



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

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.4331.18.2018.PK.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

Indeks skrótów	6
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	15
6. Technika analityczna.....	16
7. Modelowanie.....	17
7.1. Struktura modelu.....	17
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	19
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	29
7.4. Horyzont czasowy w modelu	31
7.5. Dyskontowanie.....	33
8. Analiza kosztów.....	33
8.1. Koszt leków.....	34
8.1.1. Dawkowanie leków.....	34
8.1.2. Ceny leków	35

8.2. Koszt podania leków	38
8.3. Koszt leczenia działań niepożądanych	39
8.4. Koszt monitorowania	41
8.5. Koszty BSC	42
8.6. Koszty opieki terminalnej	43
8.7. Koszt premedykacji	43
9. Założenia i dane wejściowe	45
10. Wyniki analizy	46
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	46
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	51
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	54
11.1. Analiza wartości skrajnych	54
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	77
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	78
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	79
13. Walidacja modelu	82
13.1. Walidacja wewnętrzna	82
13.2. Walidacja konwergencji	83
13.3. Walidacja zewnętrzna	83
14. Ograniczenia i założenia	84
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	85

16. Dyskusja.....	86
17. Załączniki	88
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	88
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	88
17.1.2. Strategia wyszukiwania	88
17.1.3. Selekcja badań.....	90
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	91
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	92
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	97
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	98
17.2.2. Strategia wyszukiwania	98
17.2.3. Selekcja badań.....	100
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	101
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	101
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	103
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	103
18. Spis tabel	106
Spis rysunków.....	110

19. Bibliografia.....	112
------------------------------	------------

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> – najlepsza opieka wspomagająca
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	cerytynib
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DOC	docetaksel
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GEM	gemcytabina
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LY	ang. <i>life-years</i> - lata życia
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i>
p.c.	powierzchnia ciała
PEM	pemetreksed

Skrót	Rozwinięcie
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
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - Australijska agencja HTA
SZP	leczenie szpitalne
PPS	ang. <i>post progression survival</i> – przeżycie po progresji choroby
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do progresji choroby
WIN	winorelbina

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

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

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy komparatorów takich jak docetaksel (DOC) czy pemetreksed (PEM) nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 2,9 miesiąca w przypadku PEM oraz 1,5 miesiąca w przypadku DOC. Stosowanie certynibu ma na celu wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w *Programie lekowym (Program lekowy: certynib w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę, komparatory zdefiniowane w *Analizie problemu decyzyjnego* oraz zapisy *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, certynib powinien zostać porównany z co najmniej jednym komparatorem z grupy chemioterapeutyków, do których należy gemcytabina (GEM), winorelbina (WIN), docetaksel (DOC) oraz pemetreksed (PEM). Zgodnie z przeglądem systematycznym przeprowadzonym w *Analizie klinicznej* możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej wyłącznie względem docetakselu i pemetreksedu. W przypadku pozostałych komparatorów nie udało się odnaleźć żadnych publikacji, które umożliwiłyby przeprowadzenie ich porównania z certynibem.

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

Do oceny opłacalności stosowania CER względem powyższych komparatorów (DOC i PEM) 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-5* oraz dodatkowo na podstawie badania *Ou 2014* (badanie dla chemioterapii spoza przeglądu systematycznego dla certynibu).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych adaptowano do warunków polskich dostarczony przez Wnioskodawcę model Markowa. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z oszacowania efektów zdrowotnych opracowanych w *Analizie klinicznej* oraz z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

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 5 lat (60 miesięcy).

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka), w ramach której Wnioskodawca [REDACTED]. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowany RSS. Dodatkowo w wariancie 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 wariancie bez RSS ceny pozostałych leków są zgodne w cenami publikowanymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

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. DOC

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]

[Redacted text block]

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

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Certynib jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po wcześniejszym leczeniu kryzotyribem. Zastosowanie leku związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i wydłużenie czasu wolnego od progresji chorych oraz czasu przeżycia całkowitego. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie certynibu zamiast komparatorów określonych jako DOC i PEM

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Zykadia® oraz brak alternatywnej skutecznej terapii, finansowanie certynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie certynibu u pacjentów chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotyribem 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.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczeni kryzotyribem.

Interwencja:

- ⊕ certynib (CER).

Komparatory:

- ⊕ docetaksel (DOC);
- ⊕ pemetreksed (PEM).

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 dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotyribem [27] oraz dodatkowo na wynikach zawartych w publikacji *Ou 2014*, które nie zostało odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [27, 28].

2. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu, który uwzględniał możliwość porównania bezpośredniego dla CER i komparatorów (DOC oraz PEM). Model adoptowano 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* [27], badaniu *Ou 2014* [38] 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* [42], 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 [53])
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [42].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [42], 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 60-miesięczny horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (po tym okresie w ramieniu certynibu przeżycie wynosi XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności certynibu w porównaniu z komparatorami możliwa była jedynie w przypadku docetakselu i pemetreksedu (łącznie oraz oddzielnie dla DOC i PEM w przypadku części punktów końcowych) na podstawie badania *ASCEND-5* (patrz: *Analiza kliniczna* [28]). Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania.

Spośród powyższych, jakość życia, czas przeżycia wolnego od progresji, odpowiedź na leczenie oraz częstość zastosowania pierwszej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania okazały się punktami różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z komparatorami możliwa była jedynie w przypadku docetakselu i pemetreksedu (łącznie oraz oddzielnie dla DOC i PEM w przypadku części punktów końcowych) na podstawie badania *ASCEND-5*. Wykazała ona

istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorami jedynie w zakresie niektórych zdarzeń niepożądanych. Biegunka, nudności oraz wymioty w dowolnym stopniu nasilenia a także nudności i wymioty w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej certynibem w porównaniu do grupy leczonej docetaksem i pemetreksedem. Autorzy *Analizy klinicznej* podkreślili jednak, iż są to zdarzenia niepożądane, które łatwo poddają się leczeniu. Na tej podstawie założono, że certynib, docetaksel oraz pemetreksed mają w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowym raka płuca, wcześniej leczonym kryzotyribem porównywalny profil bezpieczeństwa.

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* [42, 54].

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*).

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

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 (DOC oraz PEM) posłużono się ekonomicznym modelem deterministycznym dostarczonym przez *Wnioskodawcę* i dostosowanym do polskiej praktyki klinicznej. Model został wykonany w programie MS Excel 2016.

7.1. Struktura modelu

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 60 cyklom, z których każdy trwa jeden miesiąc. Przyjęto więc czas modelowania równy 60 cyklom, co przekłada się na 60-miesięczny horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni³). W ramieniu CER przeżycie po tym okresie wyniosło 10%, zaś w ramieniu DOC oraz w ramieniu PEM 1%. Potwierdzają to dane zawarte w *Analizie problemu decyzyjnego* [28], zgodnie z którymi rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Wskazuje się, iż odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych [REDACTED] W IV stopniu zaawansowania mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

W modelu uwzględniono trzy stany:

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

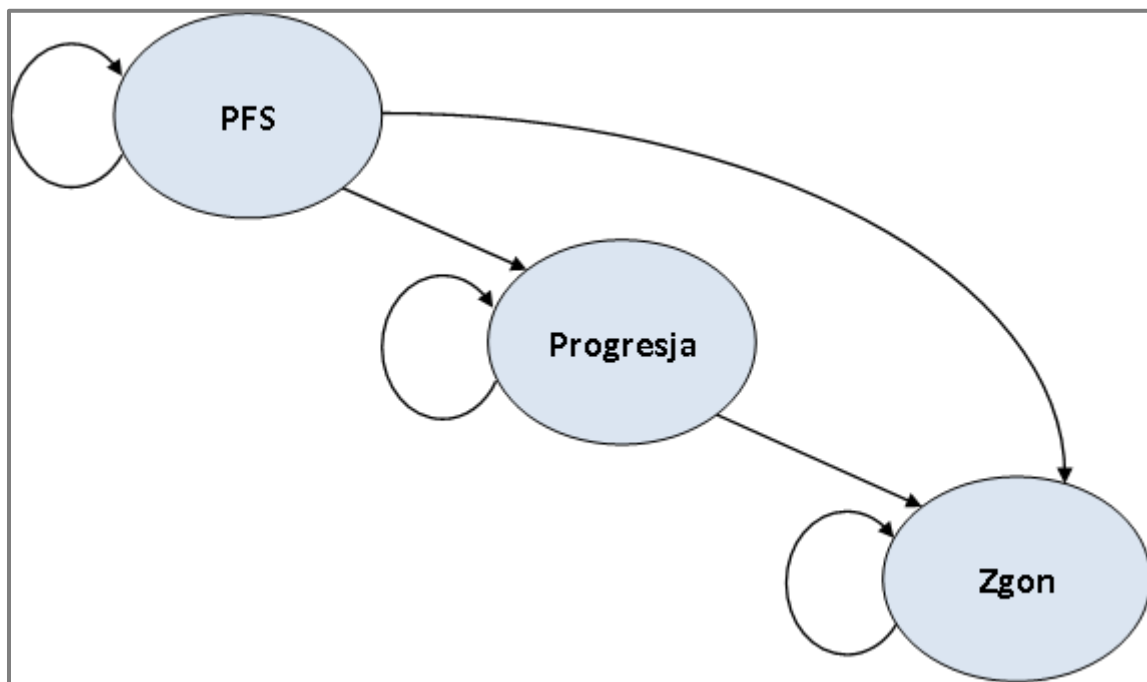
Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych, w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi*

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

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.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których 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

PFS

Prawdopodobieństwo pozostania chorego (otrzymującego leczenie zarówno przy pomocy certynibu jak i pemetreksedu i docetakselu) w stanie PFS zostało obliczone na podstawie danych jednostkowych pochodzących z badania ASCEND-5 (*data on file*). Do posiadanych danych dopasowane zostały parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa. Użycie funkcji parametrycznej wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych empirycznych wykorzystując Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (BIC od *ang. Bayesian Information Criterion*). Testowano dopasowanie następujących rozkładów: wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego, logarytmiczno-logistycznego i Gompertza. Za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano ekstrapolacji krzywej PFS na horyzont uwzględniony w niniejszej analizie. W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (BIC), dane wzorem:

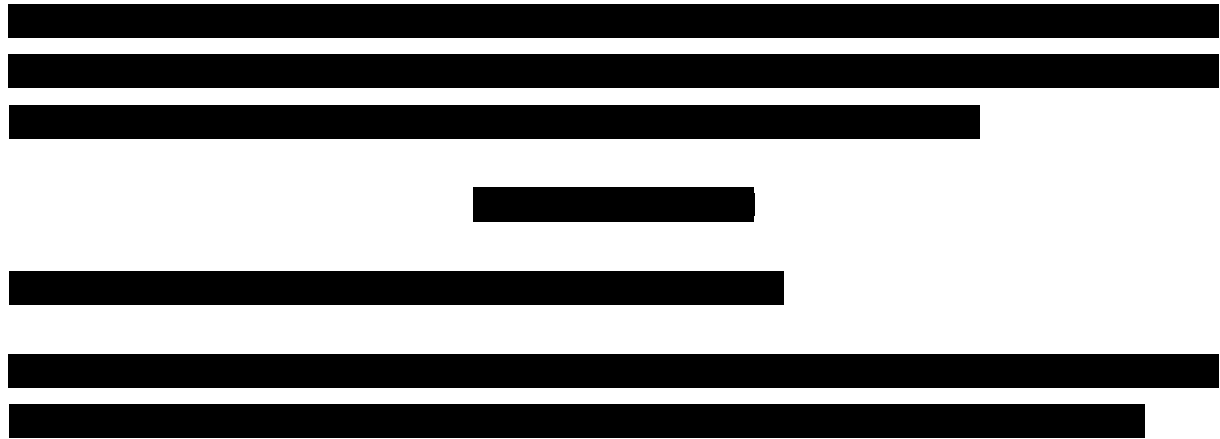
$$BIC = -2 \cdot \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + \text{liczba parametrów modelu} \cdot \ln(\text{liczebność próby}).$$

Ponieważ krzywe PFS są dojrzałe to wykonane dopasowania mają w rzeczywistości na celu wygładzenie danych KM, nie natomiast ich ekstrapolację. Należy podkreślić, że w związku z tym niepewność związana z dopasowaniem krzywych do danych empirycznych jest niewielka.

