



---

**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, marzec 2019

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	13
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	15
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	18
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	18
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	19
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	19
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	21
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	44
3.7. DYSKONTOWANIE .....	54
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	54
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	56
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	62
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	62
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	63
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	67
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	68
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	68
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	68
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	72
7. Dyskusja .....	72
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	72
9. BIBLIOGRAFIA .....	74
10. SPIS TABEL .....	79
11. SPIS RYSUNKÓW .....	80
12. ANEKS.....	81
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	81
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	87
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	95
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	98

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>EGFR-TKI</b>	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors</i> ; Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
<b>FLAURA</b>	Akronim badania klinicznego dla wnioskowanej technologii [80]
<b>ICER</b>	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>LUX-Lang 7</b>	Akronim badania klinicznego [81], [82]
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NSCLC</b>	ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuc (pol. NDRP)
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PDC</b>	ang. <i>Platinum doublet chemotherapy</i> ; Podwójna chemioterapia oparta na platynie
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>RDI</b>	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki
<b>RSS</b>	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności



## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors*; EGFR-TKI), tj. erlotynibu, gefitynibu i afatynibu (C). W ramach niniejszego opracowania przedstawiono również wyniki porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi EGFR-TKI starszych generacji, łącznie. Dane dotyczące takiego komparatora otrzymano ważąc wyniki dla poszczególnych inhibitorów poprzez odsetek ich wykorzystania wśród chorych rozpoczynających leczenie w Polsce (23,3% erlotynib, 18,3% gefitynib, 58,4% afatynib – dane z lat 2012 – 2016 [55] ekstrapolowane na horyzont czasowy analizy wpływu na budżet [116]);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib”, w której wnioskowana technologia jest objęta refundacją przy stosowaniu w II linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (model globalny z danymi brytyjskimi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).

W ramach analizy zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 139 953 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2014 – 2016).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w I linii leczenia NDRP w horyzoncie trwania życia chorego jest (wartości zdyskontowane):

[REDAKTOWANE]



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR.

---



Wykorzystane w niniejszej analizie wyniki ekstrapolacji dostępnych danych przeżycia całkowitego uczestników badania klinicznego FLAURA wskazują, że:

- 5-letnie przeżycie chorego ulega prawie dwukrotnemu zwiększeniu po zastosowaniu ozymertynibu w leczeniu I linii w miejsce standardowych inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (42,7% vs. 25,9%);
- różnica w medianach przeżycia całkowitego pomiędzy grupami pacjentów stosujących ozymertynib i standardowe inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu w I linii leczenia wynosi 16,8 miesiąca (95% CI: 2,0 – 36,5).

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors*; EGFR-TKI), tj. erlotynibu, gefitynibu i afatynibu (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o rozszerzenie wskazań objętych refundacją produktu leczniczego Tagrisso® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w I linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji [40].

Wnioskowana technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w innym wskazaniu (po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI, wśród chorych z mutacją T790M) [37].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib”, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją. Na tej podstawie refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ozymertynibu w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP). Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem EGFR-TKI starszych generacji, które są obecnie finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, tj. ze stosowaniem erlotynibu, gefitynibu i afatynibu [40].

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono również wyniki porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi EGFR-TKI starszych generacji, łącznie. [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie ozymertynibu w dawce 80 mg na dzień, erlotynibu w dawce 150 mg/d, gefitynibu w dawce 250 mg/d i afatynibu w dawce 40 mg/d.

[REDACTED]



[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono stosowanie leków w I linii leczenia do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu. W analizie podstawowej oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu przed progresją (PFS) pomniejszonego o odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych.

W analizie wrażliwości (scenariusz DSA\_03) w miejsce PFS uwzględniono wyniki analizy czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to treatment discontinuation*, TTD). Zmiana ta nieznacznie przedłużała okres stosowania porównywanych leków, gdyż w badaniu FLAURA zaobserwowano, że u części pacjentów leczenie I linii jest kontynuowane po badaniu stwierdzającym progresję choroby (decyzja lekarza prowadzącego terapię; opóźnienia wynikające z oceny progresji choroby przez centralny komitet badania i/lub opóźnienia administracyjne). Niemniej jednak w polskiej praktyce klinicznej, ze względu na reżim programu lekowego (leczenie możliwe tylko do progresji), takie zjawisko nie będzie obserwowane i zostało uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości. Na uwagę zasługuje również, iż aspekt ten miał stosunkowo niewielki wpływ na wyniki (por. rozdział 4.2.1.). Co więcej ekstrapolacja danych dotyczących czasu do dyskontynuacji leczenia zakłada wydłużanie czasu stosowania ozymertynibu po progresji choroby u niektórych pacjentów (np. pacjentów stanowiących obserwacje odcięte w momencie kontynuowania stosowania EGFR-TKI po progresji). Aspekt ten może odpowiadać za przeszacowanie ogólnej długości okresu leczenia EGFR-TKI po progresji choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

### **2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują:

- leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;
- leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych we wskazaniu drugim [37]. Niniejszy problem decyzyjny dotyczy wyłącznie wskazania pierwszego.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [116].

W opracowaniu uwzględniono charakterystykę chorych jak w badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii. Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego wnioskowanej technologii – badania o akronimie FLAURA [80] (średni wiek 63 lata; średni powierzchnia ciała 1,67 m<sup>2</sup>; średnia masa ciała 62 kg).

W ramach modelu tylko średnia powierzchnia ciała pacjenta ma wpływ na wyniki niniejszej analizy (parametr skorelowany z dawkowaniem kolejnych linii leczenia). Pozostałe aspekty modelowania nie zostały skorelowane z wyjściowymi charakterystykami populacji chorych. Niemniej jednak z uwagi na charakter docelowej populacji chorych, aspekt ten nie ma istotnego wpływu na wyniki. Analizowana populacja obejmuje chorych z zaawansowanym nowotworem, mających krótką oczekiwaną dalszą długość życia. W tej grupie chorych zarówno wiek jak i płeć z wysokim prawdopodobieństwem nie wpływa istotnie na obserwowane wyniki zdrowotne. Co więcej uwzględnione dane dotyczą chorych losowo włączanych do międzynarodowego badania klinicznego, cechującego się kryteriami włączenia i wyłączenia analogicznymi do proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii lekowej.

W opracowaniu uwzględniono również wyniki badania LUX-Lang 7 [81], [82]. Zestawienie charakterystyk pacjentów włączonych do dwóch podstawowych badań klinicznych, wyniki których wykorzystano do przeprowadzenia niniejszej analizy ekonomicznej, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań FLAURA [80] i LUX-Lang 7 [81], [82].**

		FLAURA		LUX-Lung 7	
		Ozymertynib	Erlotynib/ gefitynib	Afatynib	Gefitynib
<b>Liczba pacjentów</b>		279	277 (94/183)	160	159
<b>Wiek, lata</b>	<b>Średnia (zakres)</b>	63 (26-85)	63 (35-93)	63 (30-86)	63 (32-89)
<b>Płeć</b>	<b>Kobiety</b>	178 (64%)	172 (62%)	91 (57%)	106 (67%)

		FLAURA		LUX-Lung 7	
		Ozymertynib	Erlotynib/ gefitynib	Afatynib	Gefitynib
Palenie tytoniu	Nigdy	182 (65%)	175 (63%)	106 (66%)	106 (67%)
	Obecnie lub w przeszłości	97 (35%)	102 (37%)	54 (34%)	53 (33%)
Mutacja genu EGFR	Ekson 19 delecja,	175 (63%)	174 (63%)	93 (58%)	93 (58%)
	Substytucja L858R w eksonie 21	104 (37%)	103 (37%)	67 (42%)	66 (42%)
Status ECOG/WHO	0	113 (40%)	116 (42%)	51 (32%)	47 (30%)
	1	167 (60%)	160 (58%)	109 (68%)	112 (70%)
Stopień	IIIb	14 (5%)	15 (5%)	8 (5%)	3 (2%)
	IV	264 (95%)	262 (95%)	152 (95%)	156 (98%)
Przeżyty do centralnego układu nerwowego		53 (19%)	63 (23%)	26 (16%)	24 (15%)

Nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach pacjentów włączanych do dwóch odrębnych badań FLAURA i LUX-Lang 7, co może potwierdzać, iż w praktyce klinicznej charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji będą zbliżone do charakterystyk uczestników badania FLAURA.

#### 2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane interwencje różnią się skutecznością kliniczną.

Wyniki randomizowanego, prospektywnego, z dwoma grupami chorych badania klinicznego o akronimie FLAURA [80] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne od stosowania EGFR-TKI starszych generacji (erlotynibu i gefitynibu). Dostępne dotychczas wyniki tego bezpośredniego badania potwierdzają dodatkowy efekt wnioskowanej technologii w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Dane dotyczące przeżycia całkowitego uczestników badania nie są jeszcze pełne, ale już wskazują na istotne korzyści wnioskowanej technologii względem erlotynibu i gefitynibu [41].

