości

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,

- wariant B: sposób naliczania kosztów OZM,
- wariant C: koszt chemioterapii,
- wariant D: koszt badania na obecność mutacji T790M w genie EGFR,
- wariant E: dane z analizy ekonomicznej.

W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości (wariant E) przetestowano wpływ alternatywnych zestawów danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej zgodnie z wariantami minimalnym i maksymalnym tej analizy, rozumianymi jako warianty analizy ekonomicznej, przy których uzyskano minimalną i maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych między OZM a chemioterapią opartą na związkach platyny. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wariantem tej analizy, przy którym uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych dla porównywanych interwencji był wariant, w którym uwzględniono zmianę sposobu modelowania przeżycia całkowitego z estymacji opartej na krzywej Weibulla (w analizie podstawowej) na estymację opartą na krzywej wykładniczej dla OZM oraz krzywej uogólnionej gamma dla chemioterapii opartej na związkach platyny. Natomiast wariantem analizy ekonomicznej, przy którym uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych między porównywanymi schematami terapeutycznymi był wariant, w którym uwzględniono zmianę sposobu modelowania przeżycia całkowitego z estymacji opartej na krzywej Weibulla na krzywą uogólnioną gamma (dla obu interwencji). Tabele z rozkładem kohorty uwzględnionym w ramach tego wariantu analizy wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy, obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika, może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

2.10. Obliczenia

W analizie założono, że pacjenci z populacji docelowej, u których w danym półroczu horyzontu czasowego analizy rozpoczęto II linię leczenia, są włączani do leczenia z zastosowaniem OZM lub chemioterapii w sposób jednostajny (co tydzień).

Przebieg terapii u pacjentów leczonych z zastosowaniem OZM i chemioterapii (w zakresie odsetka pacjentów bez progresji choroby, odsetka pacjentów z progresją choroby oraz odsetka zgonów w kolejnych tygodniach horyzontu czasowego analizy) określony został na podstawie wyników analizy ekonomicznej [7]. Ponadto na podstawie wartości zaczerpniętych z analizy ekonomicznej w analizie BIA

określono wszystkie koszty z wyjątkiem kosztu OZM. Rozkład kohorty pacjentów oraz średni koszt kolejnych linii leczenia na jednego pacjenta dla poszczególnych interwencji w kolejnych tygodniach analizy zestawione zostały w pliku obliczeniowym analizy BIA na zakładce o nazwie *Wektory z CUA*. Pozostałe koszty zaczerpnięte z analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdz. 2.8.

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant E) uwzględniono alternatywny rozkład kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między OZM a chemioterapią opartą na związkach platyny. Rozkład kohorty mający minimalny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to wariant, w którym koszty OZM obliczane są na podstawie zużytych miligramów (wariant B1 niniejszej analizy). Tabele z tym rozkładem dostępne są w pliku obliczeniowym.

Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej założono, że terapia OZM i chemioterapia są kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta, przy czym maksymalny czas trwania chemioterapii wynosi 18 tygodni (patrz 2.7). W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjenta podejmowane jest leczenie kolejnej linii zgodnie z założeniami przyjętymi w tym zakresie w analizie ekonomicznej.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy BIA w wariantach podstawowym i alternatywnym. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnie obowiązujących zasad finansowania OZM (brak refundacji w leczeniu NDRP w Polsce). W scenariuszu nowym założono, że począwszy od 1 lipca 2017 roku OZM będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Ze względu na założone w analizie sposoby finansowania leczenia w populacji docelowej, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, za wyjątkiem kosztu leków stosowanych w suplementacji poprzedzającej zastosowaniem chemioterapii. W związku z niewielkim wpływem tych kosztów na wyniki analizy, w analizie przyjęto podejście konserwatywne i pominięto je w przeprowadzonych obliczeniach. W tej sytuacji wyniki analizy uzyskane z obu rozważanych perspektyw są tożsame.

[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]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

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

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

OZM podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie leku nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). 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 zmienią 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 przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie. Niemniej jednak, korzyści płynące z terapii OZM, tj. wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, może mieć korzystny wpływ na koszty pośrednie.

Warto zaznaczyć, że w przypadku stosowania PMX dochodzi konieczność premedykacji co jest uciążliwe dla pacjenta.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu OZM zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują także, że terapia OZM w porównaniu z chemioterapią powoduje znaczną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego co oznacza, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu OZM poprawi rokowania pacjentów z NDRP.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy ekonomicznej ICUR dla porównania terapii OZM z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wyższy niż przyjęty próg opłacalności. Należy jednak podkreślić, że zastosowanie OZM dotyczy choroby ultrazadkiej. Zgodnie ze zmianami proponowanymi w projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 21 września 2016 roku, podejście utylitarne w podejmowaniu decyzji refundacyjnej w przypadku chorób ultrazadkich wyłącznie w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej wydaje się nieuzasadnione.

Nadmienić należy, że pomimo braku formalnie odrębnej ścieżki refundacyjnej właściwej dla chorób ultrazadkich w Polsce, można wskazać przykłady leków stosowanych w takich wskazaniach, dla których w toku procesu refundacyjnego uwzględniono w pierwszej kolejności korzyść kliniczną w ocenianej populacji, a nie wyłącznie wartość współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającą próg opłacalności. W związku z tym można przyjąć, że zalecenia zawarte w przytoczonym dokumencie są

już obecnie akceptowane i aplikowane w procesie opiniowania wniosków refundacyjnych dotyczących leków stosowanych w chorobach ultraradzikich.

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie leku OZM w populacji pacjentów z NDRP.

Tabela 34.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Tagrisso® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zdefiniowano.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (program lekowy – zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie finansowane metody leczenia cechują się niską skutecznością, natomiast leczenie OZM pozwala na osiągnięcie znacząco korzystniejszych efektów terapeutycznych.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymanej opieki medycznej i poprawi ich stan zdrowia.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobne tylko w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

5. PODSUMOWANIE

[Redacted text block containing the summary content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WNIOSKI

Aktualnie u pacjentów z NDRP ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI stosowane są metody cechujące się niską skutecznością. Leczenie z zastosowaniem OZM pozwala na osiągnięcie znacząco korzystniejszych efektów terapeutycznych w zdefiniowanej populacji chorych. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej terapia OZM w porównaniu z chemioterapią powoduje znaczne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w ocenianej populacji chorych. Istotna jest także poprawa jakości życia pacjentów leczonych OZM. OZM w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie najskuteczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania OZM ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Jednocześnie wprowadzenie finansowania OZM ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego pozwoli na poszerzenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów z populacji docelowej, którzy obecnie kwalifikują się jedynie do terapii chemioterapeutykami. [REDACTED]

Należy podkreślić, że zastosowanie OZM dotyczy choroby ultraradkiej. Zgodnie z zaproponowanymi przez Ministerstwo Zdrowia w projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 21 września 2016 roku zmianami, regulacja kwestii leków stosowanych we wskazaniach ultraradkich powinna zostać oparta na zasadzie egalitaryzmu, co ma zapewnić pacjentom dostęp do terapii nawet przy mniejszej efektywności kosztowej.

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Tagrisso® (ozymertynib) 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 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.

Liczebność populacji docelowej w analizie wyznaczono poprzez skumulowanie wyników oszacowań liczby pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano odpowiednio przed i po 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 z serwisu IKAR Pro (Uchwały NFZ) 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.

