



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Novartis Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 28.09.2018 r.

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

W dniu 28.09.2018 r. Analiza ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.19.2018.ET.10.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	14
5. Ocena wyników zdrowotnych	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	16
6. Technika analityczna.....	17
7. Modelowanie.....	17
7.1. Struktura modelu.....	18
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	20
7.2.1. Modelowanie PFS i OS za pomocą metody proporcjonalnego hazardu	20
7.2.2. Modelowanie PFS i OS za pomocą funkcji parametrycznych	22
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	28
7.4. Horyzont czasowy w modelu	32
7.5. Dyskontowanie.....	33
8. Analiza kosztów.....	34
8.1. Koszt leków.....	35
8.1.1. Dawkowanie leków.....	35

8.1.2. Ceny leków	37
8.2. Koszt podania leków	42
8.3. Koszt leczenia działań niepożądanych	43
8.4. Koszt monitorowania	45
8.5. Koszty BSC	46
8.6. Koszty leczenia po progresji choroby	47
8.7. Koszty opieki terminalnej	49
8.8. Koszt premedykacji	49
9. Założenia i dane wejściowe	51
10. Wyniki analizy	52
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	52
10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji	57
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	60
11.1. Analiza wartości skrajnych	60
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	82
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	84
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	84
13. Ograniczenia i założenia	87
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	89
15. Dyskusja	89
16. Załączniki	91

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	91
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	91
16.1.2. Strategia wyszukiwania	91
16.1.3. Selekcja badań.....	92
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	94
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	94
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	96
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	96
16.2.2. Strategia wyszukiwania	97
16.2.3. Selekcja badań.....	98
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	100
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	100
16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej. 100	
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	101
17. Spis tabel	105
18. Spis rysunków	109
19. Bibliografia.....	111

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> , kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> - Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska agencja HTA
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CER	Certynib
CIS	Cisplatyna
CH	cena hurtowa
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – odsetek kontroli choroby
DOC	Docetaksel
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IHC	badanie immunohistochemiczne
KAR	karboplatyna
KRYZ	kryzotynib
LY	ang. <i>life-years</i> - lata życia
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie oparte na dostosowaniu porównywanych grup
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	ang. <i>overall response rate</i> - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie

Skrót	Rozwinięcie
OS	ang. <i>overall survival</i>
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - Australijska agencja HTA
p.c.	powierzchnia ciała
PEM	pemetreksed
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce certynibu (Zykadia®) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego¹ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w *Programie lekowym (B.6. - Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie certynib porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. kryzotynibem (KRYZ) oraz schematem chemioterapii dwuskładnikowej opartym na związkach platyny: pemetreksed (PEM) + cisplatyna (CIS)/karboplatyna (KAR).

Do oceny opłacalności stosowania CER względem powyższych komparatorów (KRYZ i PEM+CIS/KAR) wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia (LY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania *ASCEND-4* oraz *PROFILE-1014*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (LY, QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Model ten został adaptowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie danych kosztowych oraz komparatorów odpowiednich dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszt leków, koszt przepisania i podania leku, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt

¹ ALK – ang. *anaplastic lymphoma kinase*, kinaza chłoniaka anaplastycznego

BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające), koszt leczenia po progresji, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt premedykacji. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariantcie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowany RSS. Dodatkowo w wariantcie z RSS konserwatywnie przyjęto, że ceny pozostałych leków uwzględnianych w analizie (w tym koszt komparatorów) również są obniżone zgodnie z wartościami oszacowanymi z danych refundacyjnych. Natomiast w wariantcie bez RSS ceny pozostałych leków są zgodne w cenami publikowanymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym, co w praktyce odpowiada okresowi obejmującemu 20 lat (240 miesięcy).

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla porównania CER vs. KRYZ

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie certynibu w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wydłużenie czasu wolnego od progresji chorych oraz czasu przeżycia całkowitego. Chorzy zyskują dodatkowe lata życia skorygowane o jakość. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie certynibu zamiast PEM+CIS/KAR oraz KRYZ jest [Redacted text]

[Redacted text block]

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu certynibu zamiast komparatorów (PEM+CIS/KAR, KRYZ) są [REDAKTOWANE] od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 134 514 PLN). Biorąc pod uwagę wyniki analizy należy stwierdzić, że zastosowanie certynibu zamiast komparatorów (PEM+CIS/KAR, KRYZ) jest [REDAKTOWANE]

Finansowanie certynibu w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu tej jednostki chorobowej. Ponadto, finansowanie certynibu wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, [REDAKTOWANE] oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem Zykadia[®], finansowanie certynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce certynibu (Zykadia[®]) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej nieleczeni (pierwsza linia leczenia).

Interwencja:

- ⊕ certynib (CER).

Komparatory:

- ⊕ kryzotynib (KRYZ);
- ⊕ pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna (PEM+CIS/KAR).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ odpowiedź na leczenie,
 - ⊕ lata życia,
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca [15]. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [15, 16].

2. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu, który uwzględniał możliwość porównania dla CER i komparatorów (KRYZ oraz PEM+CIS/KAR). Model adaptowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie danych kosztowych odzwierciedlających realia polskiej praktyki klinicznej i strukturę polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [15] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań* [34], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [45]);
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [34].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się

w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego.

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 20-letni horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (po tym okresie w ramieniu certynibu przeżycie wynosi jedynie około 3%).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności certynibu w porównaniu z komparatorami możliwa była na podstawie wyników badań *ASCEND-4* oraz *PROFILE-1014* (patrz: *Analiza kliniczna* [16]). Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie.

Spośród powyższych, dla porównania względem chemioterapii PFS, wskaźnik korzyści klinicznych, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie oraz jakość życia, okazały się punktami różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie. Z kolei w odniesieniu do kryzotyribu, istotną statystycznie przewagę certynibu obserwowano w PFS (przy zastosowaniu techniki MAIC do porównania pośredniego). W przypadku większości pozostałych punktów końcowych widoczna była przewaga CER względem wskazanych komparatorów, jednak ze względu na różnice w okresie obserwacji nie było zasadne wykonywanie obliczeń pozwalających na ocenę istotności statystycznej dla różnic między grupami.

W *Analizie klinicznej* [15] porównanie skuteczności CER względem KRYZ wykonano za pomocą dwóch metod: metody Buchera oraz techniki MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Porównanie pośrednie metodą Buchera wykonano przyjmując założenie, że wspólna referencja dla badań włączonych do analizy jest wystarczająco homogeniczna,

jednak wyniki porównań wskazują, iż może istnieć czynnik zakłócający wyniki. Z tego powodu wykonano porównanie pośrednie także techniką MAIC, jednak technika ta także posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. W analizie podstawowej zdecydowano się na wykorzystanie wartości HR uzyskanych z wykorzystaniem techniki MAIC.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z komparatorami możliwa była na podstawie badań *ASCEND-4* oraz *PROFILE-1014*. Wykazała ona, że profil bezpieczeństwa certynibu może być korzystniejszy niż wskazanych komparatorów (ze względu na różnice w okresie obserwacji w *Analizie klinicznej* wykonano jedynie zestawienia wyników).

U chorych leczonych certynibem najczęściej raportowano: biegunkę, nudności i wymioty. Z kolei u chorych stosujących chemioterapię najczęściej odnotowywane były: nudności, wymioty i niedokrwistość. Analiza ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazała, że u chorych leczonych certynibem najczęściej zgłaszano: zapalenie płuc (w tym o 3. lub 4. stopniu nasilenia), wysięk opłucnowy i wymioty. Natomiast u chorych przyjmujących chemioterapię najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: duszność o 3. lub 4. stopniu nasilenia, wymioty i zatorowość płucna o 3. lub 4. stopniu nasilenia.

W grupie stosującej kryzotynib najczęściej stwierdzano: zakażenia górnych dróg oddechowych, zaburzenia smaku i zaparcia.

Autorzy *Analizy klinicznej* podkreślili jednak, iż są to zdarzenia niepożądane zasadniczo możliwe do kontrolowania.

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* założono, że certynib może mieć porównywalny lub korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż kryzotynib oraz pemetreksed (w połączeniu ze związkami platyny).

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*² (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34, 46].

Uzasadnienie dla przyjętej techniki analitycznej stanowią informacje przedstawione w rozdziałach 5.1. oraz 5.2 na podstawie *Analizy klinicznej*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* wybór jednej techniki analitycznej nie wyklucza użycia innej, więc jako uzupełniająca względem analizy kosztów-użyteczności przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).


Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano: analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

7. Modelowanie

Do oceny opłacalności stosowania CER względem przyjętych komparatorów (KRYZ oraz PEM+CIS/KAR) posłużono się ekonomicznym modelem deterministycznym dostarczonym przez *Wnioskodawcę* i dostosowanym do polskiej praktyki klinicznej. Model został wykonany w programie MS Excel 2016.

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

7.1. Struktura modelu

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 240 cyklom, z których każdy trwa jeden miesiąc. Przyjęto więc czas modelowania równy 240 cyklom, co przekłada się na 20-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni³). 

Potwierdzają to dane zawarte w *Analizie problemu decyzyjnego* [16], zgodnie z którymi rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów.

W modelu uwzględniono trzy stany:

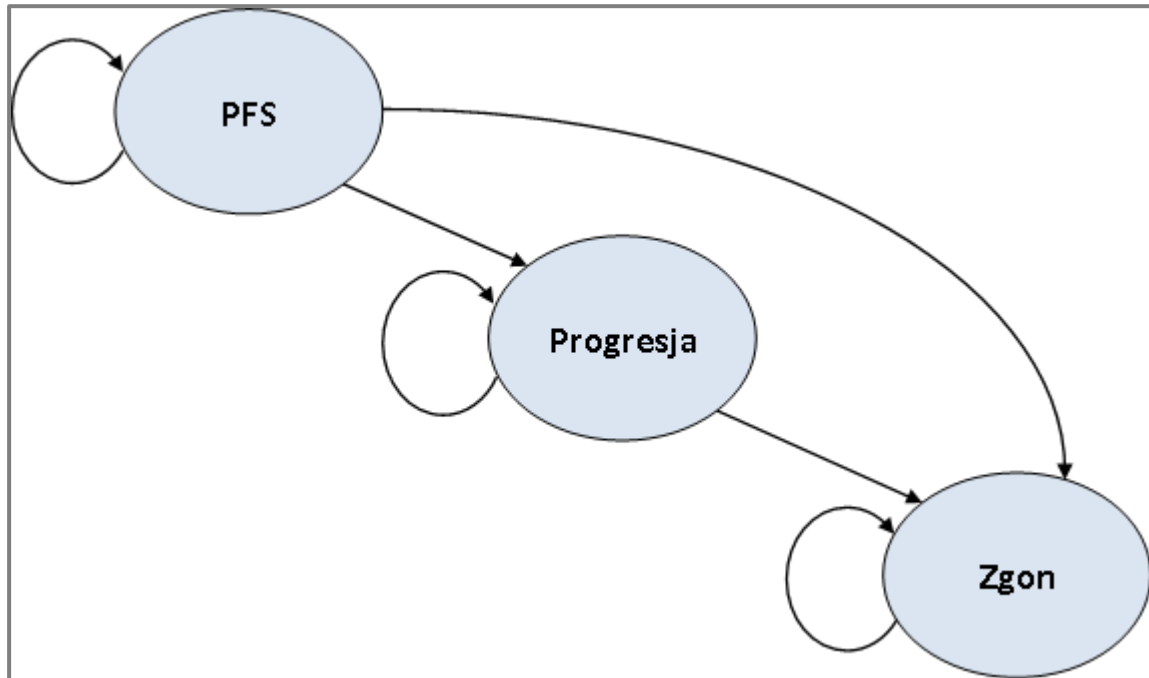
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych, w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, zastosowano korektę połowy cyklu. Na koniec pierwszego cyklu, połowa liczby chorych była dodawana do całkowitej populacji chorych, zaś w ostatnim cyklu połowa liczby chorych została odjęta. W ten sposób uzyskano dwa cykle (pierwszy i ostatni) o długości równej połowie pierwotnego cyklu, zaś wszystkie pozostałe cykle pozostają cyklami pierwotnej długości.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

³ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PFS oraz PROG.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Dla każdego ramienia leczenia model efektywności kosztowej szacuje czas przebywania chorego w stanie wolnym od progresji choroby, po progresji oraz zgonu na podstawie pola pod krzywymi PFS i OS w 20-letnim horyzoncie czasowym. Krzywe PFS i OS dla certynibu zostały zamodelowane na podstawie parametrycznych funkcji przeżycia dopasowanych na podstawie danych z badania *ASCEND-4*. W ramieniu komparatora użyto dwóch różnych metod: proporcjonalnego hazardu i metody parametrycznej. Pierwsza z tych metod została wykorzystana w analizie podstawowej ze względu na bardziej zbilansowane porównanie pomiędzy certynibem, a kryzotynibem oraz pemetreksedem z cisplatyną/karboplatiną. Charakterystyczne dla tej metody jest przyjęcie założenia proporcjonalnego hazardu we wszystkich ramionach leczenia. Druga z metod, metoda modeli parametrycznych nie jest ograniczona przez założenie proporcjonalnego hazardu. Wpływ zastosowania tej metody na wyniki niniejszej analizy był testowany w ramach analizy wrażliwości.

7.2.1. Modelowanie PFS i OS za pomocą metody proporcjonalnego hazardu

Aby możliwa była ekstrapolacja wyników skuteczności certynibu poza okres badania, wykorzystano modele parametryczne, za pomocą których dopasowano krzywe PFS i OS do danych empirycznych pochodzących z badania *ASCEND-4*. W celu wyboru najlepiej dopasowanej krzywej, dla każdej funkcji parametrycznej obliczono kryteria dopasowania, w tym kryterium informacyjne Akaike (AIC) i kryterium informacyjne Bayesa (BIC). Wybór modeli parametrycznych do analizy podstawowej dla certynibu został dokonany na podstawie dwóch kryteriów: porównania wartości AIC oraz BIC dla poszczególnych funkcji parametrycznych oraz na podstawie oceny wiarygodności długoterminowych wyników zgodnie z wynikami prezentowanymi przez poszczególne modele. Uwzględniając powyższe kryteria, do modelowania PFS w ramieniu certynibu w analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy. Co prawda, funkcja log-normalna charakteryzowała się najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych, jednak dla długoterminowych prognoz PFS, wartości uzyskane z tego rozkładu były nieprawdopodobnie wysokie. Dlatego też ostatecznie, w analizie podstawowej zdecydowano się na przyjęcie rozkładu wykładniczego.

W analogiczny sposób wybrano również rozkład wykładniczy do modelowania krzywej OS w ramieniu certynibu.

W analizie podstawowej, do wygenerowania krzywych PFS oraz OS dla przyjętych komparatorów wykorzystano metodę proporcjonalnego hazardu. W tym celu konieczne było określenie wartości HR dla komparatorów względem certynibu (zarówno dla PFS jak i OS).

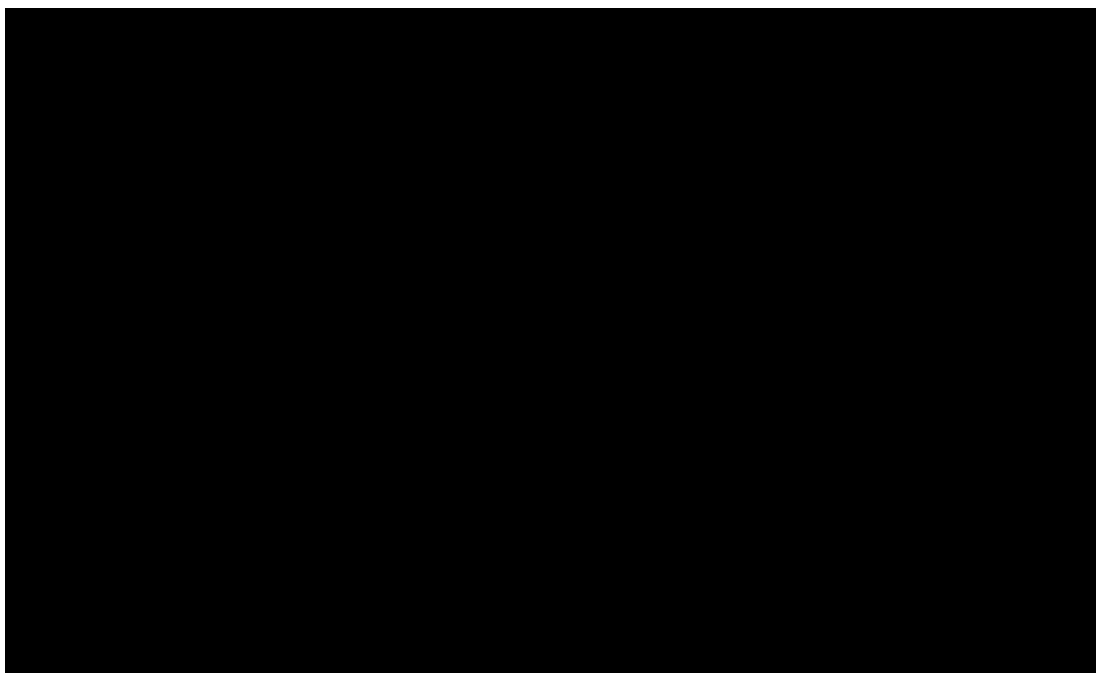
W przypadku porównania certynibu z kryzotynibem, wartości HR zarówno dla PFS jak i OS zostały oszacowane na podstawie porównania pośredniego CER vs KRYZ, zaś w przypadku ramienia PEM+CIS/KAR, wartość HR dla PFS oraz OS oszacowano na podstawie porównania bezpośredniego. We wszystkich przypadkach (krzywe PFS i OS zarówno dla porównania z PEM+CIS/KAR jak i z KRYZ), spełnione zostało założenie o proporcjonalnym hazardzie. W analizie wrażliwości testowany był wariant przyjęcia w ramieniu PEM+CIS/KAR krzywych parametrycznych do modelowania PFS i OS. Dodatkowo testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy przyjęcia krzywych dla PFS oraz OS w ramieniu PEM+CIS/KAR na podstawie badania *PROFILE 1014*. Jednak w przypadku tym nie zostało spełnione założenie o proporcjonalnym hazardzie (jest to ograniczenie tego wariantu testowanego w ramach AW).

W *Analizie klinicznej* [15] porównanie skuteczności CER względem KRYZ wykonano za pomocą dwóch metod: metody Buchera oraz techniki MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Porównanie pośrednie metodą Buchera wykonano przyjmując założenie, że wspólna referencja dla badań włączonych do analizy jest wystarczająco homogeniczna, jednak wyniki porównań wskazują, iż może istnieć czynnik zakłócający wyniki. Z tego powodu wykonano porównanie pośrednie także techniką MAIC, jednak technika ta także posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. W analizie podstawowej zdecydowano się na wykorzystanie wartości HR uzyskanych z wykorzystaniem techniki MAIC. Wartości HR przyjęte dla komparatorów w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości zestawione zostały w tabelach poniżej.

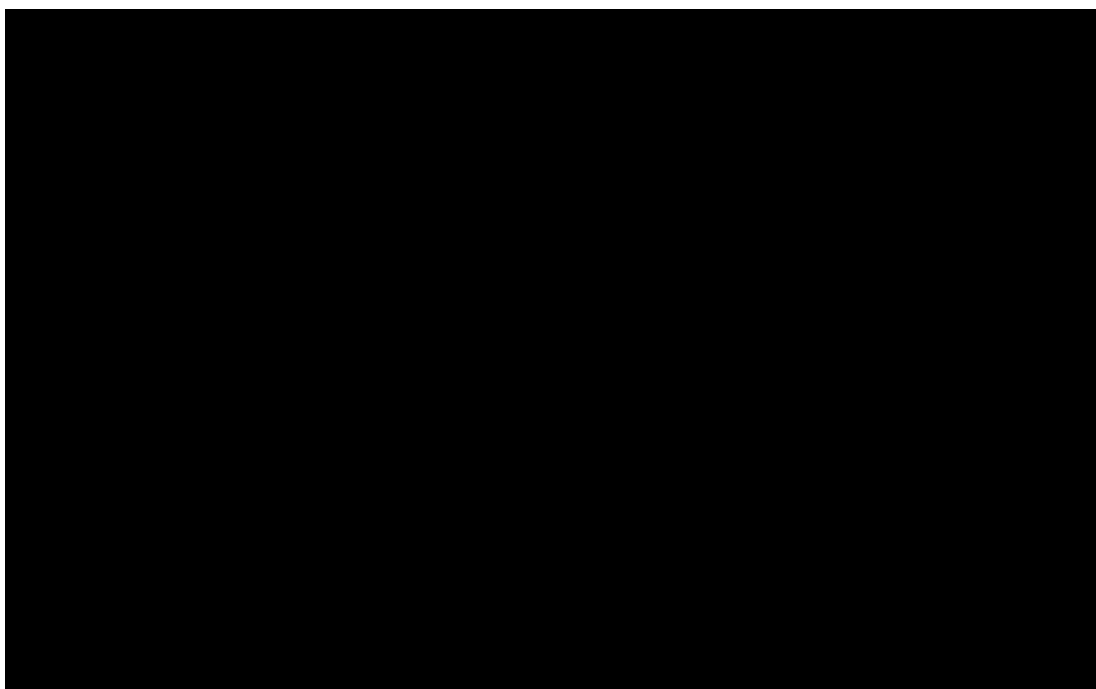
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]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

Parametryczna funkcja PFS dla każdego ramienia leczenia została wybrana przy użyciu dopasowania kryteriów AIC i BIC oraz oceny wiarygodności klinicznej długoterminowych ekstrapolacji przy użyciu poszczególnych funkcji. Zgodnie z zaleceniami NICE, ta sama funkcja parametryczna powinna zostać wybrana dla wszystkich ramion leczenia, aby zapobiec powstaniu drastycznie różnych trajektorii dla wybranych funkcji PFS. W oparciu o te czynniki, funkcja wykładnicza została wykorzystana do modelowania krzywej PFS we wszystkich ramionach leczenia. W porównaniu z rozkładami log-normalnym, log-logistycznym, czy Gompertza (które przewidywały znacznie wyższe wartości PFS) ekstrapolacja danych przy wykorzystaniu rozkładu wykładniczego została uznana za najbardziej prawdopodobna klinicznie. W porównaniu z rozkładem Weibulla, funkcja wykładnicza wykazała lepsze dopasowanie do obserwowanych danych empirycznych dla wszystkich ramion leczenia. Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowane funkcję parametryczną czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do danych empirycznych we wszystkich ramionach leczenia.