Niemniej jednak z uwagi na brak potwierdzenia dodatkowego efektu wnioskowanej technologii nad komparatorami w zakresie przeżycia całkowitego (dane niedojrzałe),

W opracowaniu założono, że stosowanie erlotynibu i gefitynibu wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak grupy kontrolnej badania FLAURA. Dostępne dowody naukowe świadczą, że obydwa inhibitory są tak samo skuteczne. Potwierdzeniem tego założenia są wyniki przeglądów systematycznych

i meta-analiz opublikowanych w 2014 roku [94], 2015 roku [114], 2017 roku [97], 2018 roku [79] i 2019 roku. Wyniki aktualnego przeglądu również potwierdzają ten aspekt [41].

W przypadku porównania ozymertynibu z afatynibem nie odnaleziono prospektywnych badań *head-to-head*. Tym samym przyjęto taką samą skuteczność wszystkich inhibitorów starszej generacji [41].

Na podstawie informacji zawartych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla afatynibu [58], informacji dotyczących oceny afatynibu przez NICE [85] oraz wyników opublikowanych przeglądów systematycznych [94], [97], [79], [114], w ramach analizy założono, że stosowanie afatynibu wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie erlotynibu i gefitynibu.

Takie założenie również zostało przyjęte we wszystkich opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [78], [109], [110], [111], [113].

O niskiej wiarygodności założenia przewagi afatynibu nad erlotynibem lub gefitynibem świadczą również następujące aspekty:

- wybór metody porównania pośredniego danych z badań FLAURA i LUX-Lang 7 miałyby istotny wpływ na otrzymane wyniki tego porównania (inne wyniki porównania pośredniego uwzględniającego HR niż wyniki tego porównania oparte na indywidualnych danych pacjentów, w ramach tzw. porównania krzywych przeżycia);
- obserwowane w badaniu LUX-Lang 7 dodatkowe efekty kliniczne afatynibu są na pograniczu istotności statystycznej (nieznacznie różny projekt badania i/lub analizy statystycznej *post-hoc* mógłby zmienić wniosek) i nie znajdują potwierdzenia w wynikach innych badań, na co również wskazuje kanadyjska agencja oceny technologii medycznych [111].

Co więcej, porównywane technologie lekowe są wysoce kosztowne i parametry określające długość ich stosowania mają najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności. Oznacza to, że realizacja scenariusza uwzględniającego wyższe efekty kliniczne afatynibu od erlotynibu i gefitynibu spowoduje przedłużenie okresu stosowania afatynibu i tym samym zwiększenie kosztów jego stosowania a w konsekwencji zmniejszenie różnicy w kosztach stosowania ozymertynibu i afatynibu ( [REDACTED]

[REDACTED] Obserwowane zmniejszenie kosztu inkrementalnego wnioskowanej technologii nie byłoby kompensowane przez zmniejszenie różnicy w QALY.

Aspekt ten powodowałby znaczną redukcję inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności dla wnioskowanej technologii (analogicznie jak w przypadku parametrów określających ryzyko dyskontynuacji leczenia). Tym samym należy uznać, że przyjęcie takiej samej skuteczności klinicznej

---

afatynibu, erlotynibu i gefitynibu odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

W analizie ekonomicznej uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów w zakresie: przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.

W analizie dopuszczono możliwość różnego profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii lekowych. Uwzględniono ryzyko dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych oraz ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Przy ocenie profilu bezpieczeństwa przeprowadzono naiwne zestawienie wyników badań FLAURA [80] i LUX-Lang 7 [81], [82]. Uwzględniono zdarzenia niepożądane:

- stopnia 3 lub wyższego,
- związane z zastosowanym leczeniem (tylko w przypadku danych z FLAURA; brak takich danych z badania LUX-Lang 7),
- występujące u co najmniej 2% pacjentów z co najmniej jednej grupy badania.

Uwzględnione punkty końcowe badań klinicznych mają istotny wpływ zarówno na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PFS, zdarzenia niepożądane), długość ich życia (OS) i/lub wysokość kosztu z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (PFS, dyskontynuacja z powodu zdarzeń niepożądanych), stanowią więc newralgiczne parametry przy ocenie opłacalności wnioskowanej technologii.

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (model globalny z danymi brytyjskimi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

### 3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie NDRP w Polsce).

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw – nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy pacjenta (por. rozdział 3.6.).

### 3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów [40].

Co więcej dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii może przełożyć się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą i przedłużenia przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. W opracowaniu przyjęto 20 letni horyzont czasowy. Horyzont czasowy modelu określono na podstawie wyników ekstrapolacji przeżycia całkowitego uczestników badania FLAURA. **Przyjęty 20-letni horyzont czasowy kończy się w momencie, w którym <2,5% kohorty pozostało przy życiu. Przyjęty horyzont czasowy zgodny jest z założeniami innych analiz ekonomicznych dotyczących technologii lekowych stosowanych w leczeniu IV stadium zaawansowania raka płuc ([www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl); 20-letni horyzont czasowy dla pembrolizumabu w I linii, czy atezolizumabu i niwolumabu w II linii).**



W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie 15 lat. Wartość ta pozwala ocenić zakres zmienności wyników analizy przy niepewnym wyniku modelowania przeżycia całkowitego na podstawie niedojrzałych danych, przy jednoczesnym pominięciu skrajnych wyników modelowania obserwowanych dla horyzontu czasowego obejmującego wyłącznie okres przeżycia wolnego od progresji. Uwzględnienie rocznego lub kilkuletniego horyzontu czasowego pomija efekty kliniczne wnioskowanej technologii pod postacią wydłużania czasu do zgonu. Uważa się, że przeżycie wolne od progresji jest zadowalającym czynnikiem prognostycznym przeżycia całkowitego i z tego powodu stanowi najczęstszy pierwszorzędowy punkt końcowy badań klinicznych w onkologii [40].

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

### **3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych. Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 139 953 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2014 – 2016) [30], [36].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-żyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami.

Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

---



- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen zbytu netto uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA” i „PSA”).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range, IQR*),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller’a [52]-[54] jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego.

### **3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 20 lat.

Uwzględniono model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Modelling*). Model posiadał cechy typowego modelu

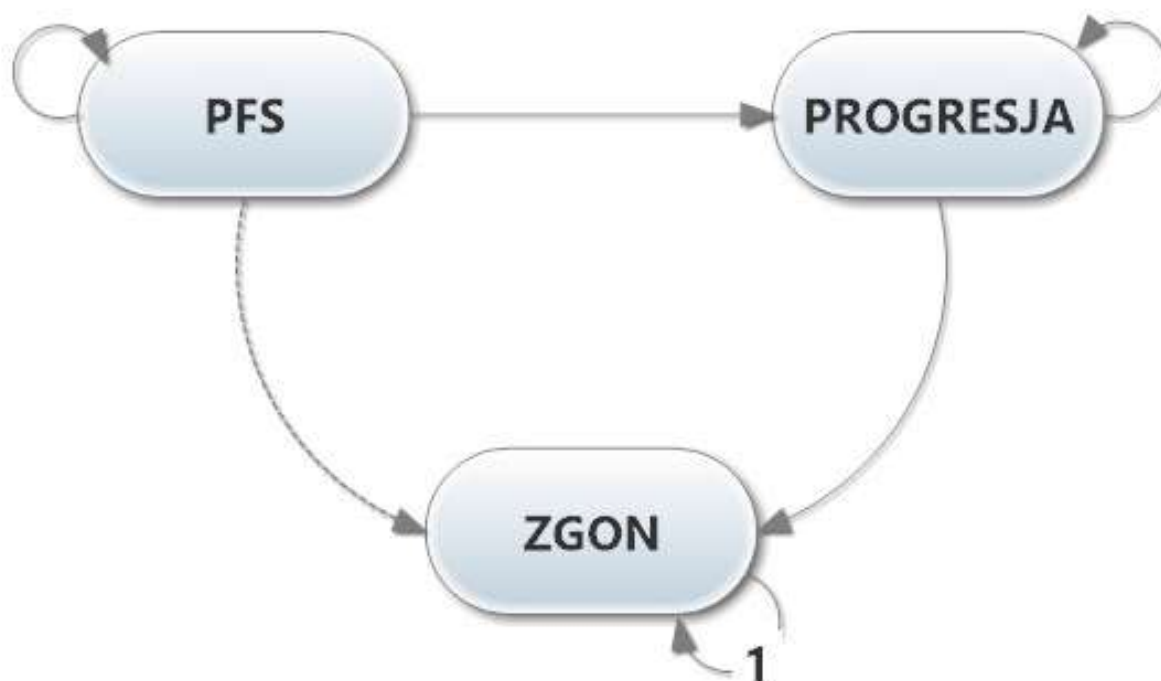
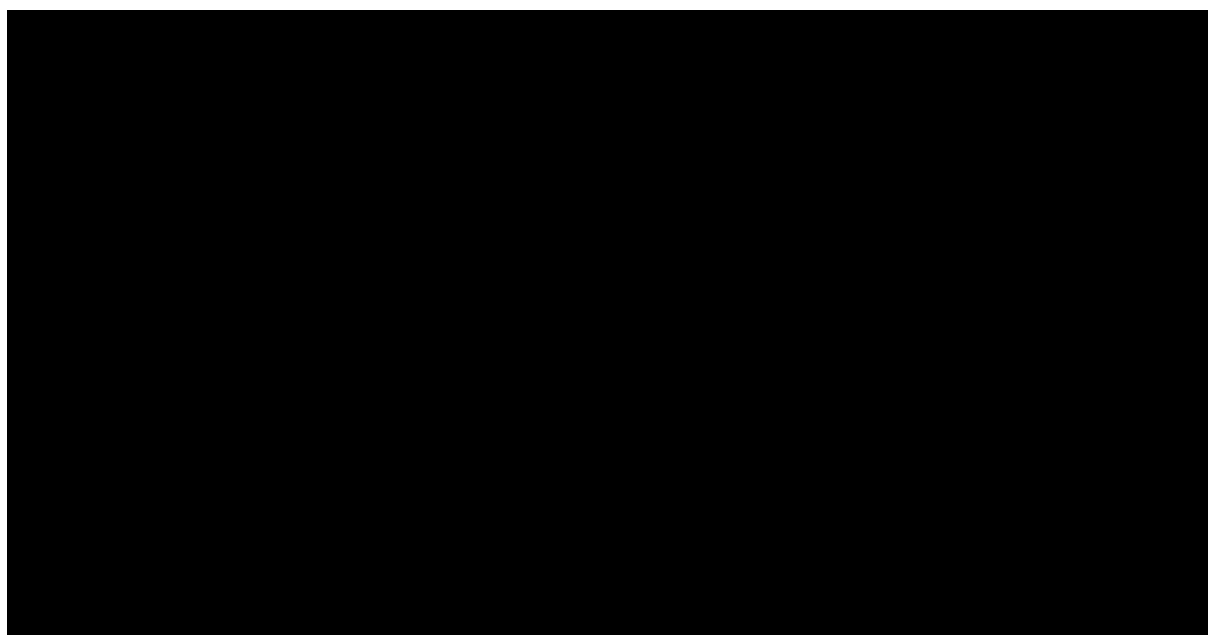
Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „PFS”, stan „Progresja” i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentów do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj.:

- odsetek pacjentów w stanie „Zgon” jako 1-estymator OS,
- odsetek pacjentów w stanie „PFS” jako estymator PFS;
- odsetek pacjentów w stanie „Progresja” jako estymator OS – estymator PFS.

Dodatkowo w obrębie stanu „PFS” uwzględniono chorych stosujących i niestosujących leki I linii leczenia zgodnie z oceną ryzyka dyskontynuacji z powodu zdarzeń niepożądanych (ze względu na brak dokładnych danych na temat momentu zakończenia leczenia uwzględniono model wykładniczy ze stałą funkcją hazardu).

W ramach modeli opartych na funkcjach przeżycia zakłada się, że stany kliniczne modelu (stan „PFS”, stan „Progresja” i stan „Zgon”) reprezentują kluczową sekwencję zdarzeń, których pacjenci mogą doświadczać w trakcie leczenia NDRP przy założeniu, że zdarzenia te są progresywne, wzajemnie wykluczające się i są nieodwracalne (np. pacjent, który doświadcza progresji choroby i przechodzi do stanu „Progresja”, nie może odzyskać statusu przed progresją i powrócić do stanu „PFS”). Niemniej jednak te założenia są zgodne z definicjami PFS i OS z badań klinicznych oraz z modelowaniem przeprowadzonym dla analogicznych technologii lekowych [55], [56].





**Rysunek 3. Schemat modelu Markowa: stany kliniczne i dozwolone (nie obserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami.**

Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

- modele tego typu są powszechnie stosowane w ramach analizy ekonomicznej leków onkologicznych i zostały zaakceptowane przez kilka agencji HTA, w tym również AOTMiT [55], [56];

- modele tego typu nie wymagają określania prawdopodobieństw przejścia, ale zamiast tego opierają się na danych PFS i OS w każdym punkcie czasowym; PFS i OS są wymaganymi punktami końcowymi do zatwierdzenia przez organy regulacyjne i dlatego są często raportowane w badaniach klinicznych. Ogólnie, modele tego typu można zastosować w sytuacjach, w których konieczne jest oszacowanie opłacalności ozymertynibu w porównaniu z terapiami nieuwzględnionymi w badaniu FLAURA.



Dodatkowym ograniczeniem jest możliwość precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentów w obrębie stanu „Progresja”.

Niemniej jednak w modelu zaproponowano kilka rozwiązań umożliwiających określenie kosztu kolejnych linii leczenia z uwzględnieniem kilku metod (model uproszczony opierający się na przybliżonej ocenie odsetka pacjentów z progresją choroby w danym cyklu oraz model Markowa uwzględniający cykliczne zmiany kolejnych stanów cząstkowych w obrębie stanu „Progresja”). Pomimo tego można stwierdzić, że ograniczeniem zastosowanego modelowania może być brak precyzyjnego uchwycenie wszystkich konsekwencji zdrowotnych i kosztowych zastosowania wnioskowanej technologii w I linii leczenia NDRP.

W modelu uwzględniono cykl o długości 30 dni, aby ułatwić porównywanie z innymi sposobami leczenia, ponieważ większość interwencji cechuje się opakowaniami z 30 tabletkami.

Korekta połowy cyklu (obliczona z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia, jako średnia liczba pacjentów w danym stanie na początku i na końcu cyklu) została zastosowana do wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych w modelu, z wyjątkiem:

- jednorazowych kosztów kolejnych linii leczenia (w modelu uproszczonym) przypisanych w momencie identyfikacji progresji choroby i kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, które były określone na początku horyzontu czasowego modelu;
- kosztów zakupu i podawania leków, które są stosowane w początkowej fazie cyklu.

W/w zmiany zawyżają zużycie leków stosowanych w leczeniu NDRP (w tym również wnioskowanej technologii, droższej od komparatorów) ale zostały wprowadzone ze względu na niedokładność dostępnych metod korekty połowy cyklu (każda zaniżałaby zużycie wnioskowanej technologii) i konserwatywny ich charakter w odniesieniu do wnioskowanej technologii.

Wykorzystanie liczebności kohorty danego stanu na początku lub na końcu danego cyklu doprowadziłoby do przeszacowania lub niedoszacowania tej liczebności. Zastosowano korektę połowy cyklu w celu złagodzenia tego nieodłącznego błędu wynikającego z zastosowania czasu dyskretnego w modelach obrazujących zmiany stanów klinicznych pacjentów.

### 3.5.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS) I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)



#### 3.5.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

Na podstawie indywidualnych danych uczestników badania FLAURA (tabela poniżej) oceniono proporcjonalność hazardów występowania zdarzeń w obrębie PFS dla porównywanych ramion badania FLAURA.