Przeprowadzenie oszacowania liczebności populacji docelowej w analizie wiązało się z koniecznością uwzględnienia szeregu założeń. [REDACTED]

[REDACTED]

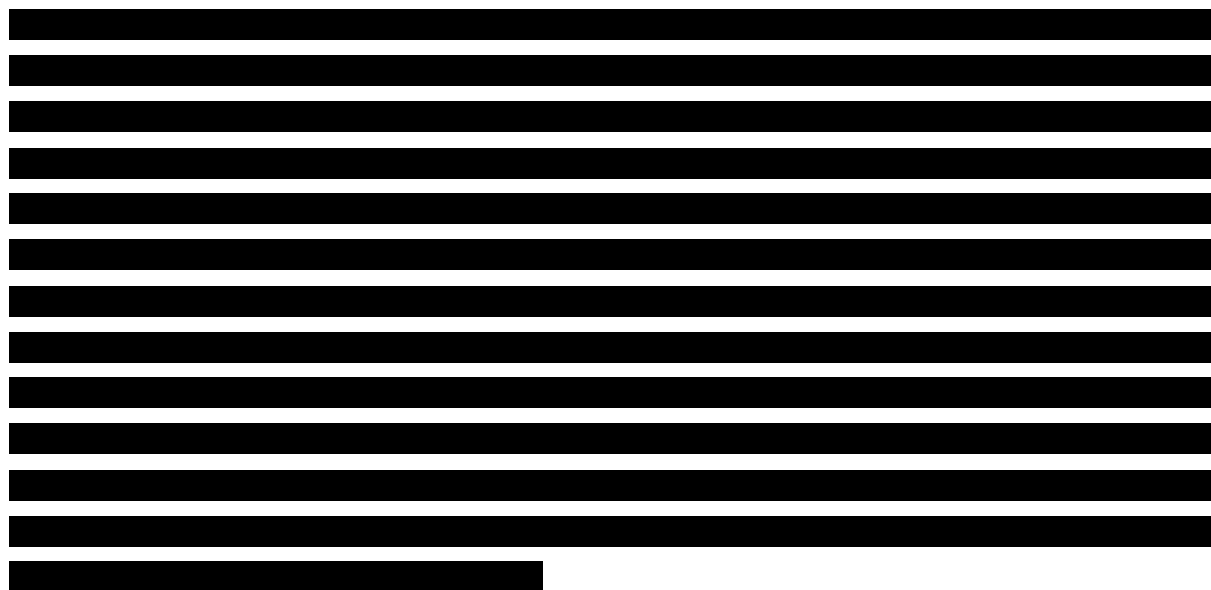
[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pacjentów leczonych EGFR-TKI w I półroczu 2016 rokiem (pacjenci zdiagnozowani wcześniej) założenie to zostało złagodzone i w analizie przyjęto, że długość czasu trwania I linii leczenia EGFR-TKI w tej populacji jest zmienna. Wartości uwzględnionych w analizie parametrów epidemiologicznych są niepewne. W szczególności w szacowaniu wartości odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do leczenia OZM zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego pominięto niektóre zapisy tego programu, a w innych przypadkach – w warunkach braku wiarygodnych danych pozwalających na ich oszacowanie – przyjęto założenia arbitralne. W wariancie maksymalnym oszacowania liczebności populacji docelowej w przypadku braku wiarygodnych danych lub wątpliwości co do ich jakości przyjmowano podejście konserwatywne, zawyżające liczebność zdefiniowanej populacji. W związku z tym należy przyjąć, że w przypadku objęcia Tagrisso® refundacją w ocenianej populacji pacjentów rzeczywista liczba pacjentów leczonych tym preparatem z pewnością nie przekroczy oszacowań analizy w tym wariancie.

W ramach pracy nad analizą nie odnaleziono danych jednoznacznie wskazujących, jak będzie się kształtowało rozpowszechnienie OZM w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. OZM jest nowym lekiem, dotąd w Polsce niestosowanym. Trudno przewidzieć, w jakim stopniu lekarze skłonni będą podjąć prowadzenie terapii przy jego użyciu. Biorąc jednak pod uwagę wyniki analizy klinicznej, które wskazują na znaczną poprawę przeżycia pacjentów leczonych OZM w porównaniu do jedynej obecnie dostępnej metody leczenia pacjentów z populacji docelowej (chemioterapii), można przypuszczać, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla OZM, lek ten będzie stosowany u wszystkich pacjentów z populacji docelowej.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Tagrisso®. Należy jednak zauważyć, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też wydłużenia czasu trwania terapii ze względu na fakt, że u pacjentów leczonych OZM przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite uwzględnione w analizie jest dłuższe niż u pacjentów poddanych chemioterapii (efekty kliniczne uzyskane w wyniku zastosowania terapii OZM i P-CTH przyjęto w analizie BIA zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej). Dodatkowo spora część spośród założeń przyjętych w analizie to założenia konserwatywne, przy których oszacowane wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją preparatu Tagrisso® we wnioskowanym wskazaniu najpewniej są wyższe, niż w rzeczywistości.



Aktualnie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR jedyną opcją terapeutyczną jest chemioterapia cechująca się niską skutecznością w ocenianej populacji chorych. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że terapia OZM w porównaniu z chemioterapią powoduje znaczną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego, co oznacza, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu OZM w populacji docelowej pozwoli grupie pacjentów bez możliwości skutecznego leczenia na dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, OZM będzie jedyną tak skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z populacji docelowej.

OZM jest nową, obiecującą opcją terapeutyczną. Pozytywna decyzja o refundacji OZM we wnioskowanym wskazaniu zwiększy dostępność opcji terapeutycznych w ocenianej populacji, dając jednocześnie szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy rozwinęli progresję po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI.

Należy podkreślić, że zastosowanie OZM dotyczy choroby ultraradkiej. Zgodnie z zaproponowanymi przez Ministerstwo Zdrowia w projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 21 września 2016 roku zmianami, regulacja kwestii leków stosowanych we wskazaniach ultraradkich powinna zostać oparta na zasadzie egalitaryzmu, co ma zapewnić pacjentom dostęp do terapii nawet przy mniejszej efektywności kosztowej.

8. OGRANICZENIA

- Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia OZM w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego leku. Dane odnośnie wartości każdego z odsetków wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej analizy pochodzą z publikacji odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych. W przypadku braku danych epidemiologicznych w przeprowadzonych oszacowaniach przyjęto założenia arbitralne, którą mogą nie odnaleźć potwierdzenia w rzeczywistości.
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W rzeczywistości zależy on od wielu czynników, m.in. stanu zaawansowania choroby u pacjenta, wystąpienia i rodzaju zdarzeń niepożądanych, szybkości wystąpienia progresji choroby lub oporności na leczenie EGFR-TKI i może być różny od uwzględnionego w analizie. Niemniej należy podkreślić, że o ile przyjęte założenie może powodować przesunięcie w czasie liczby pacjentów w populacji docelowej, nie powinno jednak prowadzić do zniekształcenia sumarycznej liczby pacjentów w tej populacji w horyzoncie czasowym analizy.
- Z powodu braku danych, mogących posłużyć do oszacowania rozpowszechnienia OZM w populacji docelowej niniejszej analizy w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji, w analizie założono, że w takim przypadku wszyscy pacjenci leczeni będą OZM.
- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dotyczących wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie. W związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej mają wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR.
2. 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).
3. Tagrisso - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human_med_001961.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (26.1.2017).
4. Projekt programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.
5. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang J-J, Chewaskulyong B, Jiang H, i in. (2009) Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 361(10):947–957.
6. Douillard J-Y, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, Walker J, Dearden S, Webster A, Milenkova T, McCormack R. (2014) Gefitinib Treatment in EGFR Mutated Caucasian NSCLC: Circulating-Free Tumor DNA as a Surrogate for Determination of EGFR Status. *Journal of Thoracic Oncology* 9(9):1345–1353.
7. ██████████ Analiza ekonomiczna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. HTA Consulting 2016.
8. IkarPRO. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (5.12.2016).
9. Carboplatin Pfizer (karboplatyna) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=639> (5.12.2016).
10. Cisplatin - Ebewe (cisplatin) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459> (5.12.2016).
11. 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).
12. Gemcitabine Actavis (gemcitabina) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26651> (5.12.2016).
13. Navirel (winorelbina) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16022> (5.12.2016).
14. Paclitaxel - Ebewe (paklitaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17364> (5.12.2016).
15. 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).
16. Porządzenie 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).
17. Wytyczne oceny technologii medycznych. Warszawa 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (5.12.2016).
18. 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).
19. Erlotynib - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf.
20. Gefitynib - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf.
21. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (6.12.2016).

22. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (5.12.2016).
23. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (22.12.2016).
24. Główna Biblioteka Lekarska. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (26.1.2017).
25. [REDACTED]
26. Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.html>.
27. Wrona A, Jassem J. (2010) [The new TNM classification in lung cancer]. *Pneumonol Alergol Pol* 78(6):407–417.
28. Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. *Prz. Lek.* 66(8):424–432.
29. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu Y-L, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10(12):1675–1684.
30. Brenner DR, Amos CI, Brhane Y, Timofeeva MN, Caporaso N, Wang Y, Christiani DC, Bickeböller H, Yang P, Albanes D, Stevens VL, Gapstur S, McKay J, Boffetta P, Zaridze D, i in. (2015) Identification of lung cancer histology-specific variants applying Bayesian framework variant prioritization approaches within the TRICL and ILCCO consortia. *Carcinogenesis* 36(11):1314–1326.
31. Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene expression from bronchoscopy obtained tumour samples as a predictor of outcome in advanced inoperable lung cancer. *PLoS ONE* 7(7):e41379.
32. Słowik-Gabrylewska A, Sokołowski J. (2000) Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym regionie województwa Kujawsko-Pomorskiego. *Onkol. Pol.* 3(3):129–135.
33. Radzikowska E, Głaz P. (2000) Rak płuca - różnice w zachorowaniach związane z płcią. *Pneumonologia I Alergologia Polska* 68(9–10):417–424.
34. Chmielewska E, Jaśkiewicz P. Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Nowotwory* 2001 51(3):233–240.
35. Radwan-Rohrenscheff P, Burakowska B. (2012) Porównanie wartości diagnostycznej bronchoskopii wirtualnej i bronchofiberoskopii w diagnostyce centralnego guza płuca. *Pneumonologia I Alergologia Polska* 80(2):127–139.
36. Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) w II lini leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp: <http://www.oid.aotm.gov.pl/index.php?id=420> (27.1.2017).
37. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dušek L, Zbozinkova Z, Pirker R, INSIGHT study team. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *J Thorac Oncol* 10(9):1370–1374.
38. Krawczyk P, Ramlau R, Chorostowska-Wynimko J, Powrózek T, Lewandowska MA, Limon J, Wasąg B, Pankowski J, Kozielski J, Kalinka-Warzocho E, Szczęśna A, Wojas-Krawczyk K, Skroński M, Dziadziuszko R, Jaguś P, i in. (2015) The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 141(1):61–68.
39. Powrózek T, Krawczyk P, Jarosz B, Mlak R, Wojas-Krawczyk K, Sawicki M, Stencel D, Trojanowski T, Milanowski J. (2014) The application of real-time PCR technique to detect rare cell clones with primary T790M Substitution of EGFR gene in metastases of non-small cell lung cancer to central nervous system in chemotherapy naive patients. *Pathol. Oncol. Res.* 20(4):945–951.
40. Szumera-Ciećkiewicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, Kowalski DM, Głogowski M, Krzakowski M, Siedlecki JA, Wągradzki M, Prochorec-Sobieszek M. (2013) EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *Int J Clin Exp Pathol* 6(12):2800–2812.
41. Dworzecki T, Idasiak A, Syguła D, Dworzecka U, Suwiński R. (2012) Stereotactic radiotherapy (SBRT) as a sole or salvage therapy in non-small cell lung cancer patients. *Neoplasma* 59(1):114–120.
42. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, Tsai C-M, Kim J-H, Cho EK, Hoffman PC, Orlov SV, Serwatowski P, Wang J, Foley MA, Horan JD, i in. (2015) Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 33(34):4007–4014.

43. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeño J de C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, Kraaij K, Nacerddine K, Dyachkova Y, Smith KT, Girvan A, Visseren-Grul C, Schnabel PA. (2016) Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer* 92:35–40.
44. Kosacka M, Jankowska R. (2007) [The epidemiology of lung cancer]. *Pneumonol Alergol Pol* 75(1):76–80.
45. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Błasińska-Przerwa K, Burakowska B, Oniszh K, Gola M, Langfort R, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Śliż K. (2013) Ocena zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca metodą tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej skojarzonej z tomografią komputerową. *Pneumologia I Alergologia Polska* 81(1):5–15.
46. Wolny E, Miszczyk L, Tukiendorf A. (2005) Ocena skuteczności różnych metod radioterapii przerzutów raka płuca do mózgu. *Współczesna Onkologia* 9(8):342–346.
47. Czwojda K, Batura-Gabryel H, Młynarczyk W. (2000) Rak niedrobnokomórkowy płuca w wieku starszym. *Gerontologia Polska* 8(3):.
48. Zieliński M, Hauer Ł, Hauer J, Pankowski J, Szlubowski A, Nabiałek T. (2011) TEMPLA — rozszerzone wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia w diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca. *Pneumologia I Alergologia Polska* 79(3):196–206.
49. Jassem E, Gózdź S, Badzio A, Kobierska G, Skokowski J, Damps I, Urbaniak A, Jassem J. (2000) Ocena rokowniczego znaczenia obecności białka P53 w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc. *Pneumologia I Alergologia Polska* 68(7–8):327–335.
50. Gasińska A, Kolodziejki L, Biesaga B. (1997) Tumour cell kinetics as prognostic factor in surgically-treated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 18:159–170.
51. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych oalbo zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej" leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum w I lini leczenia. Dostęp: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=412> (27.1.2017).
52. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
53. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer* 17(5):449–460.e7.
54. „Po pierwsze nie mamy armat” czyli diagnostyka molekularna w polskiej onkologii. Dostęp: <http://www.alivia.org.pl/wiedza-o-raku/po-pierwsze-nie-mamy-armat-czyli-diagnostyka-molekularna-w-polskiej-onkologii/>.
55. Kowalska K. Badania genetyczne wreszcie wycenione przez NFZ. Dostęp: <http://www.rp.pl/Zdrowie/312029976-Badania-genetyczne-wreszcie-wycenione-przez-NFZ.html#ap-1>.
56. Jagus P, Krawczyk P, Wasag B, Rzepecka I, Wójcik P, Tecza K, Powrozek T, Konopka B, Gizycka A, Wojas-Krawczyk K, Limon J, Pienkowska-Grela B, Pierzchalski P, Widlak P, Chorostowska-Wynimko J. (2015) EGFR mutation diagnostic program for NSCLC patients in Poland between 2011-2014. *European Respiratory Journal* 46(suppl 59):PA4884.
57. 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (1.2.2017).
58. Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)”. Dostęp: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=417> (27.1.2017).
59. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt E-W, Dittrich I, Schweisfurth H, von Weikersthal LF, Raghavachar A, Reissig A, Serke M. (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J. Clin. Oncol.* 23(33):8389–8395.
60. Murillo JR, Koeller J. (2006) Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 11(10):1095–1099.
61. Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, Bradley KL, Lwin MT. (2011) Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 3(4):163–170.
62. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients

- affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the IUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.
63. Pan IW, Mallick R, Dhanda R, Nadler E. (2013) Treatment patterns and outcomes in patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network. *Lung Cancer* 82(3):469–476.
 64. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, Pas TD, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, Cattaneo A, Grigorieva J, i in. (2014) Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15(7):713–721.
 65. Analiza weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Terceva (erlotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.
 66. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, i in. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13(3):239–246.
 67. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, i in. (2013) Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Annals of Oncology* 24(1):54–59.
 68. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, i in. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 362(25):2380–2388.
 69. Lim SH, Lee JY, Sun J-M, Ahn JS, Park K, Ahn M-J. (2014) Comparison of Clinical Outcomes Following Gefitinib and Erlotinib Treatment in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Harboring an Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Either Exon 19 or 21. *Journal of Thoracic Oncology* 9(4):506–511.
 70. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, i in. (2011) Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 12(8):735–742.
 71. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, Tada H, Kuwano H, Mitsudomi T. (2006) Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin. Cancer Res.* 12(19):5764–5769.
 72. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, Yang G, Ouerfelli O, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. (2006) Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 12(21):6494–6501.
 73. Yoshida T, Tanaka H, Kuroda H, Shimizu J, Horio Y, Sakao Y, Inaba Y, Iwata H, Hida T, Yatabe Y. (2016) Standardized uptake value on (18)F-FDG-PET/CT is a predictor of EGFR T790M mutation status in patients with acquired resistance to EGFR-TKIs. *Lung Cancer* 100:14–19.
 74. Su K-Y, Chen H-Y, Li K-C, Kuo M-L, Yang JC-H, Chan W-K, Ho B-C, Chang G-C, Shih J-Y, Yu S-L, Yang P-C. (2012) Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 30(4):433–440.
 75. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, Kris MG, Pao W, Miller VA, Ladanyi M. (2011) Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin. Cancer Res.* 17(5):1169–1180.
 76. Ma C, Wei S, Song Y. (2011) T790M and acquired resistance of EGFR TKI: a literature review of clinical reports. *J Thorac Dis* 3(1):10–18.
 77. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cospoer AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, Wain JC, i in. (2011) Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 3(75):75ra26.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [2]	13
Tabela 2.	Populacja z wtórną mutacją T790M, u której interwencja może być stosowana	14
Tabela 3.	Populacja z mutacją T790M de novo, u której interwencja może być stosowana	14
Tabela 4.	Stan aktualny	15
Tabela 5.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku	15
Tabela 6.	Przykładowe leki, w których cena hurtowa brutto i wysokość limitu finansowania są jednakowe dla opakowań zawierających różne dawki leku	17
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	19
Tabela 8.	Liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI w I połowie 2016 roku	26
		27
Tabela 10.	Liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku	28
Tabela 11.	Parametry analizy wrażliwości w oszacowaniach liczebności populacji docelowej	29
Tabela 12.	Prognoza liczby zachorowań na raka płuca w Polsce w latach 2014–2018	29
Tabela 13.	Wartości wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku	30
Tabela 14.	Liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku	31
Tabela 15.	Parametry analizy wrażliwości w oszacowaniach liczebności populacji docelowej	32
Tabela 16.	Liczebność populacji docelowej analizy	32
Tabela 17.	Dawka OZM	33
Tabela 18.	Zużycie chemioterapii opartej na związkach platyny	34
		35
Tabela 20.	Koszty chemioterapii	36
Tabela 21.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	36
		39
		40
		40
		41
		41
		42
		43
		43
		44
		44
		45
		45
Tabela 34.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Tagrisso® ze środków publicznych	47
Tabela 35.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	62
Tabela 36.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	64

		65
		65
Tabela 39.	Strategia wyszukania danych epidemiologicznych dotyczących NDRP w bazie PubMed.	67
Tabela 40.	Strategia wyszukania danych epidemiologicznych dotyczących NDRP w bazie GBL	67
Tabela 41.	Liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce w kolejnych latach	69
Tabela 42.	Odsetek pacjentów z NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca	70
Tabela 43.	Odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub NDRP bez ustalonego podtypu	71
Tabela 44.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB i IV	73
Tabela 45.	Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR w latach 2011–2014	74
Tabela 46.	Prognozowana liczba pacjentów, u których wykonane zostanie badanie na obecność mutacji w genie EGFR w latach 2016–2019	74
Tabela 47.	Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR – wartości wykorzystane w analizie	75
Tabela 48.	Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR	76
Tabela 49.	Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg skali ECOG	76
Tabela 50.	Roczne przeżycie całkowite w trakcie I linii leczenia EGFR-TKI	78
Tabela 51.	Badania dotyczące rocznego przeżycia bez progresji pacjentów leczonych TKI	79
Tabela 52.	Odsetek pacjentów, u których wykonane zostanie badanie na obecność mutacji T790M – wartości wykorzystane w analizie	80
Tabela 53.	Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M	80
Tabela 54.	Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0–2 wg skali ECOG	81

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 35.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział Strona/Tabela
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
• Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.1.2
Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.1.2
• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.2.5
• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.3.2, 1.2
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.2
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1
• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyn ku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział Strona/Tabela
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.4
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Rozdz. 9

ANEKS A

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą zmieniać się wydatki płatnika, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować w analizie z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 36.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach				Uzasadnienie
		II połowa 2017	I połowa 2018	II połowa 2018	I połowa 2019	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	■	■	■	■	Rozdz. 2.5
	Wariant A1	■	■	■	■	
	Wariant A2	■	■	■	■	
Sposób naliczania kosztów OZM	Wariant B0	Koszty na podstawie wydanych opakowań OZM				Rozdz. 2.8.1, CUA [7]
	Wariant B1	Koszty na podstawie zużytych mg OZM				
Koszt chemioterapii	Wariant C0	Koszty średnie (382,05 zł ^a / 485,64 zł ^b)				Rozdz. 2.8.1, CUA [7]
	Wariant C1	Koszty maksymalne (1533,00 zł ^a / 1667,71 zł ^b)				
	Wariant C2	Koszty minimalne (91,09 zł ^a / 158,09 zł ^b)				
Koszt badania na obecność mutacji T790M w genie EGFR	Wartość D0	Koszt uwzględniony w ryczałcie za diagnostykę (0,00 zł)				Rozdz. 2.8.2, CUA [7]
	Wariant D1	Koszt na podstawie katalogu 1c produktów do sumowania (3867,26 zł)				
Dane z analizy ekonomicznej	Wariant E0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej				Rozdz. 2.10, CUA [7]
	Wariant E1	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie				
	Wariant E2	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie				

a) wartość przy uwzględnieniu kosztów na podstawie DGL (z uwzględnieniem RSS), b) wartość przy uwzględnieniu kosztów na podstawie WLR (bez uwzględnienia RSS).

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Populacja docelowa

Populację docelową w niniejszej 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 EGFR-TKI. Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji do leczenia OZM w ramach programu lekowego przedstawiono w analizie ekonomicznej.

A.2.1. Źródła danych

Poniżej przedstawiono źródła danych służących oszacowaniu liczebności populacji docelowej.