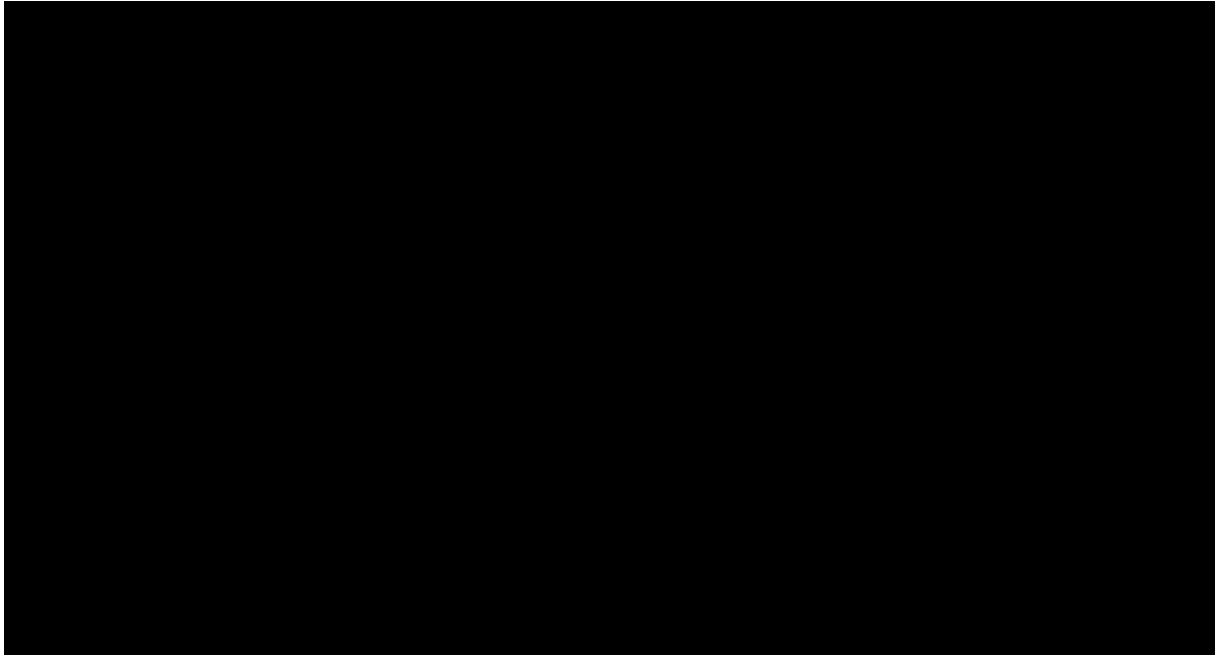
Certynib

Oszacowania parametrów oraz wartości BIC w ramieniu CER przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1.
Parametry rozkładów PFS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla CER



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



Docetaksel

Oszacowania parametrów oraz wartości BIC w ramieniu DOC przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2.
Parametry rozkładów PFS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla DOC

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

[REDACTED]

[REDACTED]

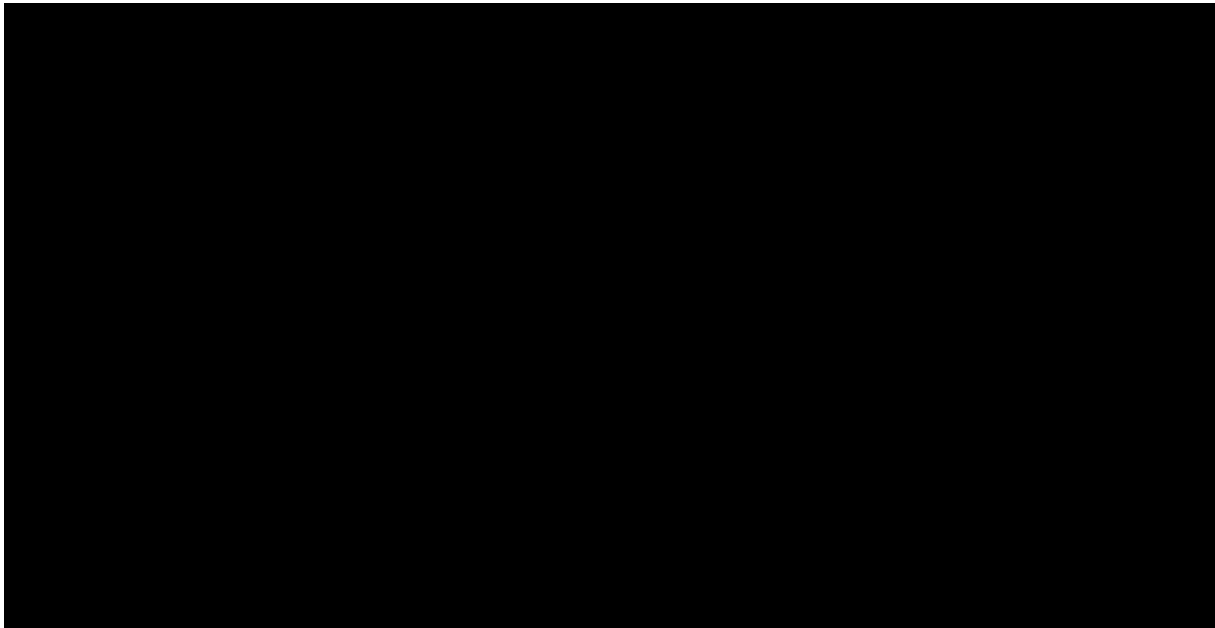
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do danych empirycznych w ramieniu DOC.

Rysunek 3.
Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu DOC



Pemetreksed

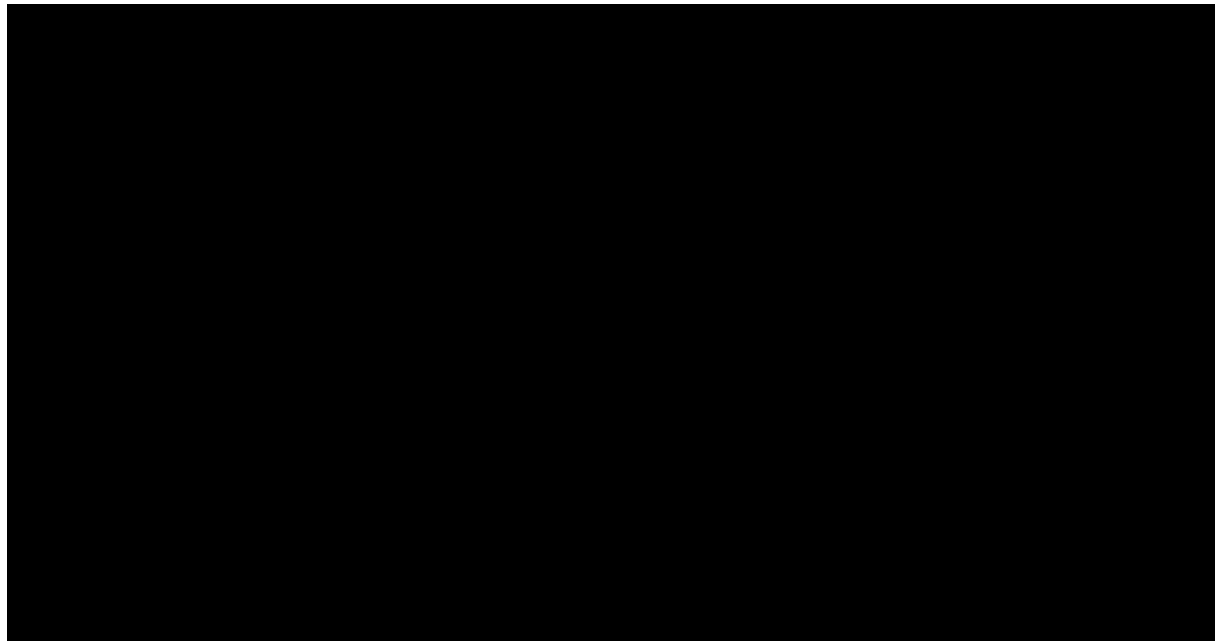
Oszacowania parametrów oraz wartości BIC w ramieniu PEM przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3.
Parametry rozkładów PFS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla PEM

[Redacted text block]

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do danych empirycznych w ramieniu PEM.


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



PROG

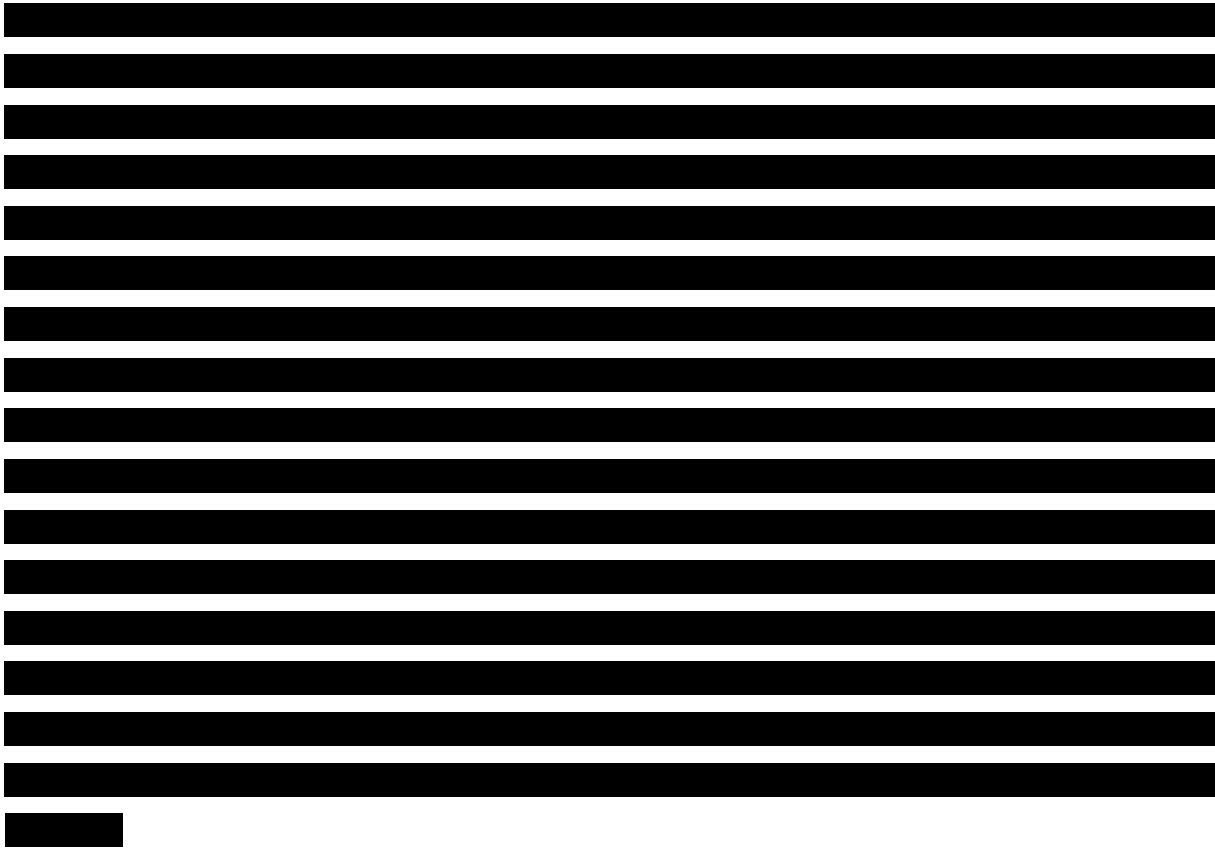
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PROG równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo zgonu chorego w tym stanie.