**Tabela 2. Podsumowanie danych wykorzystanych w ramach analizy PFS.**

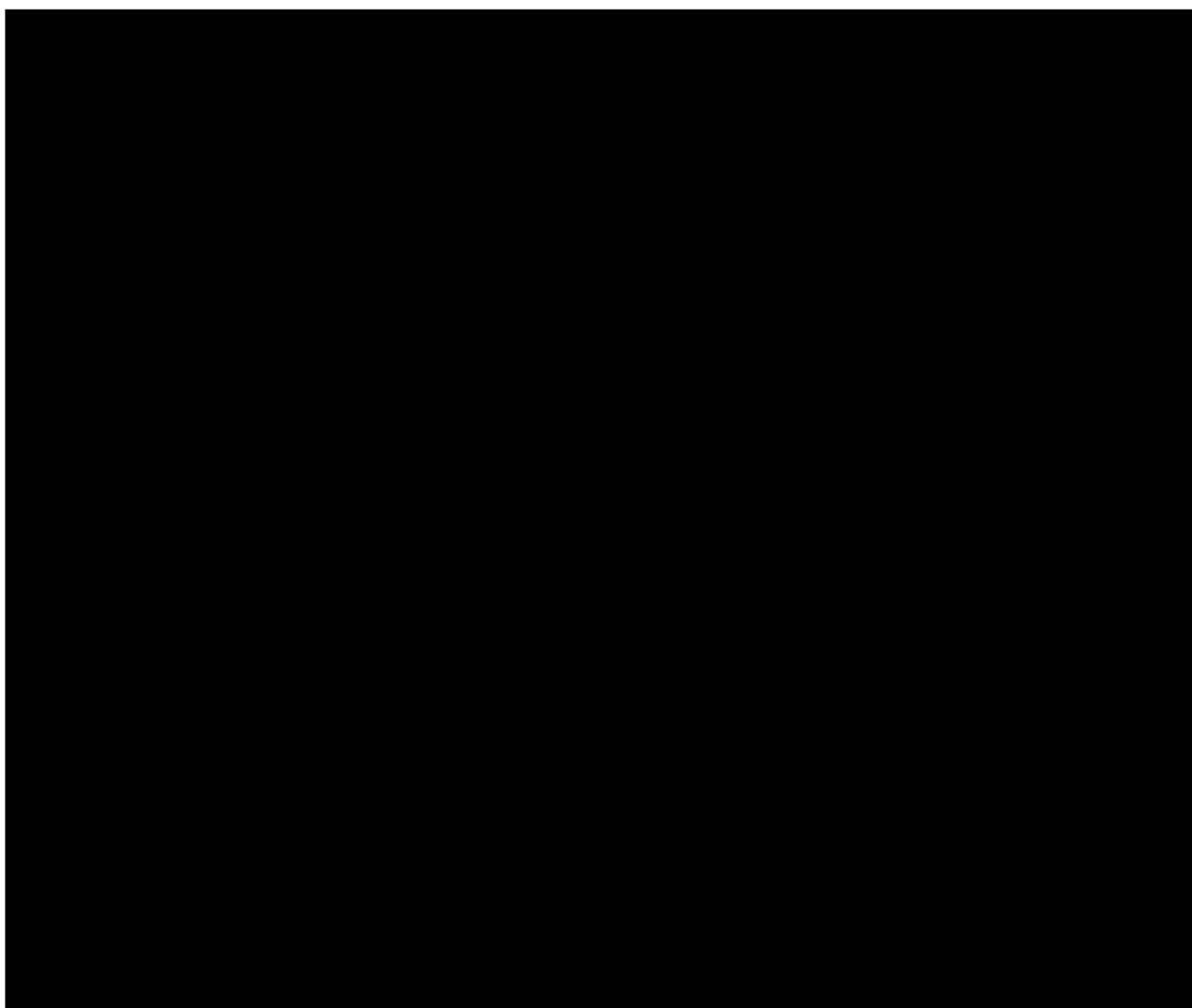
	Ozymertynib (n=279)	Erlotynib/ gefitynib (n=277)
<b>Liczba zdarzeń (%)</b>	136 (48,7%)	206 (74,4%)
<b>Mediana (95% CI)</b>	18,89 (15,21; 21,42)	10,15 (9,56; 11,14)



[Redacted text block containing several lines of blacked-out content]

[Large redacted text block covering the majority of the page's content]

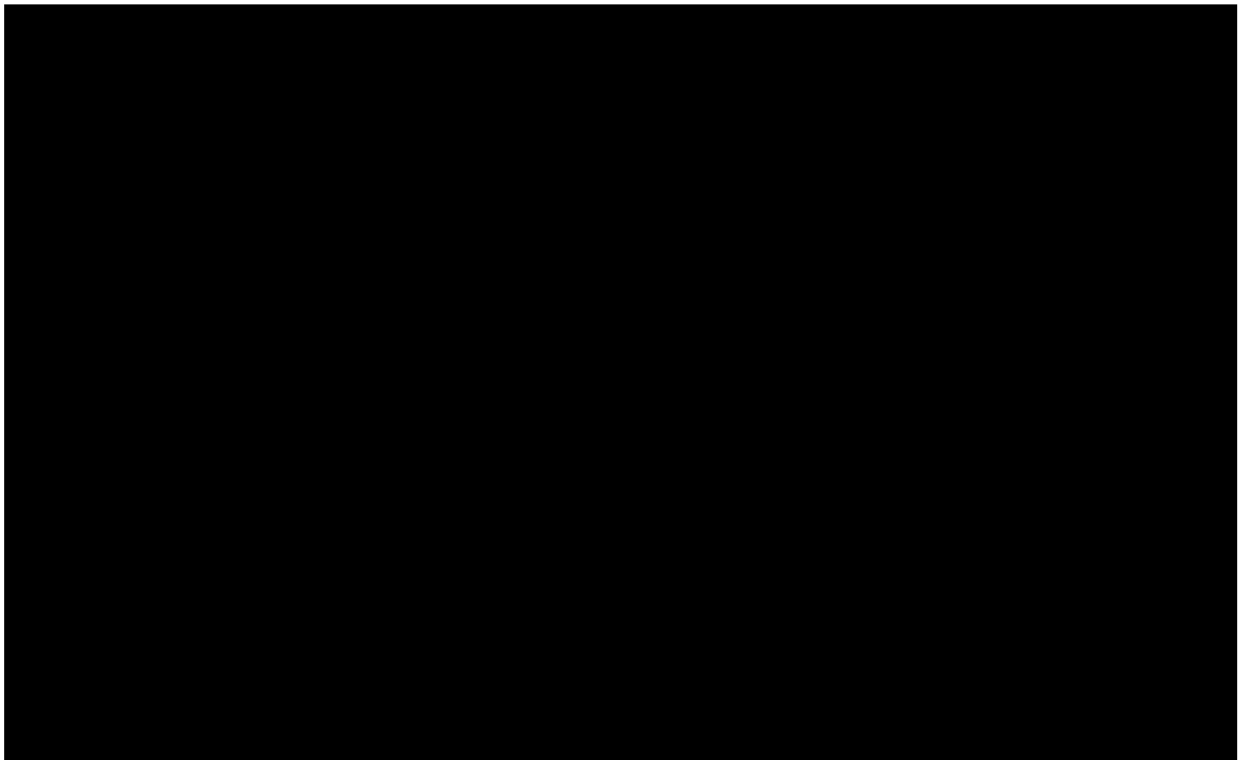
[Redacted text block]



[Redacted line of text]

Na podstawie przedstawionych informacji w ramach analizy podstawowej uwzględniono zależny model parametryczny PFS ze współczynnikiem określającym wpływ ozymertynibu na PFS.

[Redacted line of text]



[Redacted text]

Tabela 3. Ocena dopasowania parametrycznych modeli PFS.

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6	Model 7
Model 1	1	0	0	0	0	0	0
Model 2	0	1	0	0	0	0	0
Model 3	0	0	1	0	0	0	0
Model 4	0	0	0	1	0	0	0
Model 5	0	0	0	0	1	0	0
Model 6	0	0	0	0	0	1	0
Model 7	0	0	0	0	0	0	1
Model 8	0	0	0	0	0	0	0
Model 9	0	0	0	0	0	0	0
Model 10	0	0	0	0	0	0	0
Model 11	0	0	0	0	0	0	0
Model 12	0	0	0	0	0	0	0
Model 13	0	0	0	0	0	0	0
Model 14	0	0	0	0	0	0	0
Model 15	0	0	0	0	0	0	0
Model 16	0	0	0	0	0	0	0
Model 17	0	0	0	0	0	0	0
Model 18	0	0	0	0	0	0	0
Model 19	0	0	0	0	0	0	0
Model 20	0	0	0	0	0	0	0
Model 21	0	0	0	0	0	0	0
Model 22	0	0	0	0	0	0	0
Model 23	0	0	0	0	0	0	0
Model 24	0	0	0	0	0	0	0
Model 25	0	0	0	0	0	0	0
Model 26	0	0	0	0	0	0	0
Model 27	0	0	0	0	0	0	0
Model 28	0	0	0	0	0	0	0
Model 29	0	0	0	0	0	0	0
Model 30	0	0	0	0	0	0	0
Model 31	0	0	0	0	0	0	0
Model 32	0	0	0	0	0	0	0
Model 33	0	0	0	0	0	0	0
Model 34	0	0	0	0	0	0	0
Model 35	0	0	0	0	0	0	0
Model 36	0	0	0	0	0	0	0
Model 37	0	0	0	0	0	0	0
Model 38	0	0	0	0	0	0	0
Model 39	0	0	0	0	0	0	0
Model 40	0	0	0	0	0	0	0
Model 41	0	0	0	0	0	0	0
Model 42	0	0	0	0	0	0	0
Model 43	0	0	0	0	0	0	0
Model 44	0	0	0	0	0	0	0
Model 45	0	0	0	0	0	0	0
Model 46	0	0	0	0	0	0	0
Model 47	0	0	0	0	0	0	0
Model 48	0	0	0	0	0	0	0
Model 49	0	0	0	0	0	0	0
Model 50	0	0	0	0	0	0	0
Model 51	0	0	0	0	0	0	0
Model 52	0	0	0	0	0	0	0
Model 53	0	0	0	0	0	0	0
Model 54	0	0	0	0	0	0	0
Model 55	0	0	0	0	0	0	0
Model 56	0	0	0	0	0	0	0
Model 57	0	0	0	0	0	0	0
Model 58	0	0	0	0	0	0	0
Model 59	0	0	0	0	0	0	0
Model 60	0	0	0	0	0	0	0
Model 61	0	0	0	0	0	0	0
Model 62	0	0	0	0	0	0	0
Model 63	0	0	0	0	0	0	0
Model 64	0	0	0	0	0	0	0
Model 65	0	0	0	0	0	0	0
Model 66	0	0	0	0	0	0	0
Model 67	0	0	0	0	0	0	0
Model 68	0	0	0	0	0	0	0
Model 69	0	0	0	0	0	0	0
Model 70	0	0	0	0	0	0	0
Model 71	0	0	0	0	0	0	0
Model 72	0	0	0	0	0	0	0
Model 73	0	0	0	0	0	0	0
Model 74	0	0	0	0	0	0	0
Model 75	0	0	0	0	0	0	0
Model 76	0	0	0	0	0	0	0
Model 77	0	0	0	0	0	0	0
Model 78	0	0	0	0	0	0	0
Model 79	0	0	0	0	0	0	0
Model 80	0	0	0	0	0	0	0
Model 81	0	0	0	0	0	0	0
Model 82	0	0	0	0	0	0	0
Model 83	0	0	0	0	0	0	0
Model 84	0	0	0	0	0	0	0
Model 85	0	0	0	0	0	0	0
Model 86	0	0	0	0	0	0	0
Model 87	0	0	0	0	0	0	0
Model 88	0	0	0	0	0	0	0
Model 89	0	0	0	0	0	0	0
Model 90	0	0	0	0	0	0	0
Model 91	0	0	0	0	0	0	0
Model 92	0	0	0	0	0	0	0
Model 93	0	0	0	0	0	0	0
Model 94	0	0	0	0	0	0	0
Model 95	0	0	0	0	0	0	0
Model 96	0	0	0	0	0	0	0
Model 97	0	0	0	0	0	0	0
Model 98	0	0	0	0	0	0	0
Model 99	0	0	0	0	0	0	0
Model 100	0	0	0	0	0	0	0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kolejne dwa najlepiej dopasowane modele testowano w ramach analizy wrażliwości.