Bazy informacji medycznych

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeszukano bazę PubMed (w tym MEDLINE) [23] oraz Główną Bibliotekę Lekarską (GBL) [24]. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 39). Przeszukanie przeprowadzono 7 grudnia 2016 roku.

Tabela 39.
Strategia wyszukania danych epidemiologicznych dotyczących NDRP w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	lung OR lungs	790887
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	3818500
#3	"Lung Neoplasms"	181748
#4	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NDRP OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	53697
#5	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3572608
#6	#1 AND #2	311365
#7	(#6 OR #3 OR #4) AND #5	72422
#8	Poland OR Polish	299826
#9	#7 AND #8	925
#10	Filters: published in the last 10 years	420

Tabela 40.
Strategia wyszukania danych epidemiologicznych dotyczących NDRP w bazie GBL

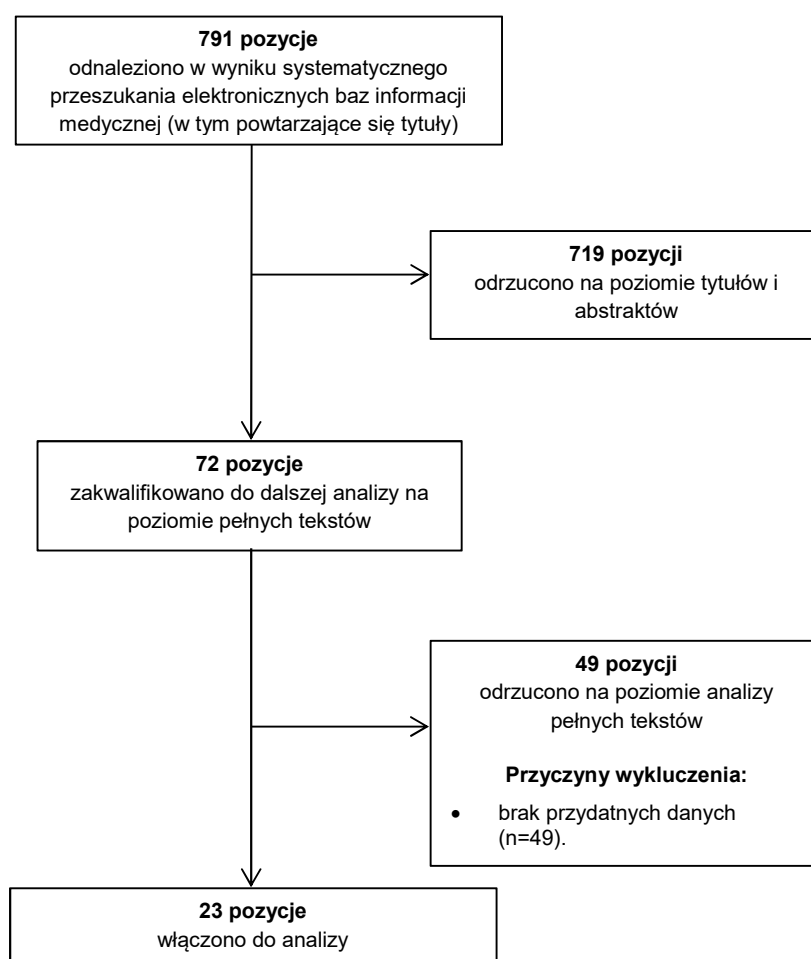
Zapytanie	Liczba wyników
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	12
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - KLASYFIKACJA	13

Zapytanie	Liczba wyników
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - LECZENIE	216
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - DIAGNOSTYKA	130

Łącznie odnaleziono 791 publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 72 publikacje (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Do analizy włączono 23 badania.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat selekcji odnalezionych badań (schemat wspólny dla dwóch przeszukań) (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii NDRP odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



Dodatkowo, w przypadku nieodnalezienia w ramach systematycznego przeszukania danych potrzebnych w analizie, dokonano niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet.

Dane z serwisu IKAR pro

Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane zaczerpnięte z serwisu IKAR pro [8] dotyczące liczby pacjentów leczonych za pomocą EGFR-TKI w ramach istniejących programów lekowych B.6 i B.36 w I półroczu 2016 roku (dane raportowane w tym zakresie w serwisie pochodzą z okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2016 r. [26]). Raportowaną liczbę wykorzystano do oszacowania prognozowanej liczby pacjenci z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku.

Dane z KRN

Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane zaczerpnięte z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [21] dotyczące liczby nowych przypadków rozpoznania *C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca* w latach 1999-2013 w Polsce. Raportowaną liczbę wykorzystano do oszacowania prognozowanej liczby pacjenci z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku.

A.2.2. Analiza danych

A.2.2.1 Zachorowalność

Dane dotyczące liczby nowych przypadków rozpoznania raka płuca w latach 1999–2013 w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN [21]). Na podstawie danych raportowanych w rejestrze metodą regresji liniowej dokonano prognozy na lata 2014–2017. Wykorzystane dane oraz oszacowane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce w kolejnych latach

Rok	Liczba zachorowań	Źródło danych
1999	19 792	Dane KRN [21]

Rok	Liczba zachorowań	Źródło danych
2000	19 952	
2001	19 692	
2002	19 550	
2003	20 543	
2004	20 314	
2005	20 044	
2006	20 230	
2007	19 909	
2008	19 448	
2009	20 603	
2010	20 830	
2011	20 804	
2012	21 836	
2013	21 523	
2014	21 264	
2015	21 380	
2016	21 496	Prognoza (regresja liniowa)
2017	21 611	

A.2.2.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca

W wyniku przeprowadzonych przeszukań do analizy włączono 9 badań, w których raportowano odsetek NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca. Uwzględnione w analizie dane pochodzą z badań polskich lub z badań, które obejmowały populację polską. Wykorzystane odsetki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca

Badanie	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Wrona 2010 [27]	Badanie międzynarodowe	1999-2000	81495	68463	84,0%
Wójcik 2009 [28]	Polska	bd.	233	200	85,8%
Asamura 2015 [29]	Badanie międzynarodowe	1999-2010	77165	70976	92,0%
Brenner 2015 [30]	Europa	bd.	14033	11817	84,2%
Suwiński 2012 [31]	Polska	2006-2009	123	91	74,0%
Słowik 2000 [32]	woj. kujawsko-pomorskie	1986-1995	1383	1065	77,0%
Radzikowska 2000 [33]	Warszawa	1995	5404	4544	84,1%
Chmielewska 2001 [34]	Warszawa	1990-1995	2330	1948	83,6%

Badanie	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Radwan-Rohrenscheff 2012 [35]	Warszawa	2004-2007	40	32	80,0%
Średnia ważona					87,34%

Wartości analizowanego odsetka są spójne między badaniami. Średnia tych wartości ważona liczebnościami z uwzględnionych badań wynosi 87%. Wartość ta jest spójna z danymi z rekomendacji nr 38/2011 Prezesa AOTM w sprawie utworzenia programu lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” [36]. W związku z tym w analizie przyjęto, że 87% pacjentów z rakiem płuca ma typ niedrobnokomórkowy.

A.2.2.3 Rak gruczołowy (wraz z podtypami) lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do terapii OZM włączani będą pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub NDRP bez ustalonego podtypu.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 19 badań, w których raportowano dane umożliwiające wyznaczenie odsetka pacjentów ze wskazanymi podtypami raka płuca wśród pacjentów z NDRP. Wartości analizowanego odsetka nie są spójne między badaniami.

W poniższej tabeli (Tabela 43) zestawiono dane raportowane w analizowanym zakresie w odnalezionych badaniach.