ZGON

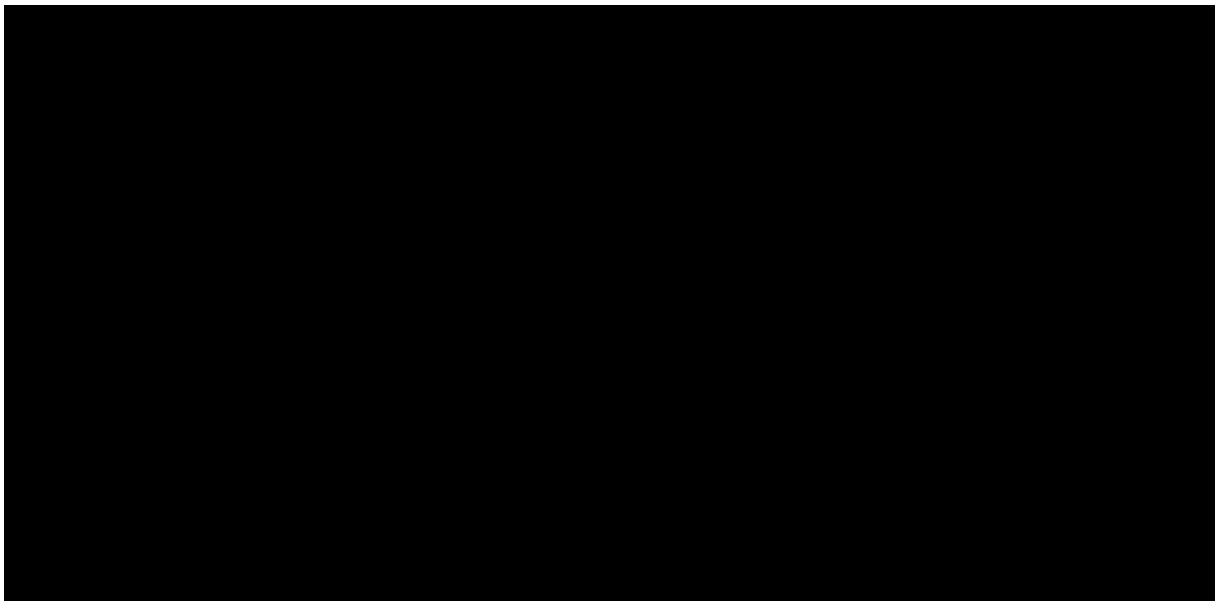
Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością, a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). 

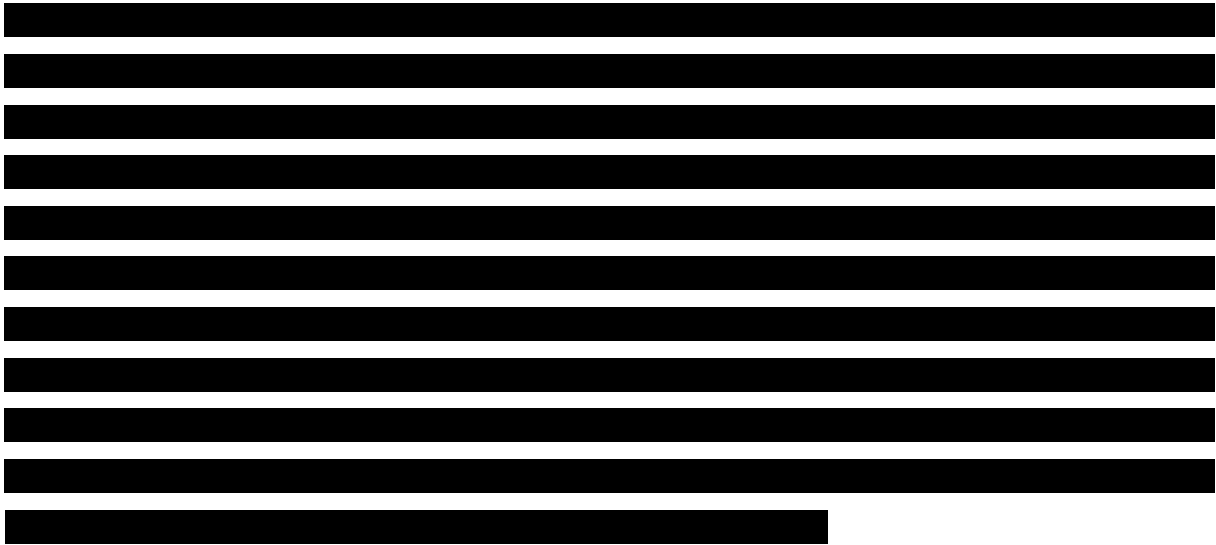


[Redacted content]

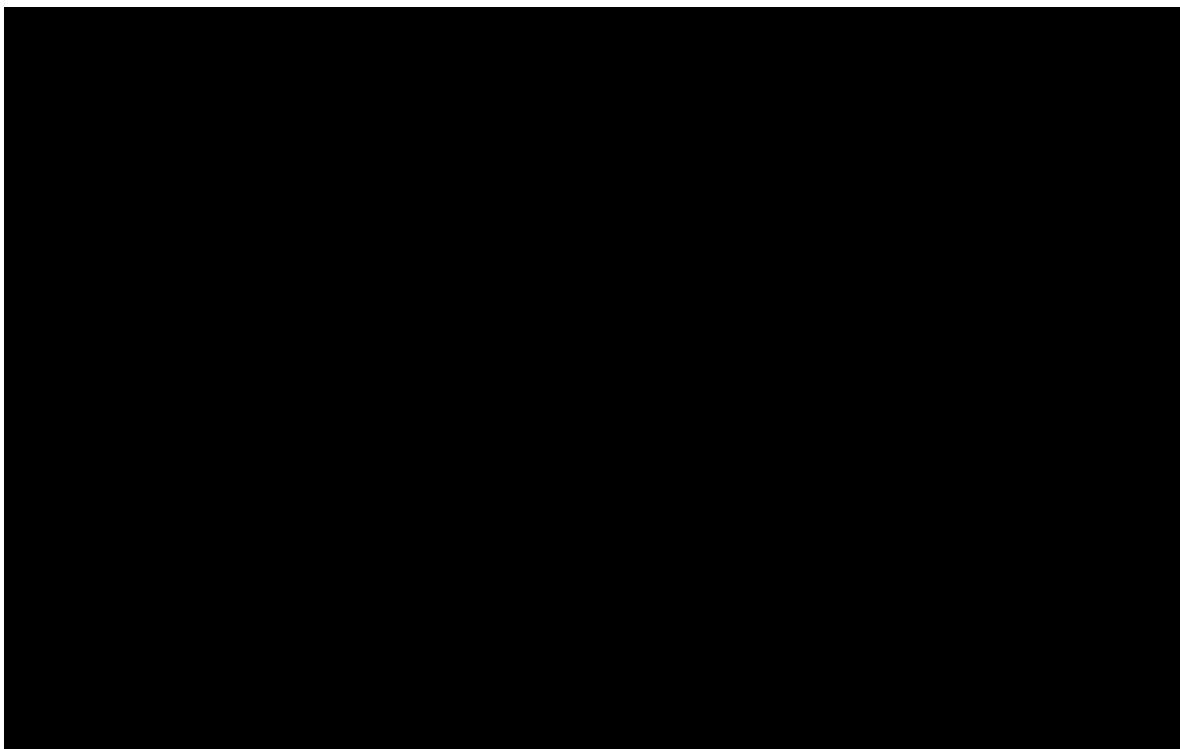


Rysunek 5.
Korzystny wpływ dłuższego czasu do progresji choroby na czas przeżycia po
progresji choroby został zilustrowany na poniższym wykresie.





Rysunek 6.
Zależność pomiędzy czasem do progresji choroby, a całkowitym czasem przeżycia chorych



Opisane powyżej zależności wyraźnie wskazują na powiązanie PFS z OS w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Udowodniona przewaga CER względem chemioterapii w zakresie PFS powinna przełożyć się na dłuższy OS wygenerowany dla CER. W badaniu klinicznym, z przyczyn etycznych (standardowa konstrukcja badań) zezwalano chorym na zmianę terapii w momencie progresji (przy czym PFS chorych na chemioterapii okazał się wyjątkowo krótki).

Należy uznać, że jest to jedyna przyczyna, dla której wynik OS dla chorych z ramienia chemioterapii okazał się tak korzystny (w rzeczywistości obserwowana jest skuteczność CER). W tej sytuacji wykorzystanie danych OS z alternatywnego źródła danych jest uprawnione i choć nie jest pozbawione ograniczeń, można je uznać za najlepsze rozwiązanie (best available evidence).

Użycie funkcji parametrycznych wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tych funkcji. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych empirycznych wykorzystując Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz (BIC od *ang. Bayesian Information Criterion*). Testowano dopasowanie następujących rozkładów: wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego, logarytmiczno-logistycznego oraz Gomperta. Za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano ekstrapolacji krzywej OS na horyzont uwzględniony w niniejszej analizie.

W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz (BIC), dane wzorem:

$$BIC = -2 \cdot \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + \text{liczba parametrów modelu} \cdot \ln(\text{liczebność próby}).$$

Certynib

Oszacowania parametrów oraz wartości BIC przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4.
Parametry rozkładów OS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartz dla CER

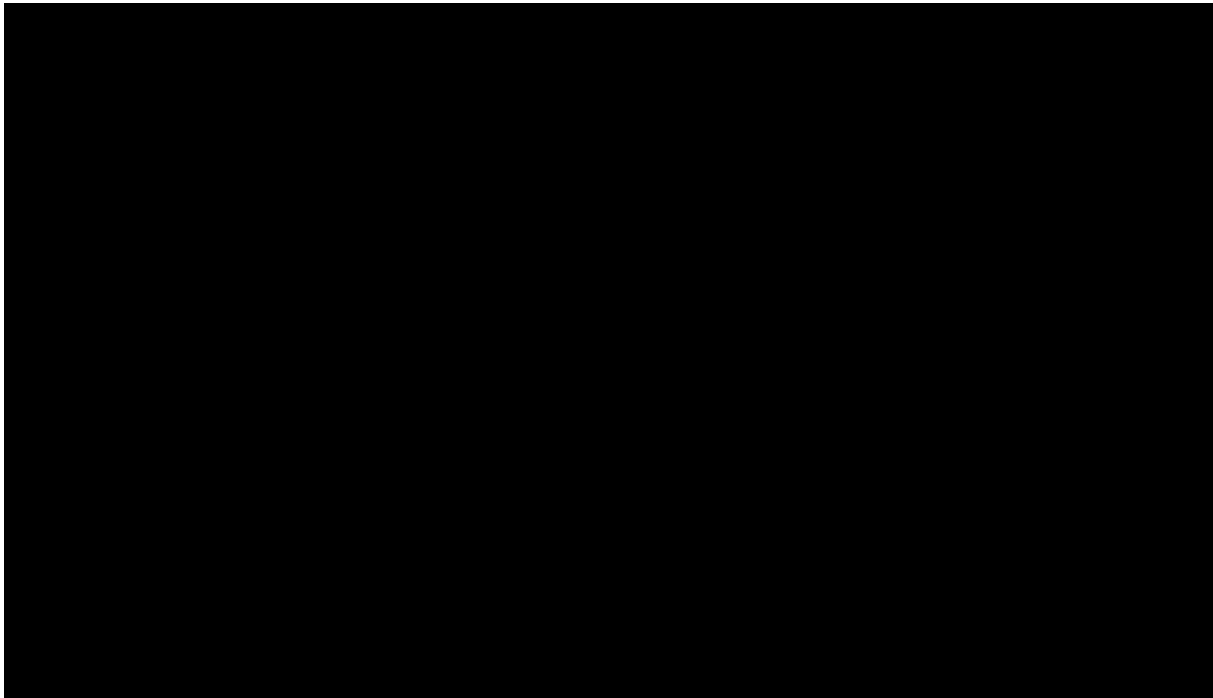
Na podstawie kryterium BIC oceniono, że najlepszym dopasowaniem charakteryzuje się rozkład wykładniczy (wartość BIC jest najmniejsza). Dopasowana dla OS funkcja parametryczna to funkcja wykładnicza. Wyraża się następującym wzorem:

$$OS = \exp(-0,038 \cdot t)$$

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia całkowitego do danych empirycznych.