### 3.5.1.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

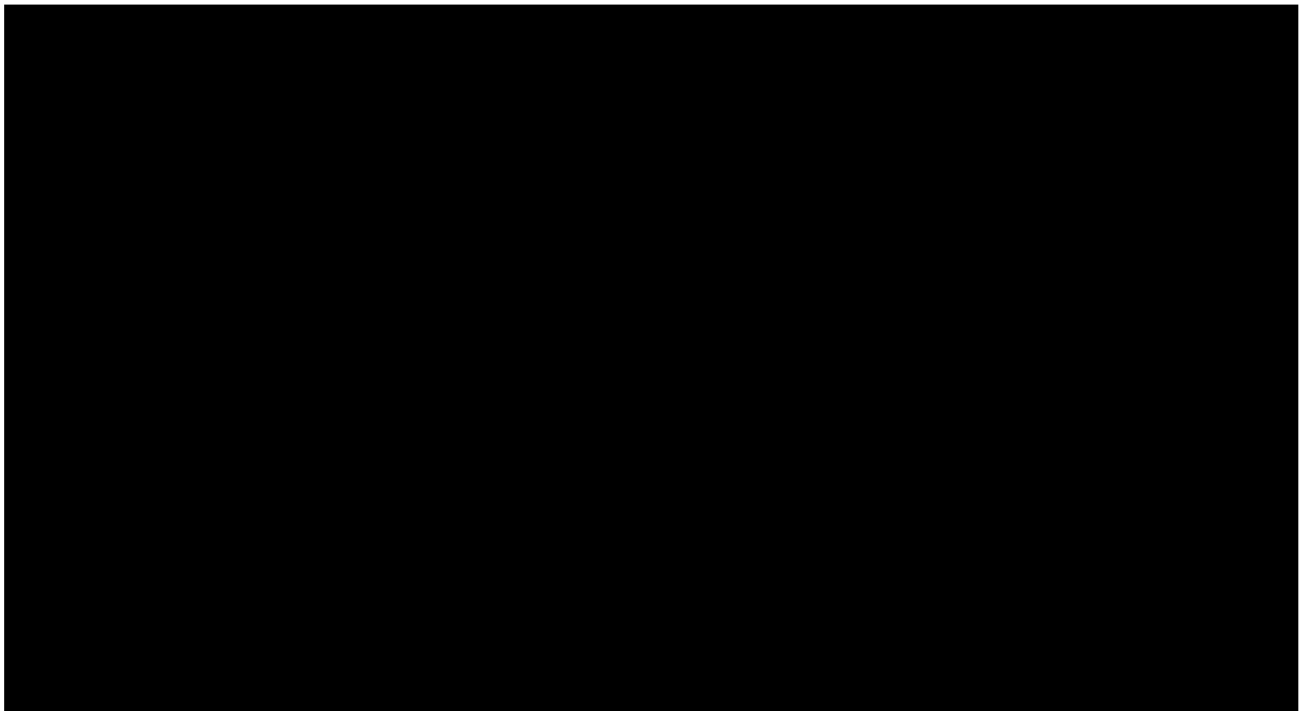
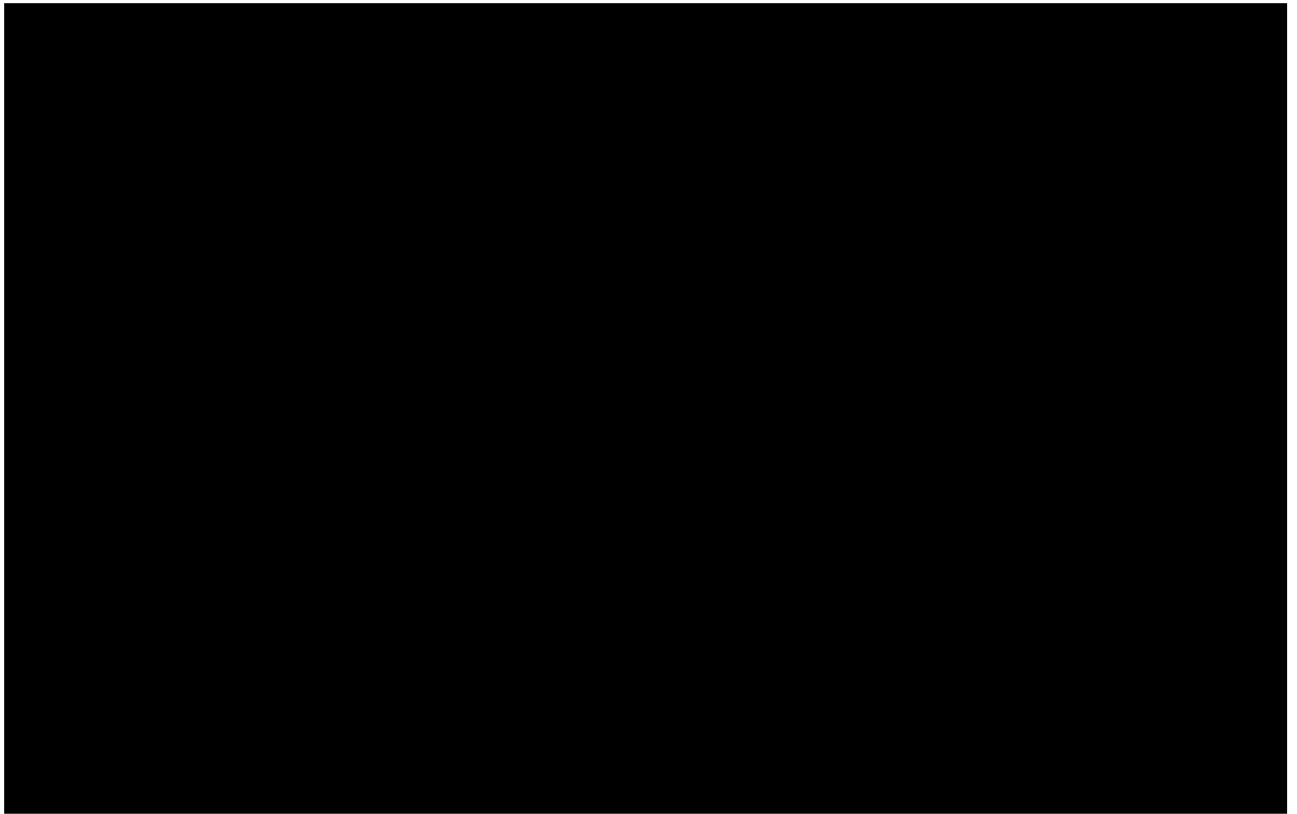
Na podstawie indywidualnych danych uczestników badania FLAURA (tabela poniżej) określono parametryczne modele OS.