Tabela 43.
Odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub NDRP bez ustalonego podtypu

Badanie uwzględnione	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Ramlau 2015 [37]	Badanie międzynarodowe	2011-2013	1785	1586	88,9%
Krawczyk 2015 [38]	Polska	bd.	1503	1368	91,0%
Powrózek 2014 [39]	Polska	bd.	143	99	69,2%
Szumera-Cieckiewicz 2013 [40]	Warszawa	2009-2011	273	220	80,6%
Suwinski 2012 [31]	Polska	2006-2009	91	29	31,9%
Dworzecki 2012 [41]	Gliwice	2005-2008	61	22	36,1%
Kelly 2015 [42]	Badanie międzynarodowe	2007-2010	973	625	64,2%
Smit 2016 [43]	11 państw Europy	bd.	200	151	75,5%
Kosacka 2007 [44]	Polska	bd.	94	30	31,9%
Słowik 2000 [32]	woj. kujawsko-pomorskie	1986-1995	1065	212	19,9%
Radzikowska 2000 [33]	Warszawa	1995	4544	1636	36,0%
Opoka 2013 [45]	Warszawa	2008-2010	99	69	69,7%

Badanie uwzględnione	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Wolny 2005 [46]	Gliwice	1997-2003	63	47	74,6%
Chmielewska 2001 [34]	Warszawa	1990-1995	780	168	21,5%
Czwojda 2000 [47]	Poznań	1990-1998	112	26	23,2%
Zieliński 2011 [48]	Zakopane	2004-2010	698	172	24,6%
Jassem 2000 [49]	Gdańsk	1994	95	37	38,9%
Gasińska 1997 [50]	Kraków	1990-1996	80	21	26,3%
Wójcik 2009 [28]	Polska	bd.	200	44	22,0%
Średnia ważona					51,0%

Średnia wartość analizowanego odsetka ważona liczebnościami z uwzględnionych badań wynosi 51%. Wartość ta jest spójna z danymi z rekomendacji Prezesa AOTM [51] [REDACTED] W związku z tym w analizie przyjęto, że 51% pacjentów z NDRP ma raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub NDRP bez ustalonego podtypu.

A.2.2.4 Stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego lub w stadium rozsiewu (stopień zaawansowania IIIB – IV)

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego do terapii OZM włączani będą pacjenci w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego oraz w stadium rozsiewu (stadia IIIB – IV). W analizie odsetka pacjentów spełniających to kryterium uwzględniono tylko te badania, w których raportowano dane umożliwiające wyznaczenie odsetka pacjentów w stadium IIIB – IV wśród pacjentów z typami histologicznymi wymienionymi w kryteriach kwalifikacji do PL dla OZM.

W ramach opracowanego przeszukania systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie spełniające to kryterium – Wójcik 2009 [28]. Wartość analizowanego parametru w tym badaniu (30%) jest bardzo niska w porównaniu do jego wartości przedstawionych w rekomendacjach Prezesa AOTMiT, tj. 60-70% [51] i 60-80% [36]. Przyczyną tego stanu może być niewielka liczebność populacji uwzględnionej w badaniu Wójcik 2009 - w badaniu jedynie 44 pacjentów miało typ gruczołowy, z czego 13 pacjentów było w stadium zaawansowania IIIB lub IV. Biorąc pod przytoczone ograniczenia badania Wójcik 2009, dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet w celu uzupełnienia danych dostępnych w rozważanym zakresie w analizie. Odnaleziono dwa zagraniczne badania, w których raportowano odpowiedni podział pacjentów względem stadiów zaawansowania raka: Barni 2015 [52] i McKay 2016 [53].

W poniższej tabeli (Tabela 44) zestawiono dane raportowane w rozważanym zakresie w odnalezionych badaniach.

Tabela 44.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB i IV

Badanie uwzględnione	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Wójcik 2009 [28]	Polska	bd.	44	13	29,55%
Barni 2015 [52]	Włochy	bd.	252	170	67,46%
McKay 2016 [53]	USA	2012-2015	872	743	85,21%
Średnia ważona					79,3%

Zgodnie z wynikami odnalezionych badań 79% chorych z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub NDRP bez ustalonego podtypu jest w stadium zaawansowania IIIB lub IV. Wartość ta jest nieznacznie wyższa od podanej w rekomendacjach Prezesa AOTMiT, jednak trzeba zauważyć, że w dokumentach tych mowa o stadium zaawansowania w momencie diagnozy choroby.

A.2.2.5 Wykonanie badania na obecność mutacji w genie EGFR

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego OZM jest stosowany po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI. W związku z tym na potrzeby przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej należało wyznaczyć odsetek pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR, którego pozytywny wynik jest jednym z wymogów podjęcia leczenia EGFR-TKI w Polsce.

Z dostępnych informacji wynika, że nie u wszystkich pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do leczenia EGFR-TKI, wykonane jest badanie na obecność mutacji w genie EGFR. Ograniczenie w dostępności do tego testu diagnostycznego najpewniej wynika z wysokiego kosztu badania (do niedawna NFZ finansował w ramach ryczału w programach lekowych B.6 i B.63 jedynie testy, które dały pozytywny wynik, przy czym pozytywny wynik uzyskuje około 11% pacjentów poddanych takim badaniom (A.2.2.6)), konieczności pobrania materiału (biopsja), względów organizacyjnych (niewystarczająca liczba ośrodków prowadzących badania molekularne nowotworów w Polsce [54, 55]) itp.

Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR w ramach kwalifikacji do leczenia EGFR-TKI, oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z pracy Jagus 2015 [56] dotyczących liczby badań na obecność mutacji w genie EGFR wykonywanych w Polsce w latach 2011–2014.

Założono, że badanie na obecność mutacji w genie EGFR wykonywany jest wyłącznie w celu zakwalifikowania pacjenta do I linii leczenia EGFR-TKI w ramach istniejących programów lekowych B.6.

i B.63. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów, u których wykonano analizowany test diagnostyczny, wartości raportowane w badaniu Jagus 2015 odniesiono do liczby pacjentów z NDRP w Polsce, u których spełnione są następujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego I linii leczenia EGFR-TKI:

- rozpoznanie gruczolaka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych,
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IIIB–IV.

Wyniki przeprowadzonego oszacowania przedstawiono poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR w latach 2011–2014

Parametr	Odsetek	2011	2012	2013	2014
Zachorowalność na raka płuca		20804	21836	21523	21264
Pacjenci z NDRP	87,34%	18170	19071	18798	18572
Pacjenci z rozpoznaniem gruczolaka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych	52,96%	9622	10100	9955	9835
Pacjenci w stadium zaawansowania IIIB lub IV	79,28%	7629	8007	7892	7797
Liczba wykonanych badań na obecność mutacji w genie EGFR (Jagus 2015 [56])	-	177	915	1843	3405
Odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji w genie EGFR	-	2,3%	11,4%	23,4%	43,7%

Dane z badania Jagus 2015 wskazują na znaczny wzrost odsetka pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR, w latach 2011-2014. **Należy uznać, że najpewniej w kolejnych latach (2015–2016) wartość tego parametru będzie nadal rosła, szczególnie w świetle zmian w sposobie finansowania badań molekularnych w chorobach nowotworowych w Polsce, jakie weszły w życie 1 stycznia 2017 roku – zarządzenie Prezesa NFZ o objęciu finansowaniem diagnostyki molekularnej w ramach katalogu świadczeń do sumowania [57], które umożliwi NFZ finansowanie także testów z negatywnym wynikiem.**