Rysunek 7.

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



Docetaksel (równoważnie dla pemetreksedu)

Oszacowania parametrów oraz wartości BIC przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5.

Parametry rozkładów OS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartz dla DOC oraz PEM

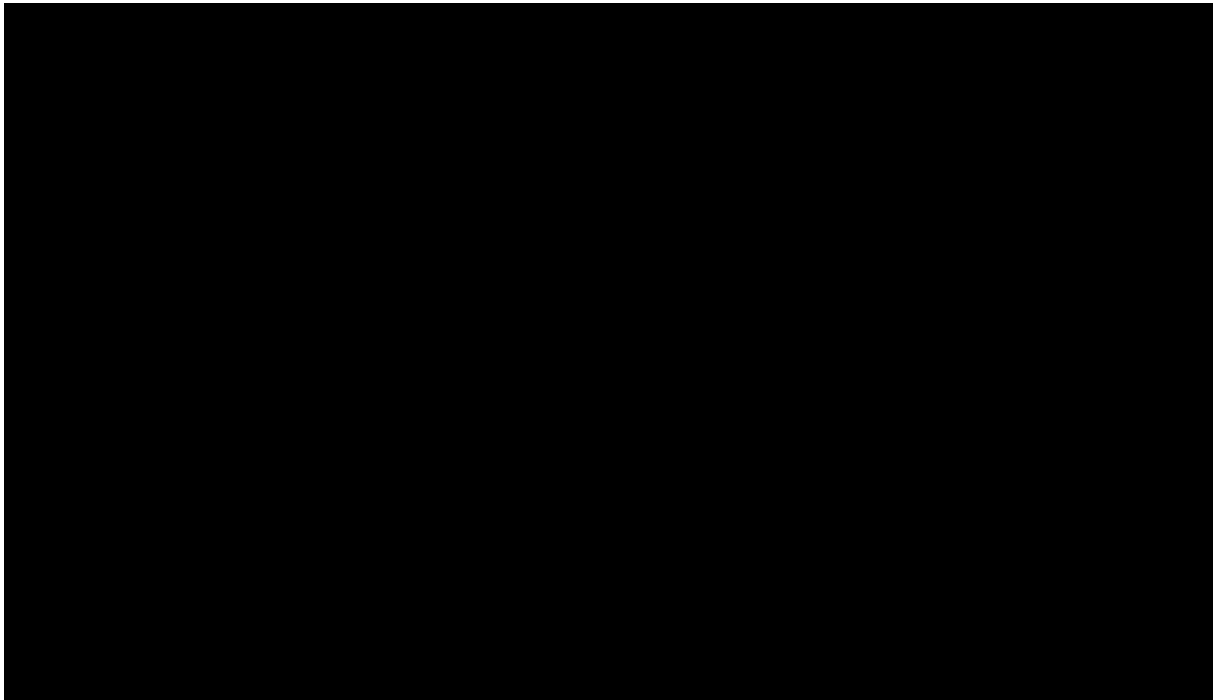
[Redacted text block]



Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia całkowitego do danych empirycznych.

Rysunek 8.

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



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) [32]. 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 14 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Labbe 2017* [30], *Huang 2016* [19], *Hurry 2016* [21], *Nafees 2016* [34], *TA395* [44], *TA374* [50], *Schuette 2012* [43], *Doyle 2008* [15], *Grutters 2010* [17], *Iyer 2013* [23], *Chouaid 2013* [9], *Jang 2012* [24], *Hirsh 2013* [18], *Nafees 2008* [34]. Nie wszystkie z wymienionych publikacji zawierały wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu, dlatego też nie zostały one uwzględnione ani w analizie podstawowej ani w analizie wrażliwości.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Zestaw wartości użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej, jak również zestawy testowane w ramach analizy wrażliwości zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 49.

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

Stan zdrowia	Wariant podstawowy: Data on file z badania ASCEND-5	Nafees 2008	Chouaid 2013	Chouaid 2013a	Nafees 2016
Choroba stabilna	■	0,653	0,620	0,620	0,754
Odpowiedź na leczenie	■	0,673	0,620	0,639	0,773
Progresja	■	0,473	0460	0460	0,095

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 60-miesięcznego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną krzywą OS w modelu. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 60 miesięcznym cykлом. Przyjęto więc czas modelowania równy 60 cyklom, co przekłada się na 5-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie horyzontu czasowego równego 60 miesięcy i przyjęcie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Dodatkowo, w analizie weryfikacyjnej dla certynibu, NICE ocenił, że przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego jest okresem zbyt długim, co w sposób pośredni potwierdza przyjęcie horyzontu o długości 5 lat.

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych znaczących wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym

horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego).

W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii.

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej na rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [16, 37].

Konkludując nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego o długości równej temu z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieuwjęte w badaniach, a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej) to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (dłuższy okres odpowiedzi a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym pomimo progresji choroby jest np. wydłużone przeżycie.

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnym, 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.

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;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty BSC;

- ⊕ koszty premedykacji PEM.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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* [35], *charakterystyk produktów leczniczych leków: Zykadia[®]* [3], *Docetaxel Accord[®]* [4], *Alvogen[®]*[5], danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń-czerwiec 2018 roku [13].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Informatora o umowach* [22], odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [57, 58, 55, 56] oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [35], publikacji *Kowalski 2008* [29], *Karnafel 2010* [26] oraz *charakterystyk produktów leczniczych* [5, 7]. Cenę jednostkową CER uzyskano od Zamawiającego [12].

8.1. Koszt leków

8.1.1. Dawkowanie leków

CERYTYNIB

Do obliczenia kosztu stosowania cerytynibu konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zykadia[®]* [3] określono, że w leczeniu chorych z rozważanej populacji docelowej, cerytynib 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* [12].

DOCETAKSEL

Do obliczenia kosztu stosowania docetakselu konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Docetaxel Accord[®]* [4] 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 raz na trzy tygodnie.

PEMETREKSED

Do obliczenia kosztu stosowania pemetreksedu konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Alvogen*® [5] 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.

Poniższa tabela zawiera zestawienie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 6.
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 Zykadia® [3]
Docetaksel	Jednogodzinny wlew raz na trzy tygodnie	75 mg/m ² pc	194,58	Chpl Docetaxel Accord® [4]
Pemetreksed	10-minutowy wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	500 mg/m ² pc	1 297,22	Chpl Alvogen® [5]

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 17.3.

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową

cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [54].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (**Tabela 7.**)

Tabela 7.
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 8.
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
█	█	█	█	█	█

DOCETAKSEL

Docetaksel jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [35]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel w wariantach bez i z RSS

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

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

PEMETREKSED

Pemetreksed jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [36]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym. W niniejszej analizie w wariantcie bez RSS przyjęto koszt leku zgodnie z cenami publikowanymi w Obwieszczeniu MZ, natomiast w wariantcie 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 10.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariantcie bez i z RSS

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

Na podstawie kosztu poszczególnych leków oraz ich udziałów w rynku oszacowano przeciętny koszt za 1 mg substancji. Został on zestawiony w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt NFZ (za mg)
██████████	██
██████████	██
Docetaksel (bez RSS)	2,76
Docetaksel (z RSS)	0,75
Pemetreksed (bez RSS)	4,36

Substancja czynna	Średni koszt NFZ (za mg)
Pemetreksed (z RSS)	0,97

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 12.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (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) oraz warunków w jakich odbywa się podanie (hospitalizacja, porada ambulatoryjna).

Koszt podania leków wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 56/2018/DGL* [55] regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. W przypadku docetakselu i pemetreksedu, które są podawane dożylnie przyjęto, że podanie leków będzie się odbywało w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (leki podawane dożylnie). Cerytynib jest natomiast podawany doustnie w

związku z czym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w związku z jego podaniem. W stosunku do tego leku został zatem przyjęty zerowy koszt podania. W tabeli poniżej (Tabela 13) przedstawiono zestawienie świadczeń uwzględnionych w analizie, w ramach których rozliczane może być podanie leków.

Tabela 13.
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 6) oszacowano średnie koszty podania leków uwzględnionych w analizie. Zostały one zestawione w poniższej tabeli:

Tabela 14.
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 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-5. 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 .
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie**

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyceniono na podstawie *Zarządzenia NFZ 87/2018/DSOZ* [57], *Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ* [58] publikacji *Kowalski 2008* [29], *Karnafel 2010* [26].

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione jednorazowo, wyłącznie w pierwszym cyklu modelu. Jest to zabieg czysto techniczny, którego celem jest uproszczenie konstrukcji modelu i nie ma istotnego wpływu na precyzję oszacowań. W poniższych tabelach zestawiony został koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych technologii medycznych w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

**Tabela 15.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględnione w pierwszym cyklu) w perspektywie płatnika publicznego**

Technologia medyczna	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)

Tabela 16.

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 [56].

Zgodnie z *wnioskowanym programem lekowym* [12] chorzy leczeni z wykorzystaniem CER będą mieli wykonywany zbliżony zestaw badań diagnostycznych co chorzy leczeni obecnie z wykorzystaniem kryzotynibu. W związku z tym jako koszt monitorowania dla wnioskowanej interwencji przyjęto wartość punktową taką samą jak w przypadku diagnostyki w programie leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Przyjęto również, że chorzy stosujący leki z katalogu chemioterapii są poddawani okresowej ocenie skuteczności chemioterapii. Zgodnie z Katalogiem świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia przyjęto, że chorzy poddawani są okresowej ocenie średnio raz na dwa miesiące (z uwagi na wyjątkowo krótki czas przeżycia wolnego od progresji choroby założenie to wydaje się zasadne). Koszty poszczególnych świadczeń zostały zaprezentowane w tabeli poniżej:

Tabela 17.

Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Średni koszt roczny (PLN)
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00	3 927,00
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1 622,40

Tabela 18.

Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu

Technologia medyczna	Koszt monitorowania w cyklu modelu (PLN)
██████████	██████
██████████	██████
██████████	██████

8.5. Koszty BSC

Odsetki chorych stosujących poszczególne terapie wchodzące w skład BSC oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zużycia technologii wchodzących w skład BSC:

Tabela 19.
Zużycie technologii medycznych w ramach BSC wraz z ich kosztem w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących technologię	Koszt całkowity (PLN)	Koszt na pacjenta (PLN)
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████

* - koszt za osobodzień

Tabela 20.
Zużycie technologii medycznych w ramach BSC wraz z ich kosztem w perspektywie wspólnej (PLN)

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących technologię	Koszt całkowity (PLN)	Koszt na pacjenta (PLN)
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████	██████

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących technologię	Koszt całkowity (PLN)	Koszt na pacjenta (PLN)
[redacted]			
[redacted]	■	[redacted]	[redacted]
[redacted]	■	■	[redacted]
[redacted]	■	■	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■	■	■

* - koszt za osobdzień

8.6. Koszty opieki terminalnej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8.7. Koszt premedykacji

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszty premedykacji PEM. Zgodnie z zapisami ChPL Alvogon: *W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w*

dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego 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)

9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 21.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło	
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań [42]	
Stopa dyskonta kosztów	5%	Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań [42]	
Horyzont czasowy	Dożywni (technicznie przyjęto 60 miesięcy)	Założenie na podstawie wytycznych AOTMiT [1]	
Liczba dni w roku	365,25	Założenie	
Liczba dni w cyklu	30,44	Założenie	
Powierzchnia ciała (m ²)	1,79	Sacco 2010 [44]	
Liczba cykli w horyzoncie	60	Założenie na podstawie przeżycia całkowitego chorych w ramieniu certynibu	
Przeciętna masa ciała (kg)	72,51	Raport Waga i nadwaga Polaków [40]	
Próg opłacalności (PLN)	134 514	Obwieszczenie Prezesa GUS 2017 [35]	
Dawka dobową Zykadia® (mg)	450,00	ChPL Zykadia® [3]	
Jakość życia	Choroba stabilna		Data on file z badania ASCEND-5 [14]
	Odpowiedź na leczenie		Data on file z badania ASCEND-5 [14]
	Progresja		Data on file z badania ASCEND-5 [14]
Rozkład PFS	CER	Wykładniczy	Data on file z badania ASCEND-5 [14]
	DOC	Log-logistyczny	Data on file z badania ASCEND-5 [14]
	PEM	Log-normalny	Data on file z badania ASCEND-5 [14]

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

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 24.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez RSS

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

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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.