**Tabela 4. Podsumowanie danych wykorzystanych w ramach analizy OS.**

	Ozymertynib (n=279)	Erlotynib/ gefitynib (n=277)
<b>Liczba zdarzeń (%)</b>	58 (20,8%)	83 (30,0%)
<b>Mediana (95% CI)</b>	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto

W momencie przeprowadzenia analizy przeżycia 55 pacjentów z grupy kontrolnej badania FLAURA rozpoczęło leczenie ozymertynibem po progresji (48 w ramach zmiany grup leczenia, tj. zjawiska „crossover” oraz 7 poza badaniem w ramach II linii leczenia).







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

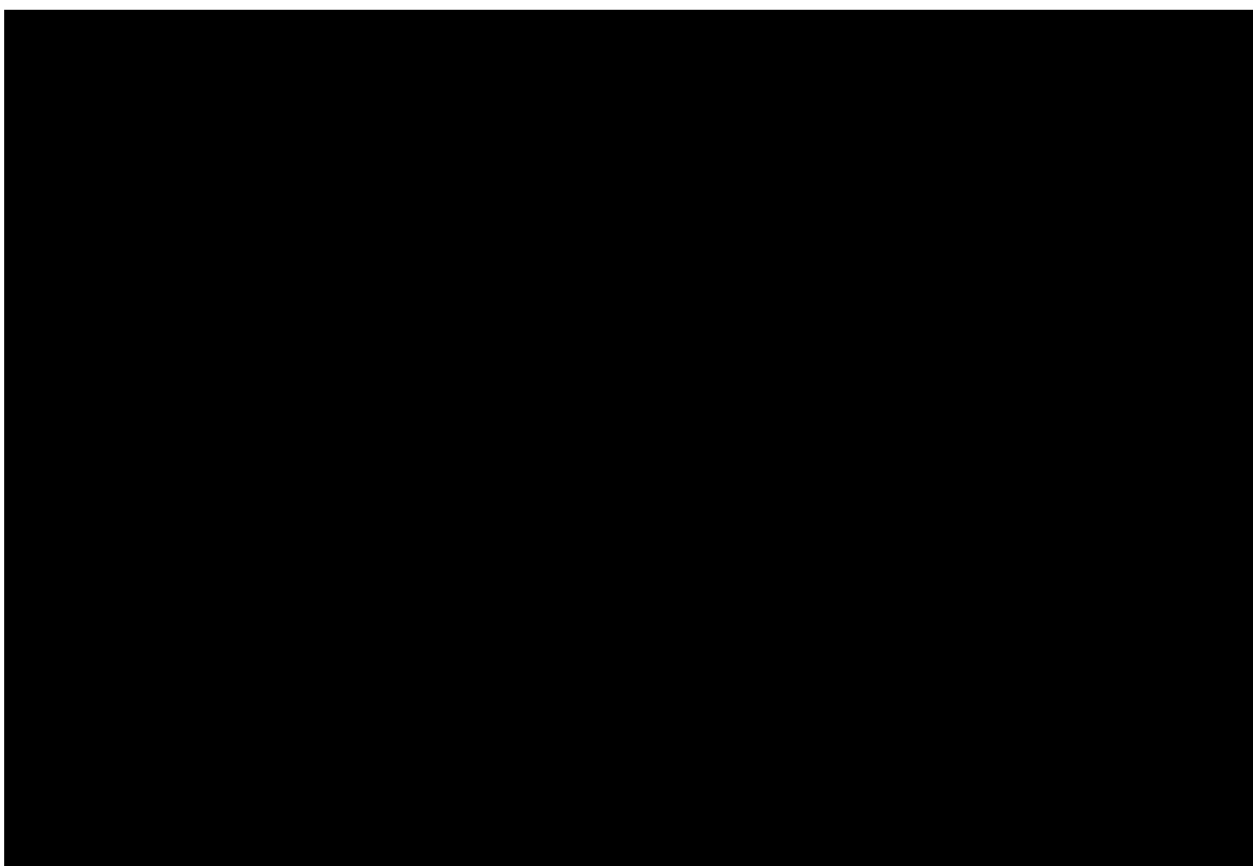
[REDACTED]

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

Wszystkie badania dotyczyły pacjentów o podobnych charakterystykach (wiek, płeć, ECOG, stopień IV, ekson 19 / 21), ale mniej niż 11% pacjentów, którzy otrzymali leczenie kolejnych linii w badaniu LUX-Lung 7 i mniej niż 18% – w badaniu ARCHER-1050 przyjmowało ozymertynib (48% pacjentów w badaniu FLAURA). Ponadto, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) była kryterium wykluczającym z badania ARCHER-1050, co może tłumaczyć wyższe przeżycie obserwowane w ramach tego badania w porównaniu z przeżyciem uczestników badania LUX-Lung 7. Obydwa badania wykazały niższe dwuletnie przeżycie całkowite po zastosowaniu gefitynibu niż badanie FLAURA (65% vs. 51-56%), co najprawdopodobniej wynika z wyższego wykorzystania ozymertynibu w leczeniu II linii w badaniu FLAURA.

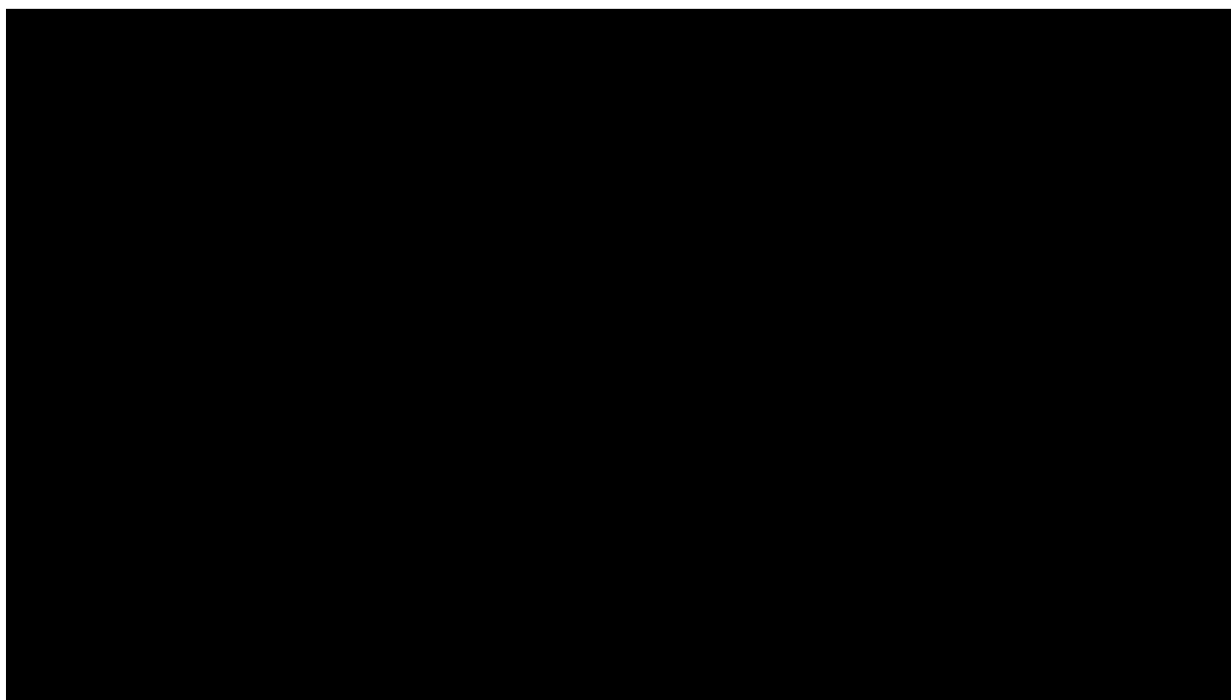
Biorąc pod uwagę w/w ograniczenia badań LUX-Lung 7 i ARCHER 1050 w celu weryfikacji długoterminowej ekstrapolacji przeżycia całkowitego grupy kontrolnej badania FLAURA i braku jakichkolwiek innych długoterminowych obserwacji dotyczących stosowania ozymertynibu w I linii leczenia, walidacja zewnętrzna nie mogła zostać przeprowadzona w pełni poprawnie. Wszystkie analizowane modele zależne wykazywały separację krzywych OS między ozymertynibem i grupą kontrolą w czasie. Tendencję tą można uznać za wiarygodną, biorąc pod uwagę rozbieżność krzywych Kaplan-Meier obserwowaną po około 7-8 miesiącach w badaniu FLAURA, znaczącą korzyść kliniczną ozymertynibu pod postacią przedłużenia PFS, jak również dodatkowe efekty ozymertynibu w zakresie przerzutów do OUN w porównaniu z brakiem jakiegokolwiek efektu na przerzuty do OUN wśród EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji.

Co więcej rozkład Weibull'a pozwala określić dodatkowy efekt kliniczny ozymertynibu pod postacią przedłużenia OS w najbardziej konserwatywny sposób.