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, na podstawie danych z pracy Jagus 2015 metodą regresji liniowej dokonano prognozy liczby wykonanych badań na obecność mutacji w genie EGFR na lata 2016–2019. Uzyskane wartości odniesiono do prognozowanej metodą regresji liniowej liczby pacjentów z NDRP, u których spełnione są kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla I linii EGFR-TKI (w zakresie typu histologicznego i stopnia zaawansowania choroby) w tych latach. Uwzględnione wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Prognozowana liczba pacjentów, u których wykonane zostanie badanie na obecność mutacji w genie EGFR w latach 2016–2019

Parametr	Odsetek	2016	2017	2018	2019
Prognozowana zachorowalność na raka płuca ^a		21496	21611	21727	21843

Parametr	Odsetek	2016	2017	2018	2019
Pacjenci z NDRP	87,34%	18774	18875	18976	19077
Pacjenci z rozpoznaniem gruczolaka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych	52,96%	9942	9996	10049	10103
Pacjenci w stadium zaawansowania IIIB lub IV	79,28%	7882	7925	7967	8010
Prognozowana liczba wykonanych badań na obecność mutacji w genie EGFR ^a	-	■	■	■	■
Odsetek pacjentów, u których wykonane zostanie badanie na obecność mutacji w genie EGFR	-	■	■	■	■

a) prognoza metodą regresji liniowej

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono dwa alternatywne warianty dla wartości odsetka pacjentów, u których wykonane zostanie badanie na obecność mutacji w genie EGFR-TKI, w kolejnych latach 2017-2019. ■

Założono, że badanie obecności mutacji w genie EGFR odbywa się w tym samym czasie co rozpoczęcie I linii leczenia EGFR-TKI. ■

Tabela 47.

Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR – wartości wykorzystane w analizie

Parametr	2016	2017	2018	2019	
Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji w genie EGFR	Wariant podstawowy	■	■	■	■
	Wariant minimalny	■	■	■	■
	Wariant maksymalny	■	■	■	■

A.2.2.6 Obecność mutacji w genie EGFR

Na podstawie odnalezionych badań oszacowano, że obecność mutacji w genie EGFR stwierdza się u ok. 11% pacjentów, u których wykonywane są badania molekularne w tym zakresie (Tabela 48). Wartość ta jest spójna z wartością raportowaną w tym zakresie w rekomendacji Prezesa AOTM [58].

Tabela 48.
Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR

Badanie uwzględnione	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Ramlau 2015 [37]	Badanie międzynarodowe	2011-2013	1384	205	14,81%
Krawczyk 2015 [38]	Polska	bd.	2354	216	9,18%
Powrózek 2014 [39]	Polska	bd.	1000	90	9,00%
Szumera-Cieckiewicz 2013 [40]	Warszawa	2009-2011	229	27	11,79%
Średnia ważona liczebnością z badań					10,8%

A.2.2.7 Pozostałe kryteria włączenia do I linii leczenia EGFR-TKI

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych nie odnaleziono polskich badań, w których raportowano stopień sprawności wg skali ECOG u pacjentów z NDRP. W związku z powyższym przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie, w wyniku którego odnaleziono 9 badań raportujących odsetek pacjentów z NDRP będących w stanie sprawności 0–1 wg skali ECOG (Tabela 49). Średnia wartość tego parametru ważona liczebnościami z odnalezionych badań wynosi 80%. Wartość ta została uwzględniona w kalkulacji populacji docelowej analizy.

Tabela 49.
Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg skali ECOG

Badanie uwzględnione	N	n	Odsetek (%)
Schuetz 2005 [59]	208	179	86,06%
Murillo 2006 [60]	417		65,00%
Eccles 2011 [61]	110	85	77,27%
Gridelli 2011 [62]	790	613	77,59%
Pan 2013 [63]	1168	1074	91,95%
Gregorc 2014 [64]	263	247	93,92%
Kelly 2018 [42]	973	960	98,66%
Ramlau 2015 [37]	1785	1145	64,15%
Barni 2015 [52]	455	376	82,64%
Średnia ważona			80,2%

W analizie założono konserwatywnie, że stopień sprawności 0–1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG jest ostatnim kryterium kwalifikacji do I linii leczenia EGFR-TKI. Tym samym pominięto pozostałe kryteria włączenia do istniejących programów lekowych B.6. i B.63.:

- brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

- wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
- potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:
- stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
- aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
- wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w ChPL;
- wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
- wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;
- wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych.

Nieuwzględnienie tych kryteriów wynika z braku danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów spełniających je. Zastosowane podejście zawyża oszacowanie liczebności populacji docelowej w niniejszej analizie, a zatem jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

A.2.2.8 Zakończenie I linii leczenia EGFR-TKI

Głównymi przyczynami zakończenia I linii leczenia EGFR-TKI u pacjentów z NDRP jest progresja choroby lub zgon.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy konieczne było wyznaczenie odsetka pacjentów, u których przyczyną przerwania I linii leczenia EGFR-TKI była progresja choroby. Wartość tego parametru wyznaczono w oparciu o dane dotyczące rocznego przeżycia całkowitego w trakcie I linii leczenia EGFR-TKI zaczerpnięte z badań włączonych do analizy ekonomicznej przedłożonej AOTMiT [65] opracowanej dla Terceva (erlotynib) stosowanego w I linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [65]. W trzech z uwzględnionych tam badań prezentowano dane dotyczące rocznego przeżycia pacjentów leczonych EGFR-TKI (Tabela 50). Średnie roczne przeżycie całkowite ważone liczebnościami z uwzględnionych badań wynosi 83%.

Wartość ta została uwzględniona w kalkulacji liczby pacjentów z populacji docelowej, których zdiagnozowano przed 2016 rokiem.

Tabela 50.
Roczne przeżycie całkowite w trakcie I linii leczenia EGFR-TKI

Badanie uwzględnione	N	OS (%)
Rosel 2012 [66]	86	75%
Inoue 2013 [67]	244	85%
Maemondo 2010 [68]	114	87%
Średnia ważona		83,5%

Zgodnie z wynikami badań klinicznych dla I linii leczenia EGFR-TKI w analizie założono, że czas trwania terapii u pacjentów w I linii leczenia ERL, GEF lub AFA wynosi 1 rok.

W rzeczywistości czas trwania terapii EGFR-TKI zależy od wielu czynników, m.in. stanu zaawansowania choroby u pacjenta, wystąpienia i rodzaju zdarzeń niepożądanych, szybkości wystąpienia progresji choroby lub oporności na leczenie EGFR-TKI i może być różny od uwzględnionego w analizie. Niemniej należy podkreślić, że o ile przyjęte założenie może powodować przesunięcie w czasie liczby pacjentów w populacji docelowej, nie powinno jednak prowadzić do zniekształcenia sumarycznej liczby pacjentów w tej populacji w horyzoncie czasowym analizy. Wyjątek stanowią pacjenci z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 2016 rokiem, będący w I połowie 2016 roku w I linii leczenia EGFR-TKI. Zgodnie z przyjętym założeniem odnośnie czasu trwania terapii I linii u pacjentów z rozważanej grupy, terapia ERL, GEF lub AFA zostanie zakończona w I połowie 2017, a zatem przed założonym momentem wprowadzenia finansowania OZM ze środków publicznych w ocenianej populacji (1 lipca 2017 roku). Biorąc pod uwagę przytoczone fakty, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy w możliwie najpełniejszym zakresie uwzględniono, że u części pacjentów będących w I linii leczenia EGFR-TKI w I połowie 2016 roku terapia zakończona zostanie później niż po roku. Dodatkowo, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w części głównej dokumentu (rozdz. 2.5.1), założono, że u części pacjentów z rozważanej grupy pomimo przerwania terapii przed 1 lipca 2017 roku, kolejna linia leczenia zostanie wdrożona z opóźnieniem (tj. po 1 lipca 2017 roku), tak aby możliwe było podjęcie leczenia OZM.