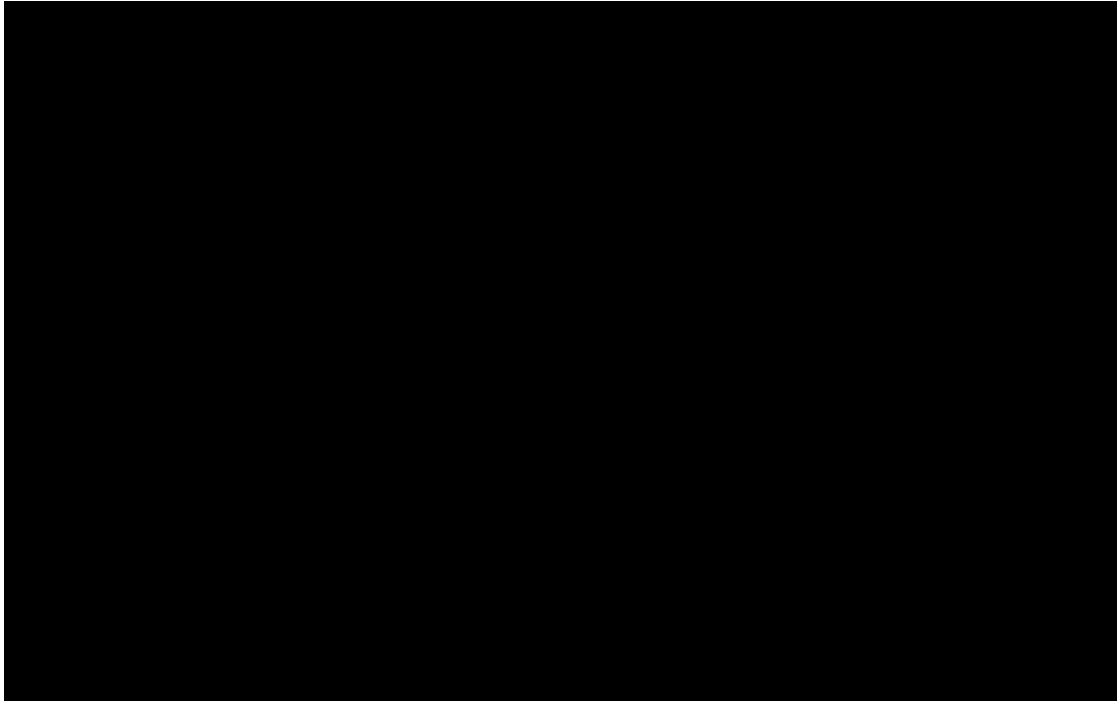
Rysunek 2.
Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu CER



Rysunek 3.
Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu PEM+CIS/KAR.



Rysunek 4.
Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu kryzotyribu



PROG

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PROG równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo zgonu chorego w tym stanie.

Dopasowanie funkcji parametrycznych – OS

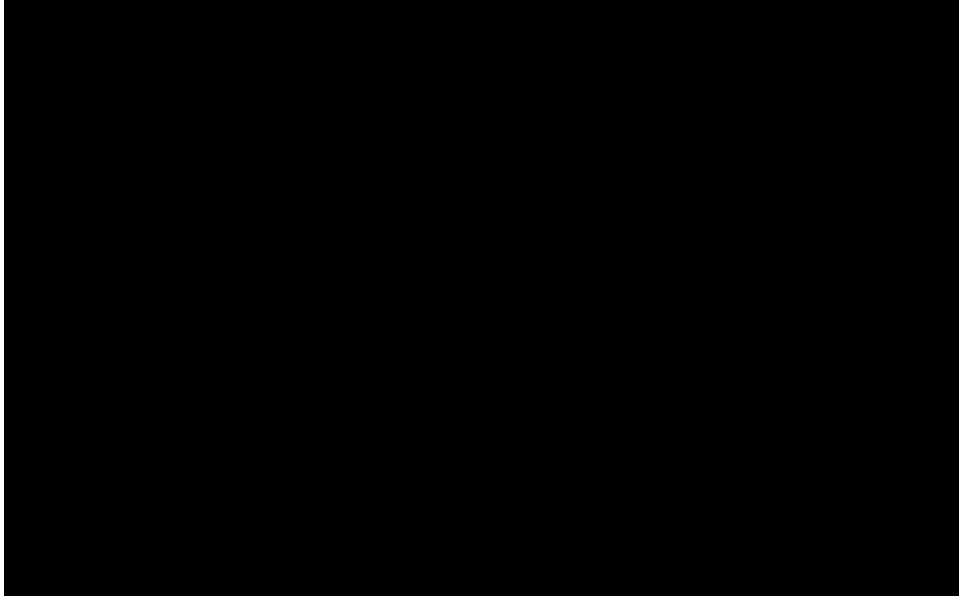
Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością, a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). Czas przeżycia całkowitego chorego w ramieniu CER oraz PEM+CIS/KAR modelowano w oparciu o dane empiryczne pochodzące z badania *ASCEND-4* (*data on file* zaimplementowane w modelu), zaś w ramieniu kryzotyribu w oparciu o dane z badania *PROFILE 1014*. Podobnie jak w przypadku szacowania krzywych PFS, użycie funkcji parametrycznych do modelowania OS, wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tych funkcji. Na podstawie dopasowania krzywych do danych empirycznych oraz ich wiarygodności klinicznej, w analizie podstawowej do modelowania wszystkich krzywych OS wybrano rozkład wykładniczy. Parametry rozkładów parametrycznych funkcji OS oraz wartości kryteriów AIC i BIC zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Parametry rozkładów OS oraz wartość kryteriów AIC oraz BIC w ramieniu CER oraz komparatorów

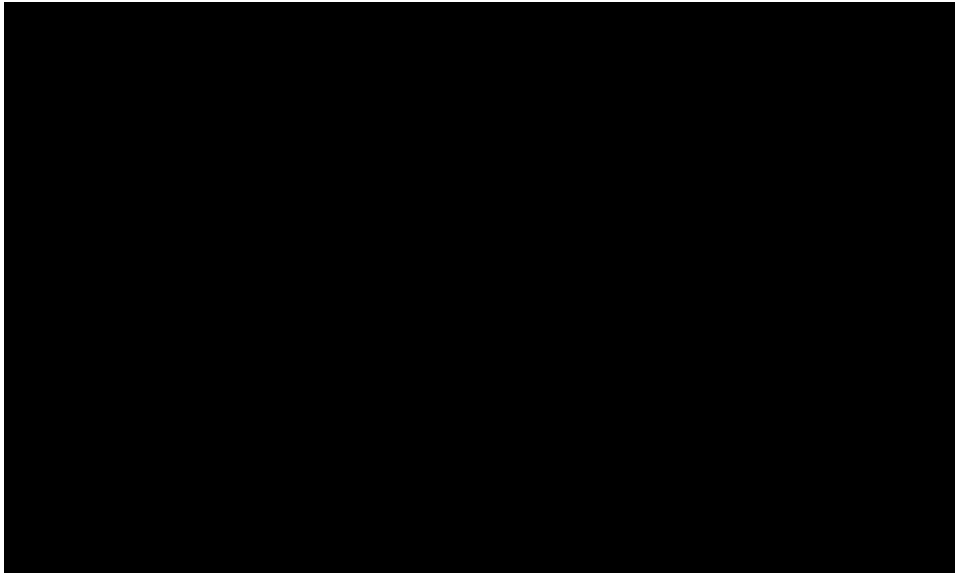
OS				
OS				
OS				

Na poniższym wykresach przedstawiono dopasowane funkcje parametryczne czasu przeżycia całkowitego do danych empirycznych.

Rysunek 5.
Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu CER

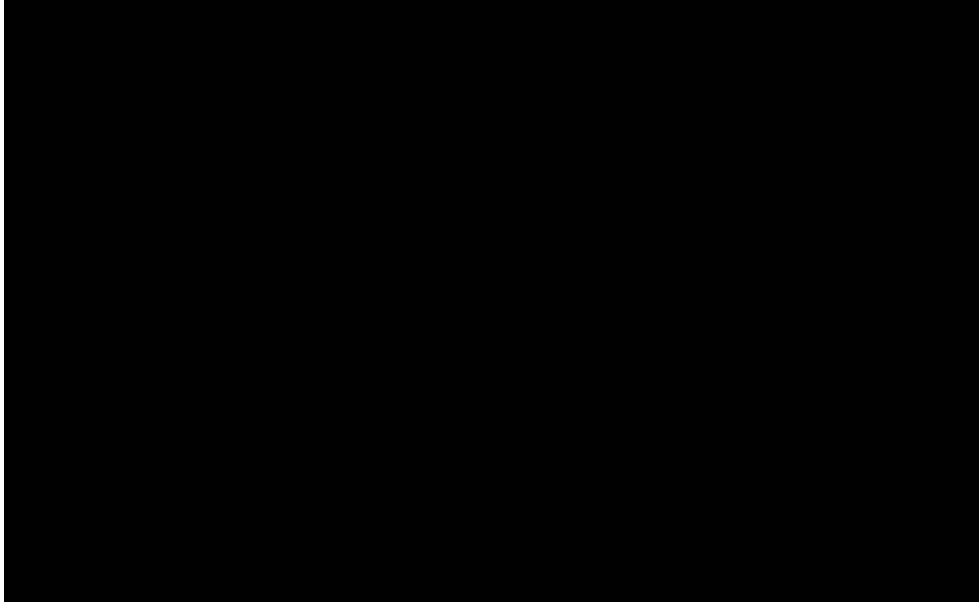


Rysunek 6.
Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu PEM+CIS/KAR



Rysunek 7.

Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu kryzotyribu



7.3. Jakość życia w modelu Markowa

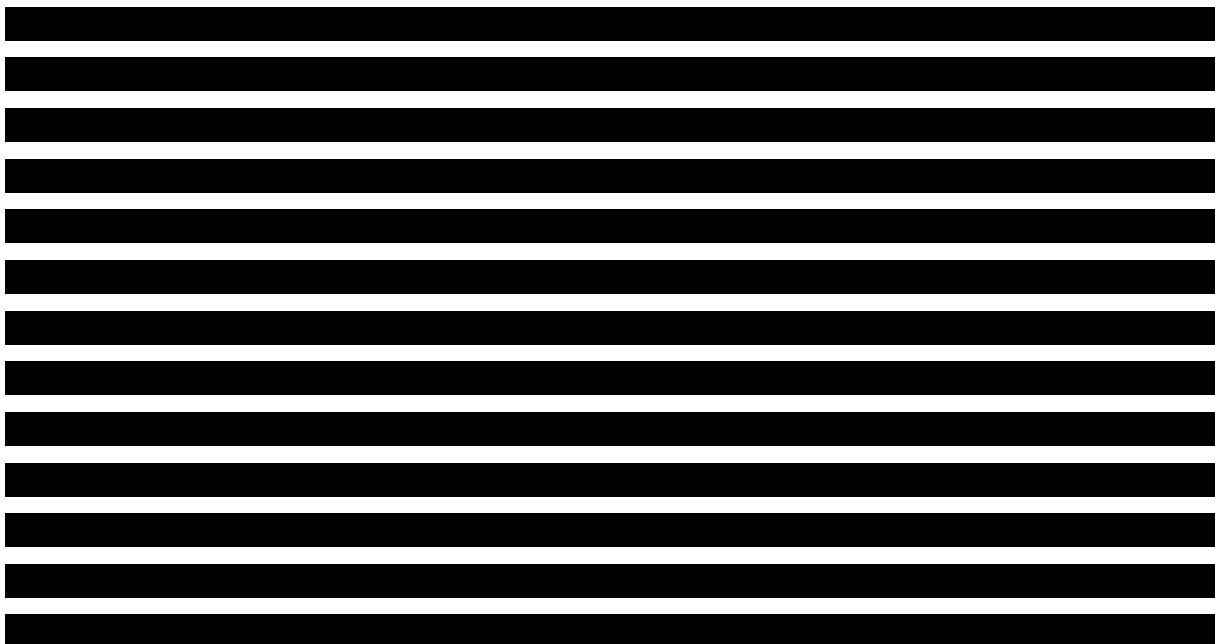
Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [24]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Nafees 2016* [27], *Doyle 2008* [13], *Iyer 2013* [20], *Chouaid 2013* [8] oraz *Felip 2015* [17]. Nie wszystkie z wymienionych publikacji zawierały wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu, dlatego też w analizach (w wariancie podstawowym lub analizie wrażliwości) wykorzystane zostały wyłącznie publikacje *Chouaid 2013* oraz *Felip 2015*.