Wybór zależnego od leczenia modelu przeżycia z rozkładem Weibull'a potwierdzają również informacje na rysunku poniżej. Porównuje on roczne ryzyko zgonu określone na podstawie każdego modelu parametrycznego ze skorygowanym o wiek i płeć rocznym ryzykiem zgonu osób z Wielkiej Brytanii.

Modele log-logistyczny i log-normalne przewidywały długoterminowe roczne ryzyka zgonu niższe niż wśród osób z populacji ogólnej, co uznano za niewłaściwe biorąc pod uwagę rokowania pacjentów z rakiem płuc w późnym stadium. Model Weibull'a wiązał się z ryzykiem zgonu, który wzrastał w miarę upływu czasu. Dodatkowo model wykładniczy (najniższe AIC i BIA) przewidywał podobne ryzyka zgonu do modelu Weibull'a.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 3.5.1.3. OZYMERTYNIB VS. AFATYNIB

Jak opisano w rozdziale 2.4., w ramach analizy założono taką samą skuteczność afatynibu jak erlotynibu i gefitynibu. Wyniki ramienia kontrolnego badania FLAURA zostały przypisane również grupie chorych stosujących afatynib.

### 3.5.2. DYSKONTYNUACJA LECZENIA Z POWODU ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Wśród pacjentów stanu „PFS” uwzględniono możliwość zaprzestania leczenia I linii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przy ocenie profilu bezpieczeństwa przeprowadzono naiwne zestawienie wyników badań FLAURA [80] i LUX-Lang 7 [81], [82], przypisując profil bezpieczeństwa danemu leczeniu, przy pominięciu potencjalnego wpływ charakterystyk leczonych pacjentów na ten aspekt.

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Ryzyko dyskontynuacji leczenia I linii z powodu zdarzeń niepożądanych.**

	Liczba zdarzeń	Liczba osobolat obserwacji	Wskaźnik miesięczny
<b>Ozymertynib</b>	37	349,90	0,0087
<b>Erlotynib</b>	49	271,90	0,0148
<b>Gefitynib</b>	49	271,90	0,0148
<b>Afatynib</b>	10	182,67	0,0045

Przedstawione powyżej wskaźniki miesięczne zostały uwzględnione w ramach modelu wykładniczego przeżycia bez dyskontynuacji (takie same ryzyko dyskontynuacji niezależnie od momentu leczenia). W badaniu nie raportowano dokładnego momentu dyskontynuacji leczenia, skutkiem czego bardziej złożone modele przeżycia nie mogłyby być uwzględnione. Co więcej ze względu na niską liczbę zdarzeń, z wysokim prawdopodobieństwem bardziej zaawansowane modele nie byłyby istotnie lepiej dopasowane niż model wykładniczy.

### 3.5.3. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

W opracowaniu uwzględniono zdarzenia niepożądane:

- stopnia 3 lub wyższego,
- związane z zastosowanym leczeniem (tylko w przypadku danych z FLAURA; brak takich danych z badania LUX-Lang 7),
- występujące u co najmniej 2% pacjentów z co najmniej jednej grupy badania.

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Ryzyko zdarzeń niepożądanych**

	Ozymertynib	Erlotynib / gefitynib	Afatynib
<b>Liczba pacjentów</b>	279	277	160
<b>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</b>	1 (0,4%)	23 (8,3%)	0 (0,0%)
<b>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</b>	2 (0,7%)	10 (3,6%)	0 (0,0%)
<b>Biegunka</b>	6 (2,2%)	6 (2,2%)	22 (13,8%)
<b>Zmęczenie</b>	4 (1,4%)	3 (1,1%)	9 (5,6%)
<b>Wysypka lub trądzik</b>	6 (2,2%)	27 (9,7%)	16 (10,0%)
<b>Źródło danych</b>	FLAURA [80]		LUX-Lung 7 [81]

Zdarzenia niepożądane zostały uwzględnione w modelu jako zdarzenia jednorazowe na początku horyzontu czasowego analizy. Alternatywnym podejściem jest przekształcenie ryzyka zdarzeń na okresowe wskaźniki ich występowania i ich uwzględnienie w całym okresie leczenia. Korzyści z zastosowania jednorazowego podejścia do zdarzeń niepożądanych są następujące:

- dane te już obejmują aspekt czasowy, ponieważ koszty i utrata jakości życia są zdefiniowane na podstawie jednego zdarzenia;
- uwzględnione dane są określane dla pełnej kohorty badania (dane ITT) i przez to lepiej odzwierciedlają liczbę zdarzeń obserwowanych w badaniach klinicznych. Przy stosowaniu okresowych wskaźników w całym okresie leczenia wpływ zdarzeń niepożądanych jest prawdopodobnie niedoszacowany w odniesieniu do wyników badań klinicznych ze względu na pominięcie części pacjentów, u których wystąpił zgon lub progresja choroby.

Ograniczeniem tego podejścia jest nieprecyzyjne dyskontowanie. Niemniej jednak z uwagi na brak bardziej dokładnych danych (moment wystąpienia i liczba zdarzeń u danego chorego) nie było możliwe bardziej dokładne podejście do rozważanego aspektu.

### 3.5.4. KOLEJNE LINIE LECZENIA

Mając na uwadze charakter przeprowadzonego modelowania uniemożliwiający ocenę wpływu kolejnych linii leczenia na wyniki zdrowotne, w ramach analizy podstawowej uwzględniono odsetek pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia oraz charakter tych linii leczenia na podstawie wyników badania FLAURA.



[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wszystkich grup uwzględniono leczenie III linii docetakselem.

Średni okres stosowania leków II i III linii określono na podstawie wyników badań [100], [101]. Przyjęto stosowanie kolejnych linii leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby (zużycie na podstawie PFS).

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

W opracowaniu uwzględniono stosowanie wszystkich terapii bez ograniczeń czasowych. W praktyce klinicznej podawanie PDC może być ograniczone do 4 lub 6 cykli. Niemniej jednak z uwagi na korzystny wpływ takiego ograniczenia na wyniki niniejszej analizy oraz brak dokładnych danych na temat praktyki

klinicznej w Polsce, ograniczenia czasowe stosowania PDC uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat charakteru i kosztu opieki medycznej wśród tych pacjentów. Dostępne dane dotyczą wyłącznie pacjentów w ostatnich tygodniach przed śmiercią [55], [56] i z wysokim prawdopodobieństwem nie odzwierciedlają kosztów obserwowanych wśród wszystkich pacjentów po progresji choroby w trakcie leczenia I linii.

[REDACTED]

### 3.5.5. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Model oryginalny uwzględniał wagi użyteczności przypisane stanom „PFS” i „Progresja” oraz utratę użyteczności przypisaną zdarzeniom niepożądanym określone na podstawie wyników badania FLAURA oraz opublikowanych informacji.

W ramach scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego kontynuację stosowania leków I linii po progresji choroby (ocena zużycia leków I linii na podstawie analizy czasu do dyskontynuacji leczenia) model uwzględniał również odrębną wagę użyteczności w okresie kontynuacji leczenia I linii po progresji.

W badaniu FLAURA dane z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ -LC13 były zbierane odpowiednio co 6 i 3 tygodnie. Dane te zostały wykorzystane do kalkulacji indeksów EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu mapowania (wykorzystano najdokładniejszy algorytm oceniając na podstawie danych z badań AURA2 i AURA3 – algorytm [105]). W modelu wykorzystano 486 pomiarów przed progresją i 241 pomiarów po progresji; wyniki przedstawiono jako średnia arytmetyczna wszystkich pomiarów (nie zaobserwowano istotnego wpływu pomiarów zależnych, tj. dokonywanych u jednego pacjenta, na wysokość wagi użyteczności). [REDACTED]

Wykorzystanie wspomnianego źródła wiąże się z następującymi zaletami:

- wagi użyteczności dotyczą bezpośrednio pacjentów z wnioskowanej populacji (dane międzynarodowe);
- wagi użyteczności są skorelowane z danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej (to samo źródło wag użyteczności i PFS, OS).

Ograniczeniami wykorzystanego źródła danych są:

- procedura mapowania do indeksów EQ-5D (zweryfikowana przy uwzględnieniu danych z innych badań),
- stosunkowo niska liczebność pomiarów jakości życia po progresji choroby oraz
- wykorzystanie taryf dla indeksów EQ-5D dotyczących populacji innej niż polska.

Potwierdzeniem danych z badania FLAURA są wyniki badania [84].

Labbe 2017 [84] przeprowadził podłużne badanie kohortowe i przedstawił wyniki analizy wysokości wag użyteczności w poszczególnych podgrupach pacjentów z NDRP z Kanady. Przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L wagi użyteczności zostały pogrupowane względem statusu mutacji genetycznej, rodzaju terapii, obecności odpowiedzi na leczenie i stopnia nasilenia objawów.