Tabela 25.
**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika
kosztów-użyteczności i cena progowa leku z RSS**

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne.

10.2. Zestawianie 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 26.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. DOC

[Redacted]						
[Redacted]						

Tabela 27.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. PEM

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 28.

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

Parametr	Zakres zmienności	Źródło danych	Uzasadnienie zakresu zmienności
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]

█	█	█	█	█
		█	█	█
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	
	█	█	█	
█	█	█	█	

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
 użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS oraz z RSS, zebrano
 w poniższych tabelach.

Tabela 29.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. DOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

	Wzrost	Wiek	Waga	Stosunek płci	Stosunek ras	Stosunek etniczności	Stosunek wykształcenia	Stosunek wyznania	Stosunek stanu cywilnego	Stosunek dochodów
Wzrost	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
Wiek	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
Waga	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
Stosunek płci	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
Stosunek ras	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
Stosunek etniczności	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
Stosunek wykształcenia	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+
Stosunek wyznania	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+
Stosunek stanu cywilnego	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+
Stosunek dochodów	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 37.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

█	█	█	█	█
█	█	█	█	
█	█	█	█	
█	█	█	█	█
█	█	█	█	
█	█	█		
█	█	█	█	
█	█	█	█	
█	█	█	█	
█	█	█	█	
█	█	█	█	
█	█	█	█	
█	█	█	█	

█
 █
 █
 █
 █
 █
 █

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

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 38.

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

Tabela 39.

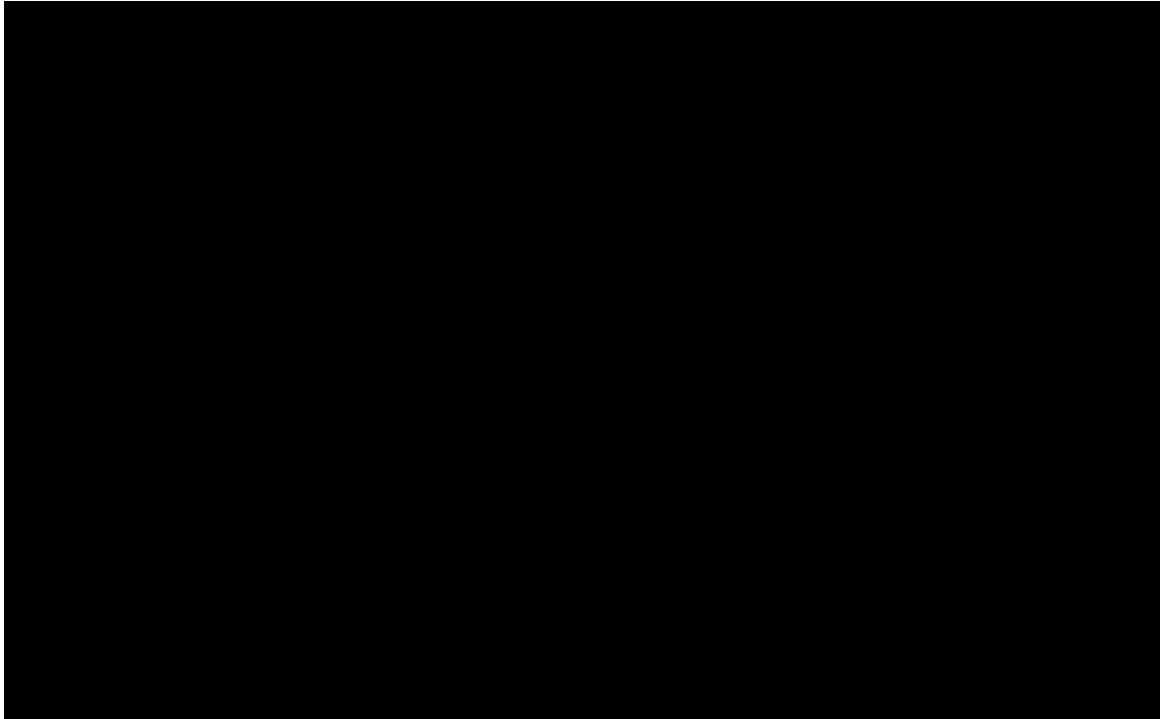
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania CER vs. PEM z RSS perspektywa płatnika publicznego

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

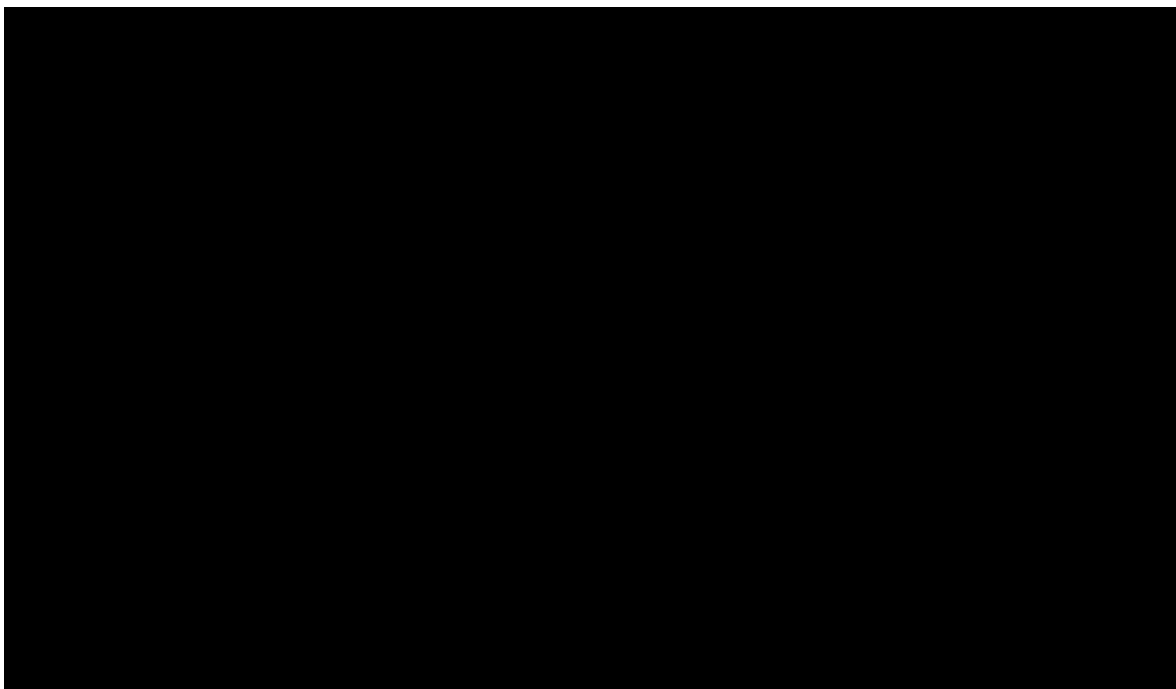
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

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.

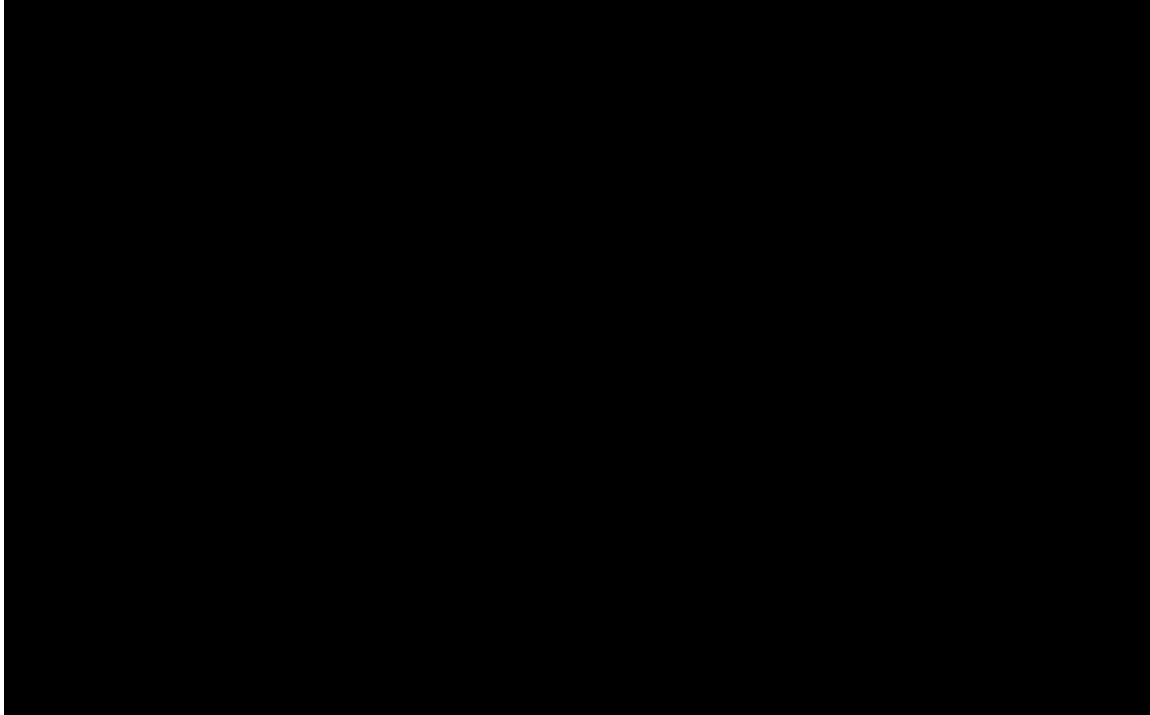
Rysunek 9.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. DOC w perspektywie płatnika publicznego



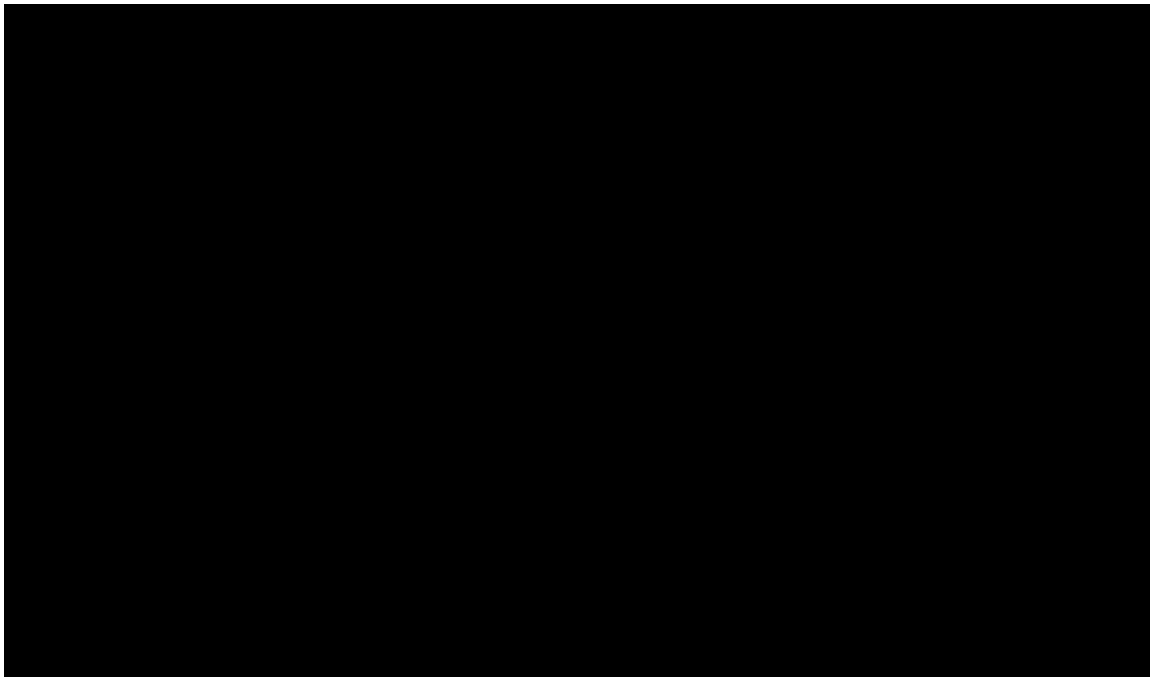
Rysunek 10.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. DOC



Rysunek 11.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM



Rysunek 12.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. PEM



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Walidacja modelu dla porównania CER vs. DOC w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

	0	1	2	3	4	5	6
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0


13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku zostały opisane w rozdziale 16.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie krzywych PFS i OS oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

Odnaleziono publikację TA374 [50], w której raportowano prawdopodobieństwo, że chory na ALK-dodatniego zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca w stadium III lub IV przeżyje 5 lat. Uzyskane wyniki na poziomie 7-9% i 2-13% (odpowiednio dla III i IV stadium zaawansowania) są zbieżne z wynikami, które można odczytać z krzywej przeżycia dla CER ( Oszacowane wyniki analizy są więc wiarygodne i zgodne z aktualną wiedzą na temat danej jednostki chorobowej.