W analizie podstawowej jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu przed progresją choroby określono na podstawie badań *ASCEND-4* oraz *PROFILE 1014*. Dla chorych leczonych schematem PEM+CIS/KAR, w niniejszej analizie przyjęto wartość z badania *ASCEND-4* odpowiadającą ramieniu PEM+CIS/KAR. Wartość użyteczności przed progresją choroby dla chorych leczonych kryzotynibem zaczerpnięta została z badania *PROFILE 1014*, wyniki badania raportowane były w publikacji *Felip 2015*. Wartości te zostały wykorzystane w analizie weryfikacyjnej NICE dla kryzotynibu [26]. Zdecydowano się na przyjęcie tych wartości w analizie podstawowej ze względu na fakt, że populacja uwzględniona w badaniach w największym stopniu odpowiada populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie. Ze względu na występowanie różnic w wartościach użyteczności pomiędzy ramionami leczenia, w analizie podstawowej przyjęto założenie, że wartości użyteczności uwzględniają już ewentualne obniżki jakości życia spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych. W związku z tym, w analizie podstawowej nie została uwzględniona dodatkowa obniżka jakości życia związana z pojawieniem się działań niepożądanych.



[Redacted text block]

W analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na kształtowanie się wyników analizy ma przyjęcie wartości użyteczności w dwóch scenariuszach:

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

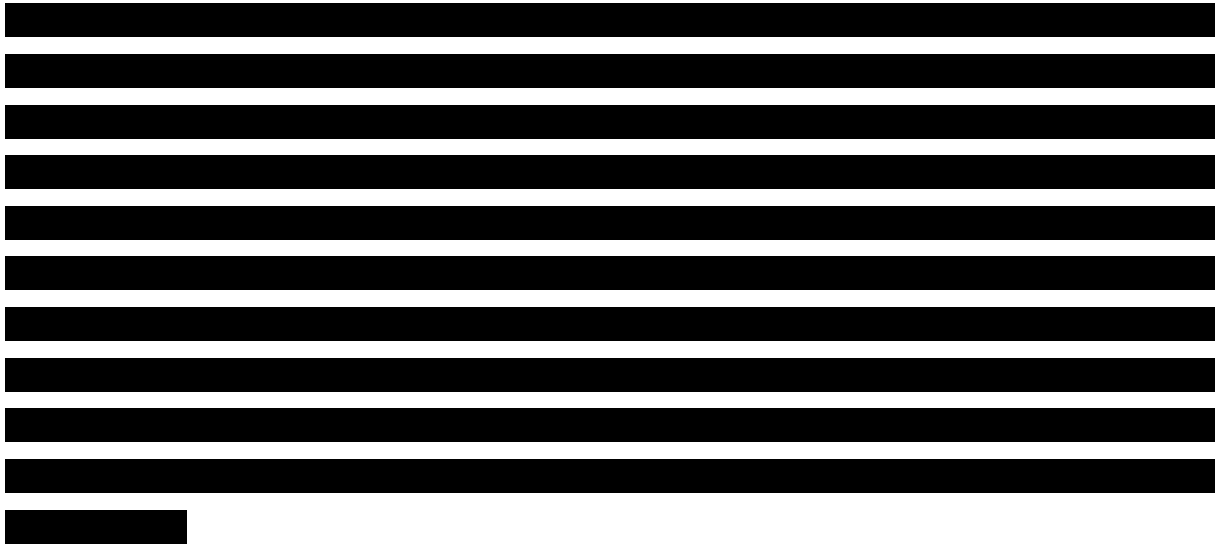


Tabela 4.
Wartości ORR i DCR służące do dostosowania wartości użyteczności przed progresją choroby dla poszczególnych interwencji

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

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Zestaw wartości użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej, jak również wartości testowane w ramach analizy wrażliwości zostały zestawione w poniższej tabeli (Tabela 5). Jak zaprezentowano w poniższej tabeli, wartości użyteczności oszacowane dla chorych stosujących certynib i kryzotyrib były zbliżone, zaś w przypadku chemioterapii z wykorzystaniem pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną były niższe.

Tabela 5.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

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

W poniższej tabeli zestawione zostały oszacowane wartości obniżek użyteczności związanych z wystąpieniem konkretnego działania niepożądanego na podstawie publikacji *Nafees 2008* [27]. W przypadku działań niepożądanych, które nie zostały zawarte w poniższej tabeli, przyjmuje się, że nie spowodowały one obniżki jakości życia u chorych.

Tabela 6.
Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych (działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu występujące u co najmniej 5% chorych)

Działanie niepożądane	Obniżka jakości życia
Neutropenia	-0.09
Biegunka	-0,05
Anemia	-0,07
Zatorowość płucna	-0,05
Nudności	-0,05
Wymioty	-0,05
Duszności	-0,05

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 20-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną krzywą OS w modelu. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 240 miesięcznym cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 240 cyklom, co przekłada się na 20-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie horyzontu czasowego równego 240 miesięcy i przyjęcie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić powyżej opisywany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, badano jaki wpływ na wyniki będzie miało uwzględnienie 10-letniego oraz 15-letniego horyzontu czasowego.

7.5. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty BSC;
- ⊗ koszty leczenia po progresji choroby;
- ⊗ koszty premedykacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zgodnie z uwagami w piśmie OT.4331.19.2018.ET.10 koszt diagnostyki ALK powinien być rozliczany w ramach badań wykonywanych przy kwalifikacji do Programu lekowego. Jednak zgodnie z Zarządzeniem 98/2018/DGL [49], nie istnieje takie świadczenie dla programu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, zatem ostatecznie w analizie nie uwzględniano dodatkowej wyceny diagnostyki ALK. Koszt ten powinien być pokrywany w ramach wyceny ryczałtu diagnostyki programu lekowego, co uwzględniono w rozdziale 8.4.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych dotyczących dawkowania leków pochodzących z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28], *charakterystyk produktów leczniczych* leków:

Zykadia[®] [2], Cisplatin Teva[®] [5], Docetaxel Accord[®] [7], Alvogen[®] [4], Xalkori [3], Carboplatin Accord[®] [6], danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń-czerwiec 2018 roku [11].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [47, 48, 49, 50] oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28], publikacji *Kowalski 2008* [22], *Karnafel 2010* [21] oraz charakterystyk produktów leczniczych. Cenę jednostkową CER uzyskano od Zamawiającego [10].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania leków konieczne było określenie ich dawkowania oraz wyznaczenie cen jednostkowych. Dodatkowo, w analizie podstawowej uwzględniono RDI.

8.1.1. Dawkowanie leków

CERYTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zykadia[®]* [2] określono, że w leczeniu chorych z rozważanej populacji docelowej, certynib podawany jest w dawce 450 mg doustnie raz na dobę w czasie posiłku o tej samej porze każdego dnia. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne. Dawkowanie to jest zgodne z dawkowaniem opisanym we *wnioskowanym programie lekowym* [10].

KRYZOTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori* [3] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kryzotynib podawany jest w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę.

PEMETREKSED

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Alvogen[®]* [4] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, pemetreksed podawany jest w postaci 10-minutowego wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w dawce 500 mg/m² p.c, zarówno w terapii skojarzonej jak i monoterapii (podtrzymaniu). W analizie podstawowej przyjęto, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Analizie klinicznej*, że chorzy stosują 4 cykle terapii skojarzonej, a następnie pemetreksed w

monoterapii jako leczenie podtrzymujące. W analizie wrażliwości przetestowano wariant wydłużenia leczenia skojarzonego do maksymalnie 6 cykli.

CISPLATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cisplatin Teva* [5] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, cisplatyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w dawce 50 do 120 mg/m² lub 15 do 20 mg/m² na dobę przez okres pięciu dni każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Jest to dawkowanie spójne z dawką cisplatyny podawaną w ramach badania klinicznego *ASCEND-4*, tj. chorzy otrzymywali 75 mg/m² cisplatyny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Dlatego też w analizie przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym. Dodatkowo słuszność wyboru takiego dawkowania potwierdza ChPL Pemetrexed Alvogen, w którym wskazano, że pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. A zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc, cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

KARBOPLATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Carboplatin Accord* [6] określono, że zalecana dawka karboplatyny dla dotychczas nie leczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, tj. z klirensiem kreatyniny > 60 ml/min wynosi 400 mg/m² pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylniej trwającej od 15 do 60 min. Alternatywnym sposobem określania dawki jest zastosowanie wzoru Calverta:

$$\text{Dawka (mg)} = \text{docelowa wartość AUC (mg/ml * min)} * (\text{GFR ml/min} + 25),$$

AUC (ang. *area under the curve* – powierzchnia pod krzywą), GFR (ang. *glomerular filtration rate* – wskaźnik filtracji kłębuszkowej)

Jest to dawkowanie spójne z dawką karboplatyny podawaną w ramach badania klinicznego *ASCEND-4*, tj. chorzy otrzymywali dawkę karboplatyny zgodną z AUC 5-6 w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu, przy wskaźniku GFR wynoszącym 75 ml/min. Dlatego też w analizie przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym (przyjęto średnią wartość AUC, tj. 5,5) wynoszące 550 mg w 21. dniowym cyklu leczenia.

DOCETAKSEL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Docetaxel Accord*® [7] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, docetaxel podawany jest w postaci jednogodzinnego wlewu raz na trzy tygodnie w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała.