Dla uproszczenia obliczeń w analizie przyjęto, że pacjenci leczeni w I połowie 2016 roku rozpoczęli leczenie w tym okresie. Jest to założenie zawiązujące oszacowanie liczebności populacji docelowej, a zatem zgodne z podejściem konserwatywnym. W celu oszacowania odsetka pacjentów, u których I linia leczenia EGFR-TKI zostanie zakończona (z powodu wystąpienia progresji choroby lub zgonu) nie wcześniej niż po [redacted] trwania terapii, skorzystano z wyników badań klinicznych

włączonych do przedłożonej AOTMiT [65] analizy ekonomicznej opracowanej dla Terceva (erlotynib) stosowanego w I linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [65]. W 5 z uwzględnionych tam badań prezentowano krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby dla I linii leczenia EGFR-TKI. Dane z tych krzywych sczytano z wykresów (Tabela 51).

Średnie wartości [redacted] przeżycia wolnego od progresji choroby ważone liczebnościami z badań wykorzystano w analizie do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku.

Tabela 51.
Badania dotyczące rocznego przeżycia bez progresji pacjentów leczonych TKI

Badanie	N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rosel 2012 [66]	77	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lim 2014 [69]	63	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inoue 2013 [67]	244	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maemondo 2010 [68]	114	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zhou 2011 [70]	82	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia ważona		[redacted]	[redacted]	[redacted]

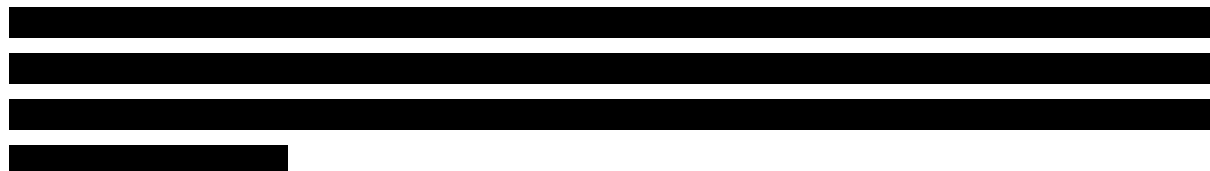
a) w publikacji nie podano liczby pacjentów leczonych GEF i ERL; dane z krzywych PFS raportowanych dla tych leków uśrednioną z równymi wagami.

A.2.2.9 Wykonanie badania na obecność mutacji T790M

Ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów, u których wykonywane są badania na obecność mutacji T790M po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI, w analizie przyjęto założenie, że będzie on zbliżony do odsetka pacjentów, u których wykonywane są badania na obecność mutacji EGFR (patrz rozdz. A.2.2.5). W warunkach braku finansowania Tagrisso® ze środków publicznych wykonanie badania na obecność mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI jest zbyt kosztowne (obecnie wynik badania nie różnicuje w żaden sposób dalszego postępowania z pacjentem). Stąd świadomość wymogu wykonania tego badania w początkowym okresie refundacji OZM w leczeniu ocenianej populacji chorych może być niepełna. Zgodnie z informacjami od Wnioskodawcy, podejrzenie to potwierdzają obserwacje z innych państw, w których refundację wprowadzono Tagrisso® w ostatnim czasie. [redacted]

[redacted] (Tabela 52).

[redacted]



W poniższej tabeli zestawiono wartości uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 52.
Odsetek pacjentów, u których wykonane zostanie badanie na obecność mutacji T790M – wartości wykorzystane w analizie

Parametr		II poł. 2017	I poł. 2018	II poł. 2018	I poł. 2019
Odsetek pacjentów, u których wykonane zostanie badanie na obecność mutacji T790M	Wariant podstawowy	████	████	████	████
	Wariant maksymalny	████	████	████	████
	Wariant minimalny	████	████	████	████

Założono, że badanie obecności mutacji T790M odbywa się w tym samym czasie co rozpoczęcie II linii leczenia OZM. W związku z tym odpowiednie wartości analizowanego odsetka zastosowano do liczb pacjentów z poprzedniego kroku kalkulacji liczebności populacji docelowej przy uwzględnieniu przesunięcia w czasie, wynikającego z założenia, że długość okresu od momentu diagnozy choroby do rozpoczęcia II linii leczenia OZM wynosi półtora roku.

A.2.2.10 Obecność mutacji T790M

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych nie odnaleziono polskich danych dotyczących odsetka pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M, dlatego dodatkowo niesystematycznie przeszukano pod tym kątem zasoby sieci Internet. Odnaleziono 7 zagranicznych badań, w których raportowano odsetek pacjentów z NDPR, u których potwierdzono obecność mutacji T790M w przeprowadzonych testach diagnostycznych po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI. Wyniki raportowane w tym zakresie w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M

Badanie	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Kosaka 2006 [71]	Japonia	bd.	14	7	50,00%
Balak 2016 [72]	USA	bd.	16	7	43,75%
Yoshida 2016 [73]	Japonia	bd.	34	20	58,82%
Su 2012 [74]	Taiwan	2000-2008	12	10	83,33%
Arcila 2011 [75]	USA	bd.	114	58	50,88%
Ma 2011 [76]	przeгляд	2005-2009	158	82	51,90%
Sequist 2011 [77]	USA	Bd.	37	18	48,65%
Średnia ważona					52,5%

Raportowane wartości są spójne między badaniami. Średnia tych wartości ważona liczebnościami z uwzględnionych badań wynosi 52%. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że u 52% pacjentów z NDRP po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI, u których wykonano badanie na obecność mutacji T790M, uzyskuje się wynik pozytywny.

A.2.2.11 Pozostałe kryteria włączenia do II linii leczenia OZM

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego OZM może być zastosowany u pacjentów, u których stopień sprawności wg skali ECOG znajduje się w zakresie 0-2.

Z uwagi na fakt, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie OZM może być zastosowane dopiero po uprzednim zakończeniu I linii leczenia EGFR-TKI, która refundowana jest obecnie w Polsce jedynie w ramach istniejących programów lekowych B.6. i B.63., odnoszą się do nich kryteria włączenia do tych programów. W szczególności stopień sprawności wg skali ECOG u tych pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia EGFR-TKI w I linii znajduje się w zakresie 0-1. Kryterium to zostało uwzględnione we wcześniejszym kroku kalkulacji oszacowania liczebności populacji docelowej (patrz rozdz. A.2.2.7). W analizie założono ponadto, że podjęcie leczenia OZM następuje rok po rozpoczęciu I linii leczenia EGFR-TKI (patrz rozdz. 2.5).

Z uwagi na niepewność przyjętego założenia w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania, (wartość przyjęta arbitralnie, Tabela 54).

Tabela 54.
Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0–2 wg skali ECOG

Wariant analizy	Odsetek (%)
Analiza podstawowa	
Wariant minimalny	

W analizie założono konserwatywnie, że stopień sprawności 0–2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG jest ostatnim kryterium kwalifikacji do II linii leczenia OZM. Tym samym pominięto pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego opisane w analizie ekonomicznej [7]. Nieuwzględnienie tych kryteriów wynika z braku danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów spełniających je. Zastosowane podejście zawyża oszacowanie liczebności populacji docelowej w niniejszej analizie, a zatem jest zgodne z podejściem konserwatywnym.