Wyniki modelowane dla wnioskowanej technologii odbiegają od danych literaturowych, czego należało oczekiwać w związku z wykazaniem w *Analizie klinicznej*, iż zastosowanie wnioskowanej technologii wpływa na wydłużenie przeżycia chorych wolnego od progresji (względem opcji terapeutycznych obecnie stosowanych).

14. Ograniczenia i założenia

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że zastosowanie certynibu jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne niż komparatory w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego skorygowanego o jakość. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Finansowanie certynibu u chorych w linii leczenia następującej po leczeniu kryzotynibem przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem. Ponadto, finansowanie certynibu wpłynie na wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [41]).

16. 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 17.2. W przeglądzie odnaleziono trzy publikacje: *Hurry 2016* [26], *Zhou 2015a* [30] oraz *Zhou 2015b* [31]. Wyniki odnalezionych publikacji zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Technologia medyczna	Publikacja	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	QALY	Współczynnik ICUR (PLN/QALY)
CER vs. PEM	<i>Hurry 2016</i>	34 906\$ = 123 113 PLN	0,44	0,86	80 100 \$ = 282 561 PLN
CER vs. DOC	<i>Hurry 2016</i>	67 541\$ = 238 258 PLN	0,41	0,89	149 780\$ = 528 364 PLN
CER vs. PEM	<i>Zhou 2015a</i>	n/d	n/d	0,94	40 145£ = 189 039 PLN
CER vs. DOC	<i>Zhou 2015a</i>	n/d	n/d	0,94	57 660£ = 271 515 PLN
CER vs. PEM	<i>Zhou 2015b</i>	n/d	n/d	0,86	80 100\$ = 282 561 PLN

Technologia medyczna	Publikacja	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	QALY	Współczynnik ICUR (PLN/QALY)
CER vs. DOC	Zhou 2015b	n/d	n/d	0,86	149 780\$ = 528 364 PLN

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 2017-11-27 publikowany przez Narodowy Bank Polski:
 1 USD= 3,5276 PLN
 1 GBP = 4,7089 PLN
 Źródło: <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>

Odnalezione analizy ekonomiczne potwierdzają zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym. Dodatkowo, dwie spośród trzech analiz przyjęły technicznie horyzont zbliżony do horyzontu przyjętego w niniejszej analizie (4 lata). Wszystkie modele uwzględniały takie same stany zdrowia chorych: chorobę bez progresji, chorobę po progresji oraz zgon. Potwierdza to zasadność przyjętego w analizie horyzontu oraz stanów zdrowia chorych. W analizie podstawowej uwzględniono 5-letni horyzont czasowy, jednak w analizie wrażliwości testowano jaki wpływ na wyniki będzie miało przyjęcie 4-letniego horyzontu czasowego. W 4-letnim horyzoncie czasowym QALY dla certynibu kształtowało się na poziomie 1,19 QALY. Jest to wartość nieco wyższa od wartości QALY prezentowanych dla certynibu w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych.

Wyniki powyżej wymienionych publikacji trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce (perspektywa, podejście do modelowanie) jak również były przeprowadzone w innych warunkach (kanadyjskich, brytyjskich).

W odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej należy rozważyć odmienne podejście do oceny efektywności kosztowej leków, które dopuściłoby na odejście od sztywnego progu opłacalności na poziomie 3xPKB. W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

17. Załączniki

17.1. 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.

17.1.1. 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 leczonych kryzotynibem;
- ⊕ **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.

17.1.2. 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 42.

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")	52 636
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")	560 178
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic)	1 212 355
4	(cancer* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*)	3 073 028
5	#2 AND #3 AND #4	112 778
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.")	54 049
7	#5 OR #6	113 690
8	#1 AND #7	316

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2017r.

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

Tabela 43.

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	13

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2017r.

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*.

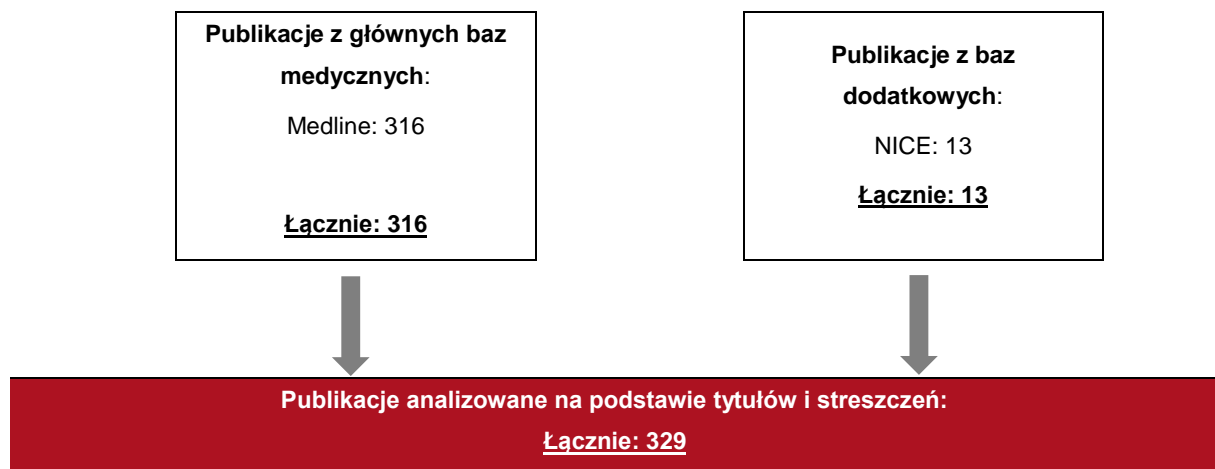
17.1.3. Selekcja badań

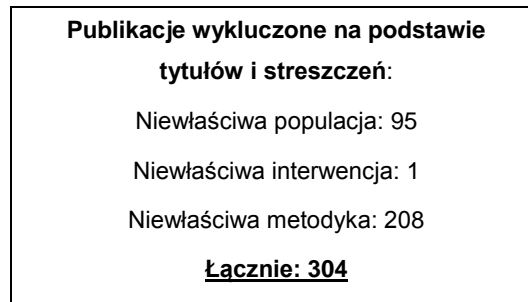
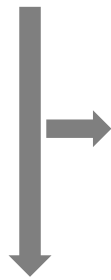
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline oraz bazie dodatkowej (NICE) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [39], przedstawionym poniżej.

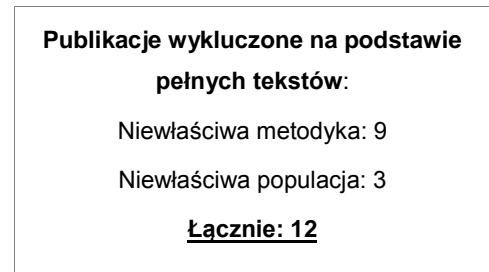
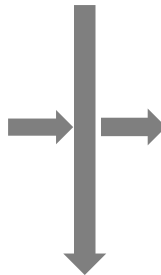
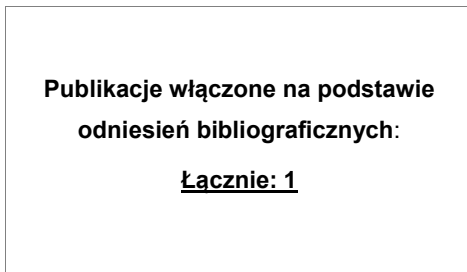
Rysunek 13.

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





Publikacje włączone do analizy pełnych tekstów:
Łącznie: 25



Publikacje włączone do analizy:
Łącznie: 14

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 329 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 316 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 13 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 14 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 14 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Labbe 2017* [30], *Huang 2016* [19], *Hurry 2016* [21], *Nafees 2016* [34], *TA395* [44], *TA374* [50], *Schuette 2012* [43], *Doyle 2008* [15], *Grutters 2010* [17], *Iyer 2013* [23], *Chouaid 2013* [9], *Jang 2012* [24], *Hirsh 2013* [18], *Nafees 2008* [34]. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą metodykę lub populację.

Publikacja *Labbe 2017* dotyczy badania kohortowego, którym oceniano jakość życia chorych z przerzutowym rakiem płuca w różnych stanach chorobowych na podstawie grupie 475 pacjentów. Badanie trwało od listopada 2014 roku do marca 2016 roku w Princess Margaret Cancer Centre.

Podstawowym celem publikacji *Huang 2016* była analiza efektywności kosztów pembrolizumabu w porównaniu do docetakselu u pacjentów wcześniej leczonych na niepłaskonabłonkowego raka płuca. Dane dotyczące użyteczności zostały zebrane na podstawie badania klinicznego KEYNOTE 010 z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, który uwzględniał stan chorobowy przed progresją oraz po progresji. Badanie obejmowało chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w Stanach Zjednoczonych.

Celem publikacji *Hurry 2016* była analiza efektywności kosztów certynibu oraz alternatywnych metod leczenia chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy przerwali leczenie kryzotyribem. W publikacji rozpatrzone zostały trzy stany chorobowe: choroba stabilna, progresja choroby oraz zgon. Użyteczność chorych w poszczególnych stanach określono na podstawie badania jakości życia przeprowadzonego wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji. Wartości użyteczności zostały zebrane na podstawie kwestionariuszy EQ-5D oraz VAS. Zostały one podane w publikacji z podziałem na stosowaną w stosunku do chorych interwencję: certynib, kryzotyrib, pemetreksed oraz docetaksel.

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 TA395 analizie jakości życia poddano pacjentów wcześniej leczonych kryzotyribem na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca. 125 chorych stanowiących jednocześnie populację badania ASCEND-2 wypełniło kwestionariusz EORTC-QLQ-L30, który został następnie zmapowany na kwestionariusz EQ-5D. Na tej podstawie oszacowano użyteczności pacjentów w stanie bez progresji. Dane dotyczące użyteczności chorych w stanie progresywnym zaczerpnięto z *Chouaid 2013* dla pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W publikacji przedstawiono również wersję ERG (*evidence review group's*). ERG wprowadziło zmiany do modelu m.in. przez: założenie, że certynib jest kontynuowany po progresji średnio przez 1,6 miesiąca, dla stanu bez progresji użyto tych samych wartości użyteczności dla certynibu, co da BSC, a następnie zwiększono wartości dla BSC.

W publikacji TA374 zebrano dane na temat użyteczności pacjentów chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie populacji badania PROFILE-1007. Wartości zebrano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D i przedstawiono wartości użyteczności dla chorych w dwóch stanach: przed progresją choroby oraz po progresji. W publikacji przedstawiono również model Assessment Group. W tym modelu użyto danych dotyczących użyteczności z publikacji *Nafees 2008*, zebrane na podstawie próby 100 osób populacji generalnej w Wielkiej Brytanii. Uwzględniono stany chorobowe: przed progresją choroby, po progresji choroby oraz faza terminalna choroby.