Poniższa tabela zawiera zestawienie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 7.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Droga podania, długość cyklu	Dawkowanie	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Źródło
certynib	Doustnie, raz na dobę o tej samej porze dnia	450 mg	13 696,88	ChPL <i>Zykadia</i> ® [2]
pemetreksed	10-minutowy wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	500 mg/m ² p.c.	1 297,22	ChPL <i>Alvogen</i> ® [4]
cisplatyna	Wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	75 mg/m ² p.c.	194,58	ChPL <i>Cisplatin Teva</i> [5]
karboplatyna	Dożylnie raz w 21-dniowym cyklu	550 mg	797,17	ChPL <i>Carboplatin Accord</i> [6]
kryzotynib	Doustnie, dwa razy na dobę o tej samej porze dnia	500 mg	15 218,75	ChPL <i>Xalkori</i> [3]
docetaxel	Wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	75 mg/m ² p.c.	194,58	ChPL <i>Docetaxel Accord</i> ® [7]

8.1.2. Ceny leków

CERYTYNIB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

[10]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [46].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 8.).

Tabela 8.
Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie bez RSS (PLN)

Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ na miligram
█	█	█	█	█	█

Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez *Wnioskodawcę* umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka), w ramach której *Wnioskodawca* █

Tabela 9.
Efektywna charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie z RSS (PLN)

Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ na miligram
█	█	█	█	█	█

KRYZOTYNIB

Kryzotynib nie jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu, jest jednak refundowany w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (*Leki dostępne w ramach programu lekowego*). W przypadku wydania decyzji refundacyjnej dla stosowania kryzotynibu w I linii leczenia przyjęto, że byłby wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie (analogicznie jak w II linii leczenia) a jego koszt byłby zgodny z obowiązującą wyceną w ramach Wykazu leków refundowanych [29]. Natomiast rzeczywisty koszt ponoszony przez NFZ oszacowano na podstawie danych refundacyjnych i uwzględniono w analizie w

wariancie z RSS. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib przedstawiona została w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie Obwieszczenia MZ i danych refundacyjnych

Nazwa leku	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ za mg bez RSS	Koszt NFZ za mg z RSS
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	26 018,19	27319,10	21 855,28	1,82	0,68
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	26 018,19	27319,10	27 319,10	1,82	0,68

PEMETREKSED

Pemetreksed jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [29]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym. W niniejszej analizie w wariancie bez RSS przyjęto koszt leku zgodnie z cenami publikowanymi w Obwieszczeniu MZ, natomiast w wariancie z RSS koszt oszacowany na podstawie aktualnych danych refundacyjnych. W opracowaniu przyjęto średni koszt za 1 mg substancji ważony udziałami prezentacji na rynku refundacyjnym.

Tabela 11.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariancie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Pemetreksed, bez RSS	4,36
Pemetreksed, z RSS	0,97

CISPLATYNA

Cisplatyna jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [29]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 12.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę w wariancie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
----------------------------	------------

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Cisplatyna, bez RSS	0,75
Cisplatyna, z RSS	0,51

KARBOPLATYNA

Karboplatyna jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [29]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających karboplatynę przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 13.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających karboplatynę w wariacie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Karboplatyna, bez RSS	0,26
Karboplatyna, z RSS	0,23

DOCETAKSEL

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. W skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 14.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel w wariacie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Docetaksel, bez RSS	2,76
Docetaksel, z RSS	0,75

W poniższej tabeli zestawiony został koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie.

Tabela 15.
Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie podstawowej w wersji bez RSS (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt NFZ (za mg)
CER	■
PEM	4,36
CIS	0,75
KAR	0,26
KRYZ	1,82
DOC	2,76

W analizie wrażliwości testowano również jak na wyniki analizy wpłynie uwzględnienie kosztu poszczególnych technologii medycznych wyznaczonego na podstawie danych refundacyjnych za okres styczeń-czerwiec 2018 r. W poniższej tabeli zestawiony został koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie wrażliwości.

Tabela 16.
Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie podstawowej w wersji z RSS (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt NFZ (za mg)
CER	■
PEM	0,97
CIS	0,51
KAR	0,23
KRYZ	0,68
DOC	0,75

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w cyklu leczenia oraz cyklu przyjętym w modelu (miesiąc). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie w wariancie z RSS (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja	Długość cyklu leczenia (dni)	Dawka (mg) na cykl leczenia	Liczba cykli leczenia w trakcie cyklu w modelu	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Koszt na cykl modelu
██████████	██████	██████████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	████	██████	██████
██████████	██████	██████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	████	██████████	██████████

Tabela 18.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie w wariancie bez RSS (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja	Długość cyklu leczenia (dni)	Dawka (mg) na cykl leczenia	Liczba cykli leczenia w trakcie cyklu w modelu	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Koszt na cykl modelu
██████████	██████	██████████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	████	██████	██████
██████████	██████	██████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████████	████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	████	██████████	██████████

8.2. Koszt podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania leków wynika w znacznej mierze z drogi podania (doustnie, dożylnie) co rzutuje na warunki w jakich odbywa się podanie (hospitalizacja, porada ambulatoryjna).

Koszt podania leków wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 56/2018/DGL* [47] regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. W przypadku cisplatyny, karboplatyny i pemetreksedu, które są podawane dożylnie przyjęto, że podanie leków będzie się odbywało w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (leki podawane dożylnie). W badaniu *ASCEND-4* najpierw podawano pemetreksed, zaś 30 minut później podawana była cisplatyna, dlatego też w ramieniu PEM+CIS/KAR koszt podania uwzględniono jednorazowo (koszt przypisany wyłącznie do pemetreksedu, zaś koszt podania dla cisplatyny/karboplatyny był zerowy). Certynib oraz kryzotynib są natomiast podawane doustnie, stąd nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w związku z ich podaniem. W stosunku do tych

leków został zatem przyjęty zerowy koszt podania. W tabeli poniżej (Tabela 19) przedstawiono zestawienie świadczeń uwzględnionych w analizie, w ramach których rozliczane może być podanie leków.

Tabela 19.
Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt całkowity (PLN)
5.08.05.0000172	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	162,24

W oparciu o koszt całkowity podania oraz częstotliwość podawania w cyklu modelu (Tabela 7) oszacowano średnie koszty podania leków uwzględnionych w analizie. Zostały one zestawione w poniższej tabeli:

Tabela 20.
Koszt podania leków w cyklu przyjętego modelu w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej

Technologia medyczna	Koszt podania (PLN)
████	████
██████████	████
████	████

8.3. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, wynikające zarówno ze stosowanego leczenia jak i związane bezpośrednio z chorobą. Zdarzenia te mają wpływ zarówno na koszty leczenia jak i jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania ASCEND-4. Uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, dla których następnie określono koszt leczenia i wpływ na jakość życia. Zdarzenia niepożądane o nieistotnym wpływie na koszty i jakość życia zostały wykluczone z analizy.

Zdarzenia niepożądane, które zostały uwzględnione w analizie wraz z częstością ich występowania zostały przedstawione w tabeli poniżej:

Tabela 23.

Koszt leczenia działań niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględnione w pierwszym cyklu) w perspektywie wspólnej

Technologia medyczna	Koszt leczenia działań niepożądanych (PLN)
■	■
■	■
■	■

8.4. Koszt monitorowania

Koszty monitorowania przyjęto na podstawie wyceny punktowej z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [49] oraz Katalogu świadczeń wspomagających z zakresu chemioterapii [47]. Zgodnie z *wnioskowanym programem lekowym* [10] chorzy leczeni z wykorzystaniem CER będą mieli wykonywany zbliżony zestaw badań diagnostycznych co chorzy leczeni obecnie z wykorzystaniem kryzotyningu (w II linii leczenia). W związku z tym jako koszt monitorowania dla wnioskowanej interwencji przyjęto wartość punktową taką samą jak w przypadku *diagnostyki w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*. W przypadku KRYZ refundowanego w I linii leczenia również założono, że koszt monitorowania będzie na tym samym poziomie co obecnie dla II linii leczenia. W przypadku chorych stosujących pemetreksed z cisplatyną/karboplatiną, przyjęto koszt monitorowania zgodny ze świadczeniem: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Świadczenie można wykonywać nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, zatem ostatecznie w analizie przyjęto, że ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana średnio co dwa miesiące. Przyjęto dodatkowo, że koszt monitorowania naliczany był łącznie dla obu substancji w schemacie PEM+CIS/KAR, co technicznie równoważne jest z przyjęciem niniejszego kosztu w przypadku pemetreksedu oraz zerowego kosztu monitorowania dla cisplatyny/karboplatyny. Koszty poszczególnych świadczeń zostały zaprezentowane w tabeli poniżej:

Tabela 24.

Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt roczny (PLN)
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00



Tabela 27.
Odsetki chorych stosujących poszczególne leczenie i jego koszt po progresji choroby w wariancie z RSS (PLN)

Leczenie po progresji	Leczenie przed progresją		
	CER	PEM+CIS/KAR	KRYZ
KRYZ	■	■	■
DOC	■	■	■
Brak aktywnego leczenia	■	■	■
Łączny koszt leczenia po progresji (PLN)	■	■	■

Tabela 27.
Odsetki chorych stosujących poszczególne leczenie i jego koszt po progresji choroby w wariancie bez RSS (PLN)

Leczenie po progresji	Leczenie przed progresją		
	CER	PEM+CIS/KAR	KRYZ
KRYZ	■	■	■
DOC	■	■	■
Brak aktywnego leczenia	■	■	■

dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę. W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B12 (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Tabela 27.
Koszty premedykacji PEM w perspektywie NFZ (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Dawka (mg)	Liczba dni stosowania w pierwszym cyklu	Koszt całkowity w pierwszym cyklu leczenia (PLN)	Koszt w kolejnych cyklach leczenia PEM (PLN)

Tabela 27.
Koszty premedykacji PEM w perspektywie wspólnej (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)	Dawka (mg)	Liczba dni stosowania w pierwszym cyklu	Koszt całkowity w pierwszym cyklu leczenia (PLN)	Koszt w kolejnych cyklach leczenia PEM (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	1	1	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kolejna tabela zawiera inkrementalne wartości QALY, kosztu oraz współczynnika kosztów-
użyteczności i ceny progowej przy uwzględnieniu RSS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne.

10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (ang. *life years*, LY), QALY oraz PFS został określony poprzez wyniki generowane dla tych parametrów z użyciem różnych sposobów modelowania krzywych OS i PFS.

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

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 32.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR

[Redacted]						
[Redacted]						

Tabela 33.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. KRYZ

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza wartości skrajnych

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne sposoby wyznaczania krzywych PFS oraz OS, alternatywne źródła danych dla użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia chorych.

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

Tabela 34.

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

Parametr	Zakres zmienności	Źródło danych	Uzasadnienie zakresu zmienności
Wzrost	1,60 – 1,90 m	1,60 m	Wzrost minimalny
		1,90 m	Wzrost maksymalny
Ciężar ciała	50 – 100 kg	50 kg	Waga minimalna
		100 kg	Waga maksymalna
Wiek	65 – 75 lat	65 lat	Wiek minimalny
		75 lat	Wiek maksymalny
Wzrost	1,60 – 1,90 m	1,60 m	Wzrost minimalny
		1,90 m	Wzrost maksymalny
Ciężar ciała	50 – 100 kg	50 kg	Waga minimalna
		100 kg	Waga maksymalna
Wiek	65 – 75 lat	65 lat	Wiek minimalny
		75 lat	Wiek maksymalny
Wzrost	1,60 – 1,90 m	1,60 m	Wzrost minimalny
		1,90 m	Wzrost maksymalny
Ciężar ciała	50 – 100 kg	50 kg	Waga minimalna
		100 kg	Waga maksymalna
Wiek	65 – 75 lat	65 lat	Wiek minimalny
		75 lat	Wiek maksymalny

Tabela 37.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+
-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+
+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+
-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+
+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+
-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+
+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+
-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+
+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 40.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

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

Tabela 43.