Celem publikacji *Schuette 2012* była analiza wydajności i jakości życia przy leczeniu pemetreksedem w drugiej linii leczenia chorych w III i IV stadium zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc. W prospektywnym badaniu wzięło udział 521 chorych, poddanych obserwacji przez maximum 9 cykli leczenia. Do analizy jakości życia użyto kwestionariusza EQ-5D oraz EQ-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 *Grutters 2010* była analiza jakości życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc oraz czynników, które na nią wpływają. Badaniu poddano 374 pacjentów pochodzących z Holandii, którzy byli leczeni na niedrobnokomórkowego raka płuca radioterapią, chemioterapią, operacją lub kombinacją wyżej wymienionych w latach 2004-2007. Z 374 pacjentów 260 wypełniło kompletnie kwestionariusz EQ-5D.

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.

W publikacji *Jang 2012* badaniu użyteczności poddano 172 pacjentów leczonych ambulatoryjnie na niedrobnokomórkowego raka płuca z kanadyjskiego centrum nowotworu. Do oceny jakości życia użyto kwestionariusza EQ-5D, EORTC QLQ-C30, którego wyniki zmapowano na EQ-5D. Uwzględnionymi stanami w publikacji wspólnymi z modelem są: choroba stabilna i po progresji.

Publikacja *Hirsh 2013* przedstawia podwójnie ślepe, randomizowane badanie mające na celu analizę symptomów i jakości życia przy leczeniu afatinibem. W badaniu wzięło udział 585 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z 15 krajów północnej Ameryki, Europy i Azji. Do oceny użyteczności użyto kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 oraz EQ-5D. Wyniki podano wyłącznie dla stanu choroby stabilnej.

Celem publikacji *Nafees 2008* było badanie użyteczności dla różnych stopni zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc i toksyczności stopnia III i IV związanych z chemioterapią. Istniejące opisy stanów zdrowia dla raka piersi skorygowano tak, aby pasowały do raka płuca w II linii leczenia. W badaniu wzięło udział 100 osób w Wielkiej Brytanii, które wypełniły kwestionariusz EQ-5D. Uwzględnione zostały trzy stany zdrowia: choroba stabilna, progresja choroby oraz odpowiedź na leczenie.

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

Tabela 44.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Metoda leczenia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Labbe 2017	EQ-5D	Najbardziej odpowiednie leczenie (inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) dla pacjentów z EGFR i ALK)	Stabilny na najbardziej odpowiednim leczeniu	0,82	0,8-0,84	30
			Po progresji	0,69	0,64-0,74	15
			Stabilny bez leczenia	0,73	0,62-0,84	5
			Stabilny na innym systemowym leczeniu	0,78	0,70-0,86	5
			W czasie diagnostyki przed rozpoczęciem leczenia	0,81	0,76-0,86	5
Huang 2016	EQ-5D	pembrolizumab i docetaksel.	stabilny	0,761	0,687-0,761	bd
			po progresji	0,687		
Hurry 2016	EQ-5D	certynib	stabilna	0,629	0,626-0,77	100
			po progresji	brak danych		
			faza terminalna choroby	brak danych		
		pemetreksed	stabilna	0,626		
			po progresji	0,77		
			faza terminalna choroby	0,77		
po progresji	0,66					

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Metoda leczenia		Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu	
		docetaksel		faza terminalna choroby	0,66			
		kryzotyrib		stabilna	brak danych			
				po progresji	0,82			
				faza terminalna choroby	0,82			
Nafees 2016	EQ-5D	-		odpowiedź na leczenie	0,773	0,095-0,773	451	
				stabilna	0,754			
				po progresji	0,095			
TA395	EQ-5D	certynib		po progresji	0,46	-	125	
		BSC						
TA374	EQ-5D	company's scenario		stabilna	0,747	0,61-0,747	318?	
				po progresji	0,61			
		Assessment Group	populacja negatywne j mutacji EGFR TK	erlotynib	stabilna	0,6450	0,2488-0,6450	100
					po progresji	0,4734		
					faza terminalna choroby	0,2488		
				docetaksel	stabilna	0,6225	0,2488-0,6225	
					po progresji	0,4734		
					faza terminalna choroby	0,2488		
		Assessment Group	Populacja negatywne j lub nieznaney mutacji EGFR TK	erlotynib	stabilna	0,6351	0,2488-0,6351	
					po progresji	0,4734		
	faza terminalna choroby			0,2488				
	stabilna			0,6353	0,2488-0,6353			
po progresji	0,4734							

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Metoda leczenia			Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
				BSC	faza terminalna choroby	0,2488		
Schuette 2012	EQ-5D	pemetreksed			stabilna	0,66	0,66-0,77	521
					Odpowiedź na leczenie	0,77		
Doyle 2008	EQ-5D	-			stabilna	0,712	0,626-0,712	101
					Odpowiedź na leczenie	0,626		
Grutters 2010	EQ-5D	Radioterapia, chemioterapia, operacja lub kombinacja powyższych			stabilna	0,74	-	260
Iyer 2013	EQ-5D	-			stabilna	0,58	-	837
Chouaid 2013	EQ-5D	-			stabilna	0,7	0,58-0,7	263
					po progresji	0,580		
Jang 2012	EQ-5D	chemioterapia			stabilna	0,74	0,72-0,74	172
					po progresji	0,72		
Hirsh 2013	EQ-5D	afatynib			stabilna	0,727	-	585
Nafees 2008	EQ-5D	-			odpowiedź na leczenie	0,673	0,473-0,673	100
					stabilna	0,473		
					po progresji	0,653		

17.2. 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.

17.2.1. 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 leczeni kryzotyribem;
- ⊗ **interwencja:** Zykadia[®] (certynib);
- ⊗ **komparatory:** docetaksel, pemetreksed;
- ⊗ **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.

17.2.2. 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 45.

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")	560 178	17 756
2	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic)	1 212 355	74 069
3	(cancer* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*)	3 073 028	145 572
4	#1 AND #2 AND #3	112 778	8 623
5	(NSCLC or "n.s.c.l.c.")	54 049	4 830
6	#4 OR #5	113 690	8 967
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")	281	37
8	#6 AND #7	235	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*	1 004 965	88 400
10	#8 AND #9	13	1

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2017r.

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 46.

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
2	Zykadia	0	2

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2017r.

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.

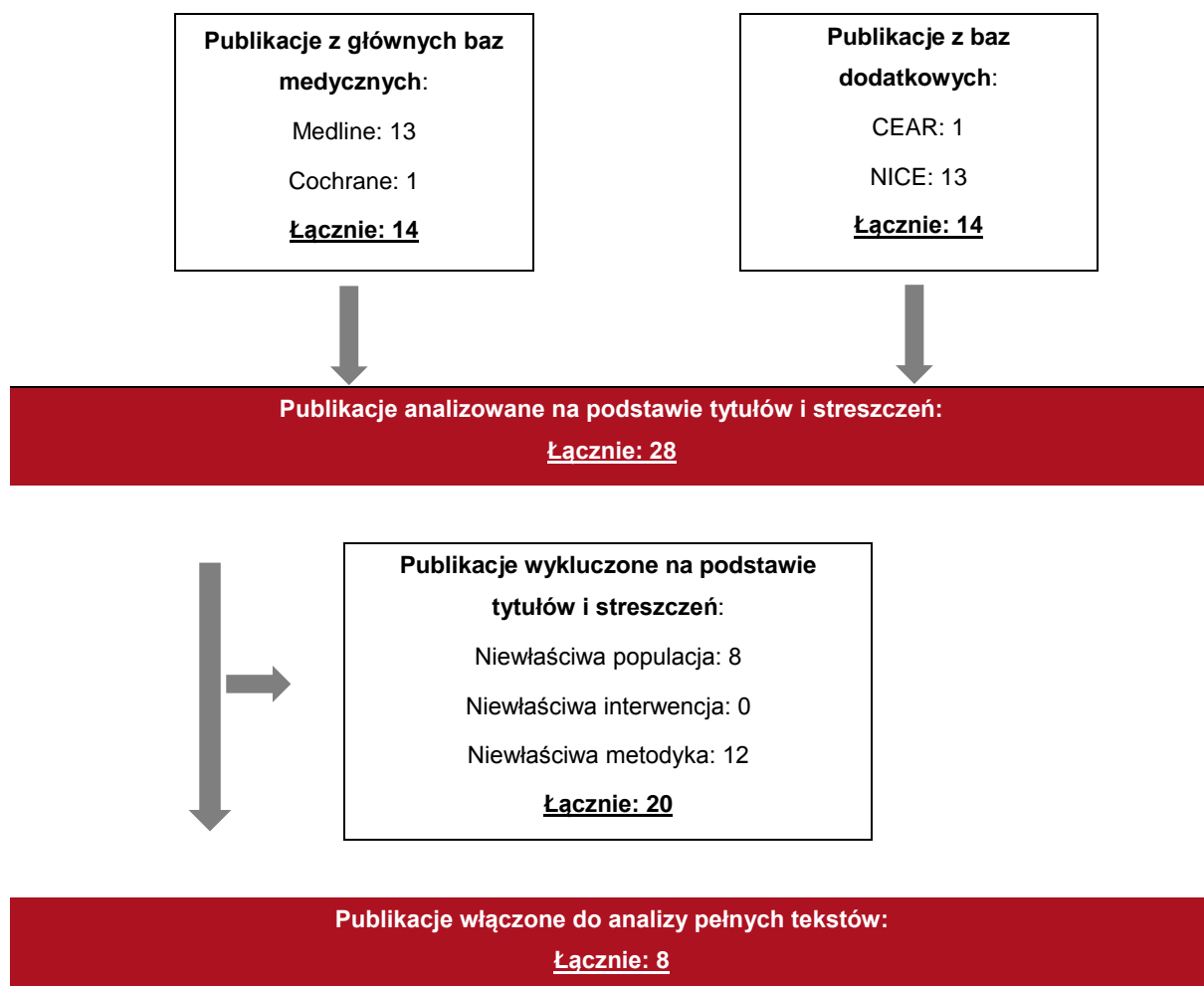
17.2.3. Selekcja badań

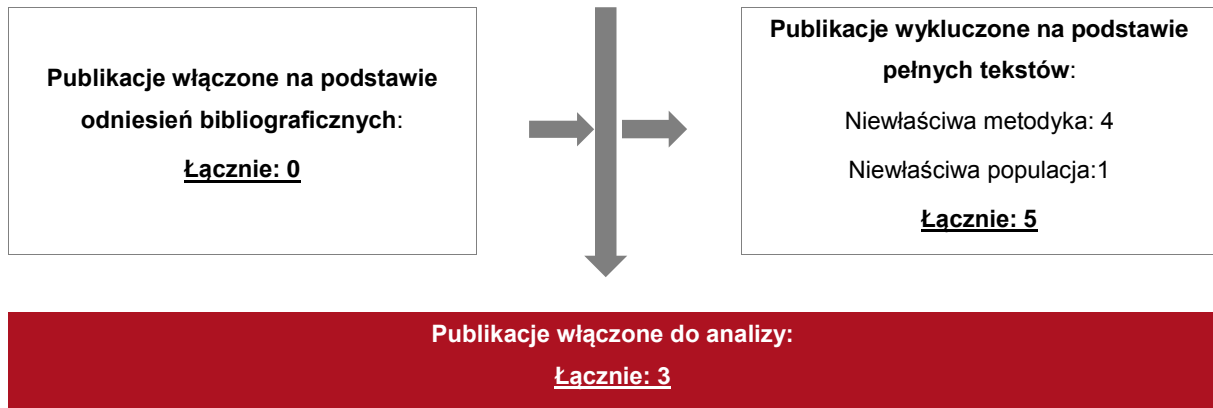
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (█). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (█) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [39], przedstawionym poniżej.

Rysunek 14.

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





17.2.4. 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 włączono 3 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 3 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania certynibu w porównaniu z docetaksem i pemetreksedem w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: *Hurry 2016* [21], *Zhou 2015a* [59], *Zhou 2015b* [60].

Celem publikacji *Hurry 2016* była analiza efektywności kosztów certynibu oraz alternatywnych metod leczenia chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy przerwali leczenie kryzotynibem. Dane dotyczące użyteczności chorych

uzyskano dzięki przeprowadzonego kwestionariusza EQ-5D, zaś informacje dotyczące całkowitego przeżycia pochodzą z badań klinicznych ASCEND-1 [44] oraz ASCEND-2 [31]. Uwzględnione zostały koszty takie jak koszt leków, koszt podania leków, koszt zdarzeń niepożądanych. Wartość ICUR w porównaniu z pemetreksedem 80 100 \$. Dodatkowe scenariusze uwzględniały porównanie z docetakselem, gdzie ICUR wyniósł 149 780 \$. Kolejnym opisanym w badaniu scenariuszem było przyjęcie danych pochodzących z badania PROFILE 1007, gdzie ICUR wyniósł 67 311 \$ w porównaniu do pemetreksedu.

W publikacji *Zhou 2015a* przedstawiono analizę efektywności kosztów certynibu w porównaniu do innych terapii u chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca. Do komparatorów zaliczono: kryzotynib, docetaksel oraz pemetreksed. Dane dotyczące przeżycia zostały zaczerpnięte z badań klinicznych. Wartości użyteczności zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D zostały zebrane z literatury, uwzględniając trzy stany: przed progresją choroby, po progresji choroby oraz zgon. W przypadku chorych z inhibitorem ALK niezależnie od uprzedniego stosowania chemioterapii wartość QALY wyniosła 0,94, a całkowity koszt 45 712 £. Współczynnik ICUR wyniósł 57 660 £ w porównaniu z docetakselem oraz 40 145 £ w porównaniu z pemetreksedem.

W publikacji *Zhou 2015b* analizę efektywności kosztów certynibu w porównaniu do innych terapii u chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy przerwali leczenie kryzotynibem. W analizie uwzględniono trzy stany chorobowe: przed progresją, po progresji oraz zgon. Do komparatorów zaliczono: pemetreksed, BSC oraz historyczne dane kontrolne. Dane dotyczące przeżycia zostały zebrane na podstawie badań klinicznych ASCEND-1 oraz ASCEND-2. Użyteczności zostały zaczerpnięte z literatury. Na przestrzeni 4 lat wartość QALY dla certynibu wyniosła 0,86, a koszt całkowity 89 740 \$ u osób wcześniej leczonych inhibitorem ALK. Współczynnik ICUR wyniósł 80 100 \$ w porównaniu z pemetreksedem oraz 149 780 \$ w porównaniu z docetakselem.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. 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 [54]. 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. Lek Zykadia[®] ma również inną drogę podania (doustnie) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonego kryzotyningiem.

Objęcie refundacją certynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia 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*.

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

Tabela 47.

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 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wniosku nie zostały opublikowane)	
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <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.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
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.	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	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.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.1
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.3
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 17.1.
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 horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
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

18. Spis tabel

Tabela 1. Parametry rozkładów PFS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla CER	20
Tabela 2. Parametry rozkładów PFS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla DOC.....	21
Tabela 3. Parametry rozkładów PFS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla PEM.....	22
Tabela 4. Parametry rozkładów OS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla CER	27
Tabela 5. Parametry rozkładów OS oraz wartość kryterium informacyjnego Schwartza dla DOC oraz PEM	28
Tabela 6. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	35
Tabela 7. Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie bez RSS (PLN).....	36
Tabela 8. Efektywna charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie z RSS (PLN)	36
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel w wariancie bez i z RSS.....	36
Tabela 10. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariancie bez i z RSS.....	37
Tabela 11. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie (PLN)	37
Tabela 12. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	38
Tabela 13. Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.....	39

Tabela 14. Koszt podania leków w cyklu przyjętego modelu w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.....	39
Tabela 15. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględnione w pierwszym cyklu) w perspektywie płatnika publicznego.....	40
Tabela 16. Koszt leczenia działań niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględnione w pierwszym cyklu) w perspektywie wspólnej.....	41
Tabela 17. Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	41
Tabela 18. Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu	41
Tabela 19. Zużycie technologii medycznych w ramach BSC wraz z ich kosztem w perspektywie płatnika publicznego (PLN).....	42
Tabela 20. Zużycie technologii medycznych w ramach BSC wraz z ich kosztem w perspektywie wspólnej (PLN)	42
Tabela 21. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	45
Tabela 22. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów w perspektywie płatnika publicznego.....	46
Tabela 23. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów w perspektywie wspólnej.....	47
Tabela 24. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku bez RSS	48
Tabela 25. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku z RSS.....	49
Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. DOC	52

Tabela 27. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania CER vs. PEM	52
Tabela 28. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	54
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. DOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	56
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. DOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	58
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. DOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	61
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. DOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	63
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	67
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	69
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	71
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	74

Tabela 37. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	77
Tabela 38. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania CER vs. DOC z uwzględnieniem RSS perspektywa płatnika publicznego	79
Tabela 39. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania CER vs. PEM z RSS perspektywa płatnika publicznego	79
Tabela 40. Walidacja modelu dla porównania CER vs. DOC w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	82
Tabela 41. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych	86
Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	89
Tabela 43. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	90
Tabela 44. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	95
Tabela 45. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	99
Tabela 46. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	99
Tabela 47. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	103

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	18
Rysunek 2. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu CER.....	21
Rysunek 3. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu DOC	22
Rysunek 4. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby w ramieniu PEM.....	23
Rysunek 5. Korzystny wpływ dłuższego czasu do progresji choroby na czas przeżycia po progresji choroby został zilustrowany na poniższym wykresie.	25
Rysunek 6. Zależność pomiędzy czasem do progresji choroby, a całkowitym czasem przeżycia chorych.....	26
Rysunek 7. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu CER	28
Rysunek 8. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego w ramieniu DOC oraz PEM	29
Rysunek 9. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. DOC w perspektywie płatnika publicznego	80
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. DOC.....	80
Rysunek 11. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CER vs. PEM.....	81
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora dla porównania CER vs. PEM.....	81

-
- Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....90
- Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą100
-

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
3. 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: 2.11.2017r.)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (data dostępu: 2.11.2017r.)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Alvogen[®], https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160211000000-299_D-20160324000711.pdf (data dostępu: 28.09.2018r.)
6. Charakterystyka produktu leczniczego Aranesp[®], http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf (data dostępu: 25.01.2017 r.)
7. Charakterystyka produktu leczniczego NeoRecormon[®], http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000116/WC500024979.pdf (data dostępu: 2.11.2017 r.)
8. Cho K-H., Song Y-B. i in., A Phase II Study of Single-Agent Gemcitabine as a Second-Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(1)50–54
9. Chouaid Ch., Agulnik J. i in., *Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung*, *Journal of Thoracic Oncology*, sierpień 2013
10. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (data dostępu: 20.11.2017 r.)
11. Coyle D, Small N, Ashworth A. i in., *Costs of palliative care in the community, in hospitals and in hospices in the UK*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.32(2): 71–85, 1999
12. Dane dostarczone przez Zamawiającego

13. Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do czerwca 2018
14. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corporation. CLDK378A2303 [ASCEND-5]: *A Phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib - Full Clinical Study Report*. September 1, 2016. Data cut-off date: January 26, 2016
15. Doyle S., Lloyd A. i in., *Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer*, Lung cancer, 23 marca 2008
16. Drummond M., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264.
17. Grutters J., Joore M. i in., *Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer*, Lung cancer, 18 czerwca 2010
18. Hirsh V., Cadranel J., i in., *Symptom and Quality of Life Benefit of Afatinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Previously Treated with Erlotinib or Gefitinib*, Journal of Thoracic Oncology, luty 2013
19. Huang M., Lou Y. i in., *Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States*, Journal of Medical Economics, 29 sierpnia 2016
20. Huang M., Lou Y. i in., *Cost-effectiveness of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy as first-line treatment for Metastatic NSCLC that Expresses High Levels of PD-L1 in the United States*, Pharmaco-Economics, 15 czerwca 2017
21. Hurry M., Zhou Z. i in., *Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada*, Journal of Medical Economics, 2016
22. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu: 20.11.2017r.)
23. Iyer S., Taylor-Stokes G., i in., *Symptom burden on quality of life in advanced non-small cell lung cancer in France and Germany*, Lung Cancer, 7 marca 2013
24. Jang R., Isogai P. i in., *Derivation of Utility Values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 Questionnaire Values in Lung Cancer*, Journal of Thoracic Oncology, grudzień 2010
25. Juan O., Sanchez-Hernandez A., *Full-dose Cisplatin and Oral Vinorelbine Concomitant with Radiotherapy in Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer: A Multi-center Phase II Study*, Anticancer Res, 2014 Apr;34(4):1959-66.

-
26. Karnafel W., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i ich realizacja w Polsce*, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2010
 27. ██████████ Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem, *Analiza kliniczna*
 28. ██████████ Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem, *Analiza problemu decyzyjnego*
 29. Kowalski D.M., *Leczenie niedokrwistości w raku płuca*, Warsztaty Pneumonologiczne pod patronatem "Pneumonologii i Alergologii Polskiej", Via Medica, str. B20
 30. Labbe C., Leung Y., Silva Lemes J.G. i in., *Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy*, Clin Lung Cancer. 2017 Jul;18(4):388-395.e4.
 31. Mok T., Spigel D., Felip E. i in., *ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ)*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. Chicago, IL United States. Conference Start: 20150529. Conference End: 20150602. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1) (no pagination), 2015
 32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 33. 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
 34. Nafees B., Stafford M., i in., *Health state utilities for non small cell lung cancer*, Health and Quality of Life Outcomes, 21 października 2008
 35. 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
 36. 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.
 37. Orlewska E., *Podstawy farmakoekonomiki*, Warszawa 1999, str. 180-192.
-

-
38. Ou S.H.I. i in., Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC, *Annals of Oncology* 25: 415–422, 2014
39. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu: 2.11.2017r.)
40. Raport Waga i nadwaga Polaków, ankieta z udziałem ankierów, wywiady bezpośrednie, wrzesień 2006.
41. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
42. 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: 8.11.2017 r.)
43. Sacco J, Botten J, and Macbeth F (2010). *The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicenter retrospective study*. *PLoS One* 2010;5:e8933.
44. 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.
45. Schuette W., Tesch H. i in. *Second-line Treatment of Stage III/IV Non-SmallCell Lung Cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: Evaluation of performance status and health-related quality of life*, *BMC Cancer*, 13 stycznia 2012
46. Strona internetowa <http://www.pssru.ac.uk/project-pages/unit-costs/2015/> (data dostępu: 2.11.2017)
47. Strona internetowa <https://www.nbp.pl/kursy/kursya.html> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
48. Strona internetowa MFW, "World Economic Outlook Database" (data dostępu: 2.11.2017 r.)
49. TA395, *Ceritinib for previously treated viously treated anaplastic lymphoma kinase positiv anaplastic lymphoma kinase positive none nonsmall-cell lung cancer small-cell lung cancer*
-

-
50. TA374, *Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy*
 51. Trippoli S., Vaiani M., i in., *Quality of Life and Utility in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer*, PharmacoEconomics, sierpień 2001
 52. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 53. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 54. 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.)
 55. 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 chemioterapii wraz z późn. zm.
 56. 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 lekowej
 57. 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 wyspospecjalistyczne
 58. 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.
 59. Zhou Z., Zhang J. i in., *Cost-Effectiveness Of Ceritinib In The Treatment Of Previously Treated Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (Alk+) Non-Small Cell Lung Cancer In The United Kingdom*, Value in Health, 2015
 60. Zhou Z., Hurry M. i in., *Cost-Effectiveness Of Ceritinib In Previously Treated Patients With Crizotinib In Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (Alk+) Non-Small Cell Lung Cancer In Canada*, 2015
-