Procentowa zmiana kosztu różniącego oraz wyniku zdrowotnego w porównaniu CER vs. KRYZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Stosunek płacenia	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Stosunek płacenia	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Stosunek płacenia	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Stosunek płacenia	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Stosunek płacenia	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

				[REDACTED]
				[REDACTED]

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 45.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR z uwzględnieniem RSS perspektywa płatnika publicznego

Tabela 46.

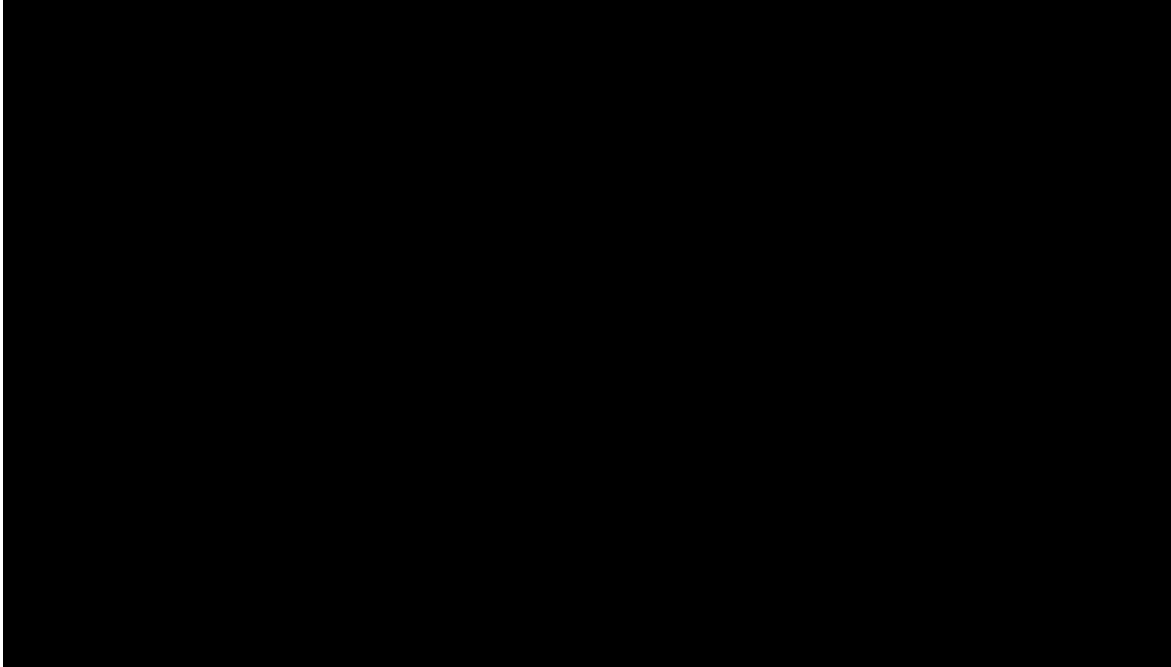
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ z RSS perspektywa płatnika publicznego

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

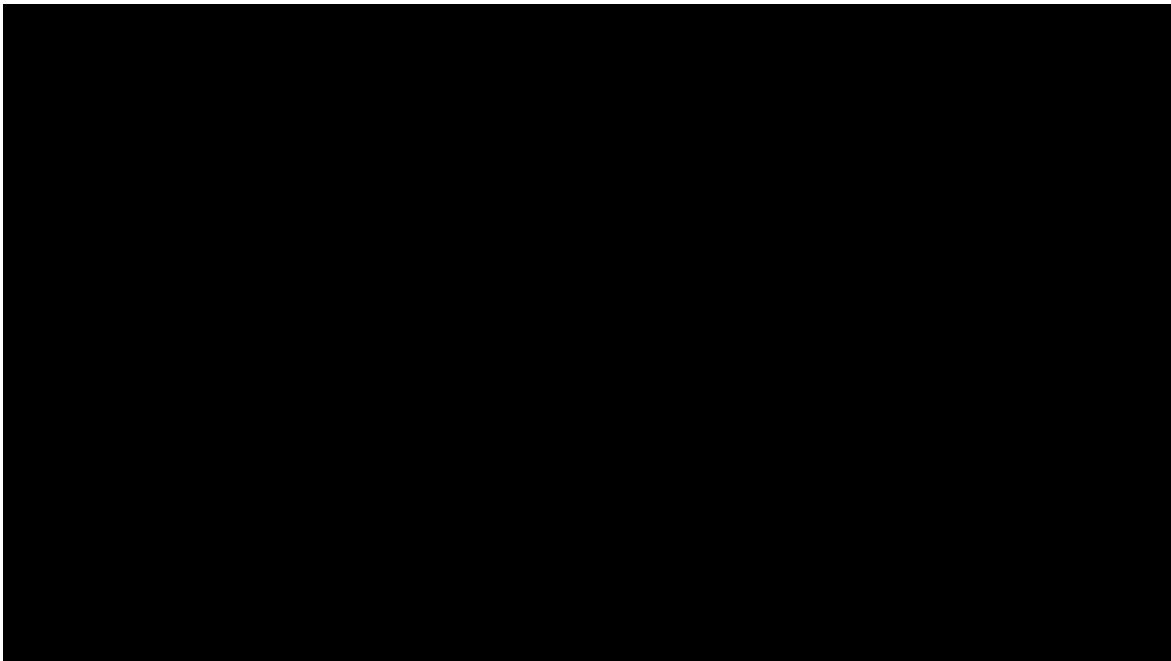
Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 8.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR w perspektywie płatnika publicznego

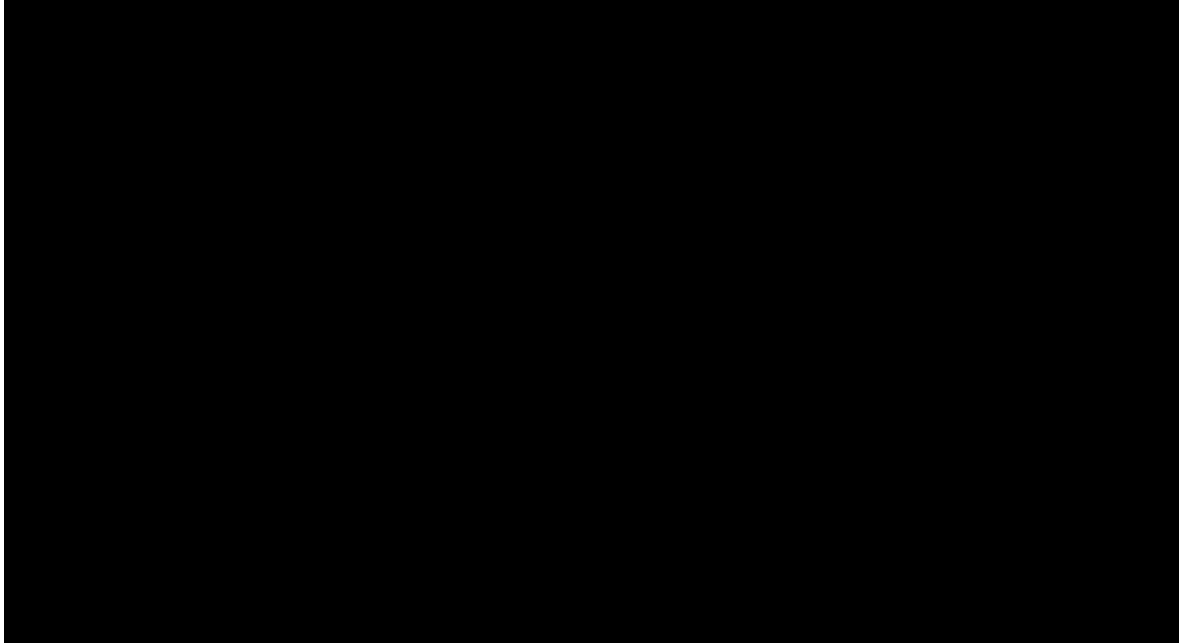


Rysunek 9.

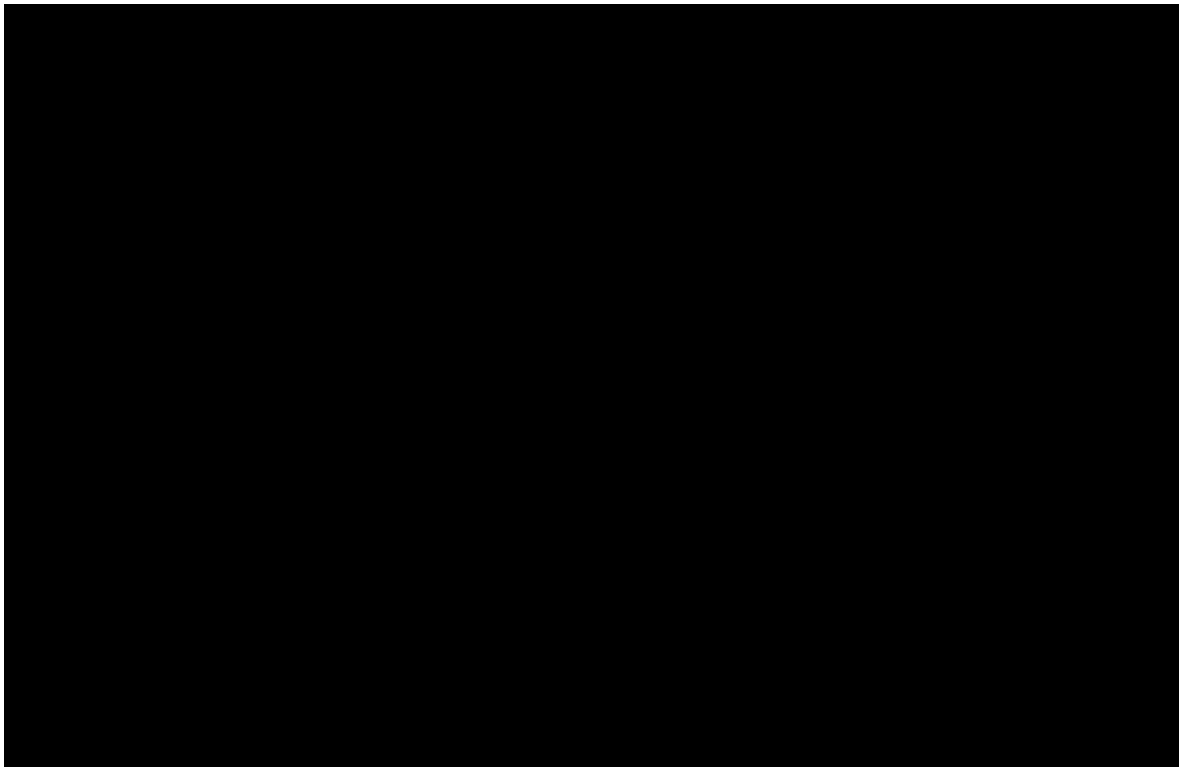
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR



Rysunek 10.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ



Rysunek 11.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. KRYZ



13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych posłużono się dwoma metodami: proporcjonalnego hazardu oraz funkcji parametrycznych. Wykonano również kilka dodatkowych wariantów modelowania, przy założeniu różnych rozkładów (Weibulla i Gompertza) dla funkcji PFS i OS w ramieniu certynibu, które przedstawiono w analizie wrażliwości. Zbadano również jaki wpływ na wyniki modelu miałyby modelowanie w analizie podstawowej krzywych przeżycia za pomocą funkcji parametrycznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że zastosowanie certynibu w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wydłużenie czasu wolnego od progresji chorych oraz czasu przeżycia całkowitego. Chorzy zyskują dodatkowe lata życia skorygowane o jakość.

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu certynibu zamiast komparatorów (PEM+CIS/KAR, KRYZ) [REDAKTED]. Biorąc pod uwagę wyniki analizy należy stwierdzić, że zastosowanie certynibu zamiast komparatorów (PEM+CIS/KAR, KRYZ) jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością [REDAKTED].

Finansowanie certynibu w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu tej jednostki chorobowej. Ponadto, finansowanie certynibu wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem Zykadia[®], finansowanie certynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie nie odnaleziono żadnej publikacji, która opisywałaby wyniki porównania kosztowego certynibu z kryzotynibem lub z pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną w pierwszej linii u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości można uznać za stabilne. [REDACTED]

[REDACTED] W sytuacji takiej, znacznie bardziej miarodajna oraz zasadna wydaje się być ocena względnych różnic w kosztach inkrementalnych oraz inkrementalnych wartościach QALY, co też zostało w niniejszej analizie uczynione.

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej nieleczeni;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	(Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index")	52 769
2	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or macrocellular or squamous or "spindle cell" or "spindle-cell")	561 091
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic)	1 213 877
4	(cancer* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*)	3 079 291
5	#2 AND #3 AND #4	113 046
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.")	54 219
7	#5 OR #6	113 957
8	#1 AND #7	318

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2017r.

Dodatkowo, przeszukano bazę NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tej bazy zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień NICE
1	ALK-positive non-small-cell lung cancer	14

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2017r.

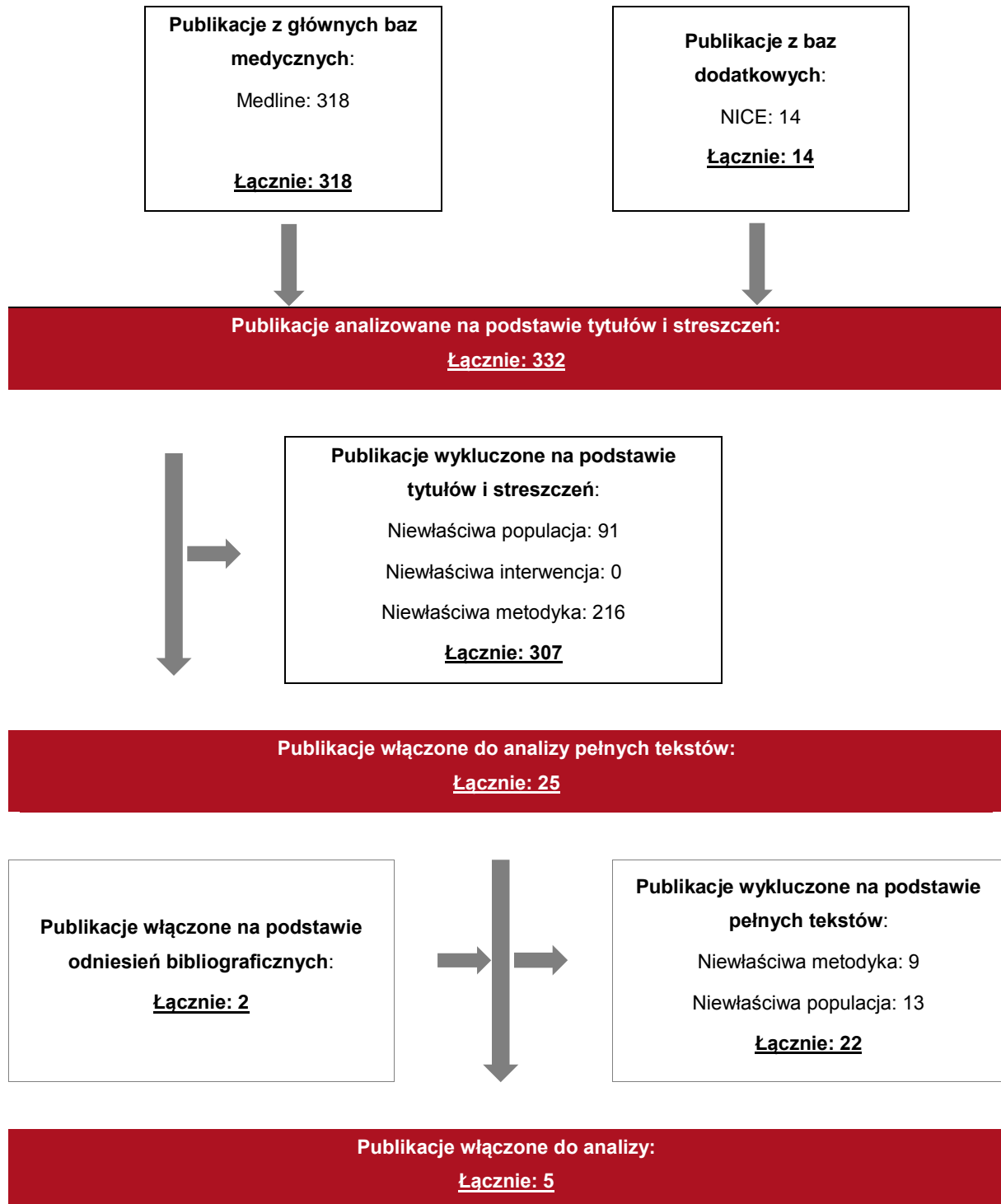
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline oraz bazie dodatkowej (NICE) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [31], przedstawionym poniżej.

Rysunek 12.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 332 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 318 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 14 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 25 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Nafees 2016* [27], *Doyle 2008* [13], *Iyer 2013* [20], *Chouaid 2013* [8] oraz *Felip 2015* [17]. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą metodykę lub populację.

W publikacji *Nafees 2016* określono użyteczność chorych na podstawie badania przeprowadzonego wśród 451 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stopniem zaawansowania III/IV ze Stanów Zjednoczonych, Australii, Francji, Chin, Tajwanu oraz Korei. W publikacji znalazły się wartości użyteczności dla stanów: choroba stabilna, progresja choroby oraz odpowiedź na leczenie. Wyniki uzyskano za pomocą przeprowadzonego wśród chorych kwestionariusza EQ-5D oraz za pomocą skali wizualno-analogowej VAS.

W publikacji *Doyle 2008* analizie społecznej użyteczności poddano 101 mieszkańców Wielkiej Brytanii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium z przerzutami. Dane zebrano za pomocą kwestionariusza EQ-5D i EQ-VAS, dla pacjentów w stanie stabilnym oraz w odpowiedzi na leczenie.

Celem publikacji *Iyer 2013* było określenie uciążliwość objawów i ich wpływu na jakość życia u pacjentów w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuc. Badaniu

poddano 613 chorych z Francji i 600 z Niemiec, z czego 69% wypełniło kwestionariusz EQ-5D wraz z VAS oraz FACT-L, które zostały użyte do analizy jakości życia.

Publikacja *Chouaid 2013* miała na celu pomiar użyteczności stanu zdrowia u pacjentów chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniu wzięły udział 263 osoby z 25 szpitali z Europy, Kanady, Australii i Turcji, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D i EQ-VAS. Do określenia użyteczności uwzględniono stan stabilny oraz stan po progresji, w obu przypadkach podano wartości dla 1, 2 i 3/4 linii leczenia.

Publikacja *Felip 2015* porównuje jakość życia raportowaną przez chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w dwóch grupach chorych, uprzednio nieleczonych: stosujących kryzotynib oraz stosujących chemioterapię. Do określenia użyteczności wykorzystane zostały kwestionariusze EQ-5D i EQ-VAS.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metoda pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Nafees 2016</i>	EQ-5D	odpowiedź na leczenie	0,773	0,095-0,773	451
		stabilna	0,754		
		po progresji	0,095		
		odpowiedź na leczenie	0,77		
<i>Doyle 2008</i>	EQ-5D	stabilna	0,712	0,626-0,712	101
		odpowiedź na leczenie	0,626		
<i>Iyer 2013</i>	EQ-5D	stabilna	0,58	-	837
<i>Chouaid 2013</i>	EQ-5D	stabilna	0,7	0,58-0,7	263
		po progresji	0,580		
<i>Felip 2015</i>	EQ-5D	stabilna (kryzotynib)	0,81	-	172

Autor badania i rok publikacji	Metoda pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		stabilna (chemioterapia)	0,77	-	

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

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

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej nieleczeni;
- ⊗ **interwencja:** Zykadia® (certynib);
- ⊗ **komparatory:** kryzotynib, pemetreksed+cisplatyna;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;

- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 50.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień Medline	Liczba trafień Cochrane
1	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or macrocellular or squamous or "spindle cell" or "spindle-cell")	561 091	17 765
2	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic)	1 213 877	74 545
3	(cancer* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*)	3 079 291	145 576
4	#1 AND #2 AND #3	113 046	8 638
5	(NSCLC or "n.s.c.l.c.")	54 219	4 830
6	#4 OR #5	113 957	8 982
7	(Zykadia OR ceritinib OR "ldk-378" OR "ldk 378" OR ldk378 OR "nvp ldk 378" OR "nvp ldk378" OR "nvp-ldk378" OR "nvp ldk378 nx" OR "nvp-ldk378-nx" OR "nvp ldk 378 nx")	285	37
8	#6 AND #7	236	34
9	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 007 007	88 500
10	#8 AND #9	13	1

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2017r.

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

Tabela 51.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
1	Ceritinib	1	11

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
2	Zykadia	0	2

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2017r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

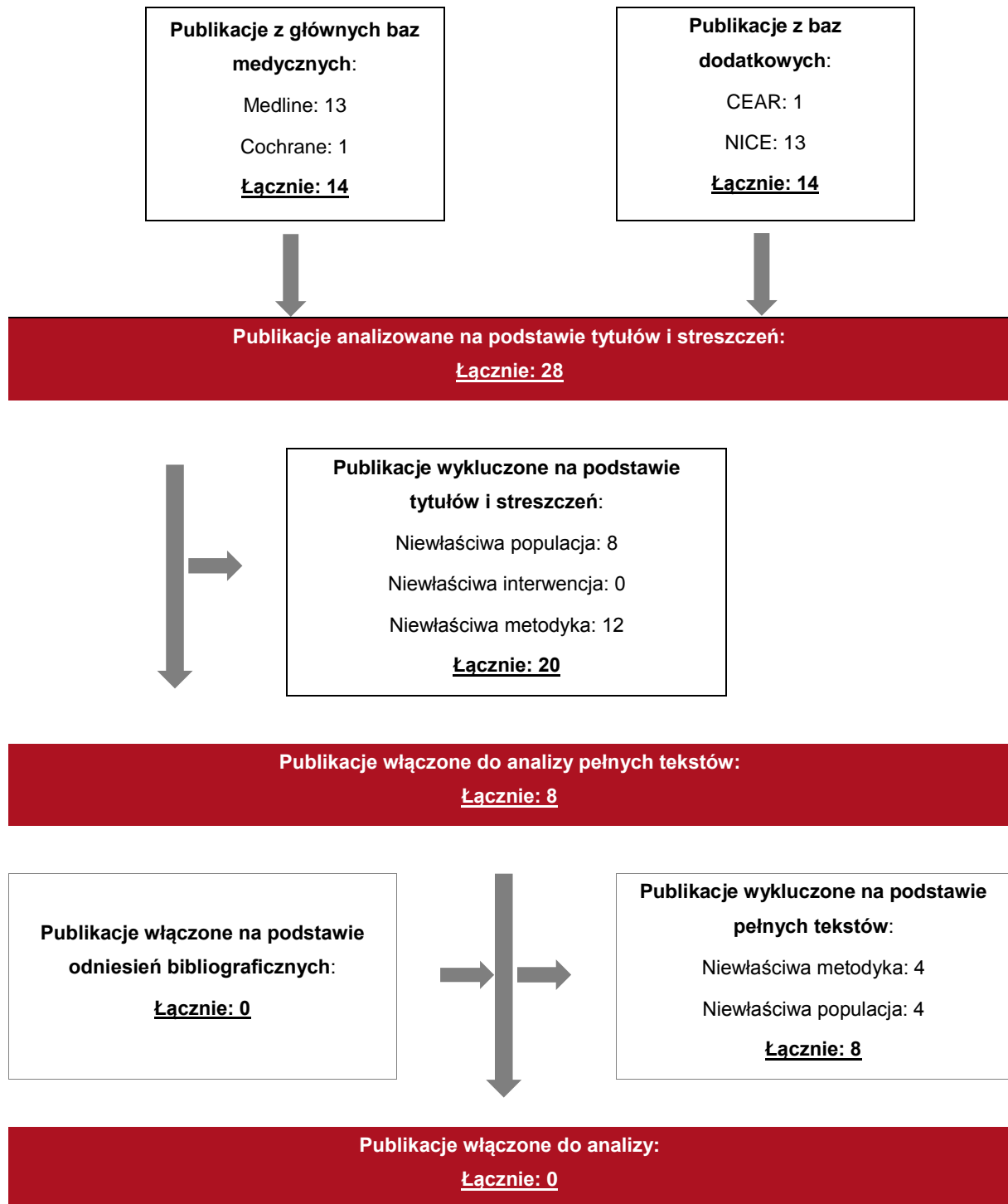
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [31], przedstawionym poniżej.

Rysunek 13.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 28 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 13 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 13 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania certynibu w porównaniu z kryzotynibem i pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Zykadia® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [46]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją certynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Zykadia® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 52.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 7. - rozdział 10
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych	TAK, rozdział 10.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
5.2.	<p>dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p> <p>(w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p>	TAK, rozdział 10.1
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej</p> <p>(w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	TAK, rozdział 10.1
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	TAK, rozdział 10.1
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	n/d
8.1.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p>	n/d
8.2.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p>	n/d
8.3.	<p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>	n/d
9.	<p>Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz</p>	TAK, rozdział 7.3

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	przeprowadzonych kalkulacji	
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11., rozdział 12.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Wartości HR dla PFS i OS w porównaniu PEM+CIS/KAR vs CER oraz KRYZ vs CER przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	22
Tabela 2. Parametry rozkładów PFS oraz wartość kryteriów AIC oraz BIC w ramieniu CER oraz komparatorów	22
Tabela 3. Parametry rozkładów OS oraz wartość kryteriów AIC oraz BIC w ramieniu CER oraz komparatorów	26
Tabela 4. Wartości ORR i DCR służące do dostosowania wartości użyteczności przed progresją choroby dla poszczególnych interwencji	31
Tabela 5. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	31
Tabela 6. Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych (działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu występujące u co najmniej 5% chorych).....	32
Tabela 7. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	37
Tabela 8. Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie bez RSS (PLN).....	38
Tabela 9. Efektywna charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie z RSS (PLN)	38
Tabela 10. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie Obwieszczenia MZ i danych refundacyjnych.....	39
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariacie bez i z RSS.....	39
Tabela 12. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę w wariacie bez i z RSS.....	39

Tabela 13. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających karboplatinę w wariancie bez i z RSS.....	40
Tabela 14. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel w wariancie bez i z RSS.....	40
Tabela 15. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie podstawowej w wersji bez RSS (PLN).....	41
Tabela 16. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie podstawowej w wersji z RSS (PLN).....	41
Tabela 17. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie w wariancie z RSS (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	41
Tabela 18. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie w wariancie bez RSS (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej....	42
Tabela 19. Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.....	43
Tabela 20. Koszt podania leków w cyklu przyjętego modelu w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.....	43
Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie	44
Tabela 22. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględnione w pierwszym cyklu) w perspektywie płatnika publicznego.....	44
Tabela 23. Koszt leczenia działań niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględnione w pierwszym cyklu) w perspektywie wspólnej.....	45
Tabela 24. Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	45
Tabela 25. Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu	46
Tabela 26. Zużycie technologii medycznych w ramach BSC wraz z ich kosztem w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN).....	46

Tabela 27. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	51
Tabela 28. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów w perspektywie płatnika publicznego.....	52
Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów w perspektywie wspólnej.....	53
Tabela 30. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności bez RSS	54
Tabela 31. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności z RSS	55
Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR ...	58
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. KRYZ.....	58
Tabela 34. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	60
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	62
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	64
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	66
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	68

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	71
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	72
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	75
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	76
Tabela 43. Procentowa zmiana kosztu różniącego oraz wyniku zdrowotnego w porównaniu CER vs. KRYZ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	80
Tabela 44. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	82
Tabela 45. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR z uwzględnieniem RSS perspektywa płatnika publicznego ...	84
Tabela 46. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ z RSS perspektywa płatnika publicznego	84
Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	92
Tabela 48. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	92

Tabela 49. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	95
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	97
Tabela 51. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	97
Tabela 52. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	101

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	19
Rysunek 2. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu CER.....	24
Rysunek 3. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu PEM+CIS/KAR.....	24
Rysunek 4. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu kryzotyribu	25
Rysunek 5. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu CER	27
Rysunek 6. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu PEM+CIS/KAR	27
Rysunek 7. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu kryzotyribu	28

Rysunek 8. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR w perspektywie płatnika publicznego	85
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. PEM+CIS/KAR	85
Rysunek 10. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. KRYZ	86
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. KRYZ	86
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	93
Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	99

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (data dostępu: 28.09.2018r.)
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136171/anx_136171_pl.pdf (data dostępu: 28.09.2018r.)
4. Charakterystyka produktu leczniczego Alvogen®, https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160211000000-299_D-20160324000711.pdf (data dostępu: 28.09.2018r.)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Teva® <http://www.teva.pl/Products/ProductDocuments/21.%20Cisplatin%20Teva%20INJ%20%20PIL%202013%2005%2010.pdf> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
6. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Accord® http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (data dostępu: 26.09.2018 r.)
7. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (data dostępu: 28.09.2018 r.)
8. Chouaid Ch., Agulnik J. i in., *Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*, *Journal of Thoracic Oncology*, sierpień 2013.
9. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (data dostępu: 20.11.2017 r.)
10. Dane dostarczone przez Zamawiającego
11. Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do czerwca 2018

12. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corporation. CLDK378A2301 [ASCEND-4]: *A Phase III multi-center, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer–Full Clinical Study Report*. Data cut-off date: June 24, 2016. 2016.
13. Doyle S., Lloyd A. i in., *Health state utility scores in advanced non-small cel lung cancer*, Lung cancer, 23 marca 2008
14. Drummond M., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264.
15. ██████████ i in., Zykadia[®] (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, *Analiza kliniczna*.
16. ██████████., Zykadia[®] (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, *Analiza problemu decyzyjnego*.
17. Felip E., Blackhall F. H. i in., *Impact of crizotinib on patient-reported general health status compared with chemotherapy in patients with no prior systemic treatment for advanced non-squamous ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)*, Journal of Clinical Oncology 33 (May 2015), 8101-8101.
18. Felip E., Orlov S., Park K., i in., *ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicenter phase 2 study of ceritinib in ALKi-naive adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Poster presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, Illinois. May 29- June 2 June 2015.
19. Herbst R.S., Baas P., Kim D., i in., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. Lancet. 2016;387:1540-1550.
20. Iyer S., Taylor-Stokes G., i in., *Symptom burden on quality of life in advanced non-small cel lung cancer in France and Germany*, Lung Cancer, 7 marca 2013
21. Karnafel W., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i ich realizacja w Polsce*, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2010

22. Kowalski D.M., *Leczenie niedokrwistości w raku płuca*, Warsztaty Pneumonologiczne pod patronatem "Pneumonologii i Alergologii Polskiej", Via Medica, str. B20
23. Krawczyk P., Chorostowska-Wynimko J. i in., *Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie*, NOWOTWORY Journal of Oncology 2014, volume 64, number 4, 336–342
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals, 2008.
25. NICE 2016, Single technology appraisal: Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID840]: Committee Papers. October 2016.
26. NICE 2017, Technology appraisal guidance [TA406]: Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced nonsmall-cell lung cancer, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406/resources/crizotinib-for-untreated-anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-82604546118853>. Accessed April 5, 2017.
27. Nafees B., Lloyd A. i in., *Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study Beenish*, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 17 stycznia 2016
28. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.
30. Orlewska E., *Podstawy farmakoekonomiki*, Warszawa 1999, str. 180-192.
31. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu: 20.10.2017r.)
32. Raport Waga i nadwaga Polaków, ankieta z udziałem ankierów, wywiady bezpośrednie, wrzesień 2006.

33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych.
34. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie *minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 8.10.2017 r.)
35. Shaw A., T. Kim D.-W., Mehra R. i in., *Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer*, New England Journal of Medicine. 370 (13) (pp 1189-1197), 2014.
36. Smit E.F., Burgers S.A., Biesma B., i in., *Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(12):2038-2045.
37. Solomon B., Mok T., Kim D. i in., *First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer*, The New England journal of medicine. 2014;371(23):2167-2177.
38. Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za 2014 rok, <http://hospicjum-czestochowa.pl/wp-content/uploads/2014/06/20130704090254.pdf> (data dostępu: 2.10.2017r.)
39. Strona internetowa <http://www.pssru.ac.uk/project-pages/unit-costs/2015/> (data dostępu: 06.09.2018)
40. Strona internetowa <https://www.nbp.pl/kursy/kursya.html> (data dostępu: 06.09.2018 r.)
41. Strona internetowa MFW, "World Economic Outlook Database" (data dostępu: 2.10.2017 r.)
42. Strona internetowa <http://www.sand.pl/index.php/akty-prawa-wewnetrznego/130-cennik-uslug?showall=1> (data dostępu: 25.10.2017 r.)
43. Strona internetowa <http://oncogene.pl/badania/alk-badanie-rearanzacji-genu-ehl4-alk/> (data dostępu: 25.10.2017 r.)
44. Strona internetowa <http://www.co.bydgoszcz.pl/wp-content/uploads/2016/12/Cennik-Zakladu-Genetyki3.pdf> (data dostępu: 25.10.2017 r.)

-
45. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 46. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 47. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia wraz z późn. zm.
 48. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późn. zm.
 49. Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
 50. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
-