Waga użyteczności stanu „Progresja” w podgrupie pacjentów z NDRP z mutacją genu EGFR wyniosła 0,70 w pełnej populacji badania (taryfy kanadyjskie). Wartość ta została określona przy uwzględnieniu wielu pomiarów, w tym kilku pomiarów u jednego pacjenta, co pozwoliło uchwycić długoterminowe pogorszenie jakości życia u pacjentów po progresji choroby. Aspekt ten znosi ograniczenia wagi użyteczności progresji choroby z badania FLAURA (pomiarów jednorazowe zaraz po progresji choroby). Tym samym wyniki badania Labbe 2017 [84] zostały uwzględnione w analizie podstawowej. Utratę użyteczności wynikającą z wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie opublikowanych informacji, z preferencyjnym wykorzystaniem wartości parametrów i założeń zaakceptowanych przez agencje HTA przy ocenie wniosków refundacyjnych dotyczących innych EGFR-TKI stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.**

	Utrata wagi	+	+	+

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z NDRP (por. rozdział 12.1.).

Zidentyfikowano 8 badań raportujących wagi użyteczności stanów „PFS” i „Progresja” oraz utratę użyteczności przypisaną zdarzeniom niepożądanym. Zidentyfikowano również opublikowany przegląd systematyczny potwierdzający poprawność selekcji źródeł [112].

Ustalono, że dane wykorzystane w modelu oryginalnym w zadowalającym stopniu odzwierciedlają wyniki przeglądu systematycznego. Do ograniczeń większości zestawów wag użyteczności zakwalifikować można ich charakter – dane pochodzące z badań przekrojowych nieuwzględniające korekty względem potencjalnych różnic w charakterystykach pacjentów. Niemniej jednak wyniki badania FLAURA i badania Labbe 2017 [84] cechują się najwyższą wiarygodnością.

### 3.5.6. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.



Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

### 3.5.7. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami. Niemniej jednak ustalono, że jego funkcjonowanie w wersjach Excel wcześniejszych niż 2007 może nie być prawidłowe.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz niepublikowane dane pochodzące z badań

klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z NDRP w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Tagrisso® w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy, co również odzwierciedlone jest w wynikach analiz dotyczących analogicznych technologii lekowych [55], [58].

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie efektów leczenia obserwowanych w badaniach klinicznych i modelu oraz dostępnej literatury.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [59]-[70], [72]-[77] (marzec 2019).



W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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 późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2019 roku [37].

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „Unit costs” i „Country\_data”).

### **3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z NDRP w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio medyczne związane w całości z leczeniem NDRP wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych,

- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Unit costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

**Tabela 11. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena	Źródło
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3)	540,8	[62]
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 4+)	486,72	[62]
-	5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	162,24	[62]
-	5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16	[62]
-	5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	162,24	[62]
-	5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56	[62]
-	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	[63]
<b>W11</b>	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	[65]
<b>W12</b>	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	[65]
<b>W13</b>	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	[65]
<b>D28</b>	5.51.01.0004028	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	4110	[66]
<b>F46</b>	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1676	[66]
<b>A87A</b>	5.51.01.0001088	Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.	1676	[66]
<b>J49</b>	5.51.01.0009049	Łagodne choroby dermatologiczne	1460	[66]
-	5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192	[59]
-	5.10.00.0000041	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	517	[61]
<b>świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej</b>	5.15.00.0000145	osobodzeń za świadczenia pielęgnacyjne w pielęgniarstwie długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod tym samym adresem zamieszkania	15	[68]
-	5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu / hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	[70]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[70]
-	5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*	3927	[72]
-	5.08.08.0000071	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu*	3927	[72]
-	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	648,96	[74]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW**

#### **3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII**

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib” (por. rozdział 2.1).

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Koszt podawania porównywanych technologii określono na podstawie uwzględnionego schematu ich dawkowania i zawartości podstawowych opakowań (por. rozdział 2.2.). Ze względu na doustne podawanie porównywanych leków, w opracowaniu założono wydawanie pacjentom każdego opakowania leku w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN) [70]. Tym samym uwzględniono wydawanie ozymertynibu, erlotynibu i gefitynibu co 30 dni i wydawanie afatynibu co 28 dni.

W obliczeniach pominięto koszt dodatkowych świadczeń diagnostycznych wykonywanych w trakcie kwalifikacji do I linii leczenia EGFR-TKI – koszt ten nie jest różniący porównywane technologie lekowe.

Koszt świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania porównywanych interwencji został określony na podstawie kosztu świadczeń 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” i 5.08.08.0000071 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu” [72]. [REDACTED]

W ramach analizy podstawowej założono, że w/w kategorii kosztu uwzględniają wszystkie zasoby medyczne zużywane w trakcie opieki nad pacjentem z analizowanej populacji w trakcie leczenia I linii.

### 3.6.2.4. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Koszt kolejnych linii leczenia określono na podstawie dostępnych informacji dotyczących dawkowania uwzględnionych leków.

Wykorzystany w analizie podstawowej koszt kolejnych linii leczenia w cyklu przedstawiono poniżej.

**Tabela 15.** [REDACTED]

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

\* świadczenie 5.08.05.0000008 [63]; \*\* na cykl leczenia (całkowity koszt podzielony przez średnią długość leczenia); koszt świadczeń 5.53.01.0005001 „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” i 5.51.01.0004028 „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej”; uwzględnia ponowne testy (2,12 pacjentów i/lub przeprowadzonych testów w celu identyfikacji jednego pacjenta) [55]; \*\*\* koszt świadczenia 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”; [REDACTED]

W przypadku stosowania ozymertynibu w II linii leczenia chorych z mutacją T790M (aktualnie refundowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii) w opracowaniu uwzględniono koszt testów genetycznych mających potwierdzić obecność tej mutacji. Ustalono, że w chwili obecnej ryczałt za diagnostykę pacjenta w programie lekowym umożliwiającym stosowanie ozymertynibu w II linii leczenia obejmuje koszt badań genetycznych, ale nie są one wyodrębniane w ryczałcie i z tego powodu rozliczane przed przystąpieniem pacjenta do programu lekowego (obecność mutacji ocenianych w ramach badań genetycznych stanowi kryterium włączenia do programu). Tym samym, zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej stosowania ozymertynibu w II linii leczenia [55], w opracowaniu uwzględniono rozliczanie badań genetycznych w ramach świadczenia „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” (5.53.01.0005001) z katalogu 1c, powiązanego ze świadczeniem pobytowym „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej” (JGP D28). Na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [55] ustalono także, że nie u wszystkich pacjentów, u których rozważane jest stosowanie ozymertynibu w II linii, mutacja T790M występuje lub zostaje wykryta przy pierwszym teście genetycznym. [REDACTED]



### 3.6.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dodatkowej opieki medycznej wśród pacjentów stanów „PFS” i „Progresja”.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz DSA\_37) uwzględniono dodatkową opiekę określoną przy uwzględnieniu zużycia zasobów medycznych raportowanych wśród pacjentów z NDRP z Wielkiej Brytanii [83]. Zasobom tym przypisano polskie koszty jednostkowe; szczegóły przedstawiono w arkuszu „Costs\_DM” modelu dołączonego do opracowania.



### 3.6.4. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane, które jest związane z podmiotowymi objawami będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji). Założono także, że zdarzenie niepożądane nie związane z objawami doznawanymi przez chorego będzie skutkowało wyłącznie przedłużeniem pobytu chorego w szpitalu o jeden dzień.

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.**

	Koszt epizodu w PLN	Uwzględnione świadczenia
<b>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</b>	486,72 (dłuższy pobyt w szpitalu)	5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003
<b>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</b>	486,72 (dłuższy pobyt w szpitalu)	5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003
<b>Biegunka</b>	1676,00	F46 Choroby jamy brzusznej
<b>Zmęczenie</b>	1676,00	A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.
<b>Wysypka lub trądzik</b>	1460,00	J49 Łagodne choroby dermatologiczne





W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Parameters”).

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 18. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy	Wytyczne AOTMIT [1]
Próg opłacalności	139 953 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMIT [1]
Horyzont czasowy	20 lat (dożywności)	Założenia, [1]
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Istniejąca, w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatnie	Założenia, [30], [40]
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii		
Dawkowanie porównywanych interwencji		



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywnującej mutacji EGFR.

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
	[REDACTED]		
<b>Koszt jednostkowy porównywanych interwencji</b>	Cykl leczenia opakowaniem	Koszt opakowania w PLN	Oficjalne ceny komparatorów [37], [49]
	Ozymertynib	30	Zgodnie z propozycją
	Erlotyynib	30	9 185,40
	Gefitynib	30	8 885,24
	Afatynib	28	9 618,58
<b>Koszt podawania i monitorowania na cykl leczenia (28 lub 30 dni), w PLN</b>	Koszt podawania*	Koszt monitorowania**	Założenia, AWA dla afatynibu [58]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	* świadczenie 5.08.07.0000004 dla każdego opakowania [70]		
	** świadczenia 5.08.08.0000011 lub 5.08.08.0000071 (3927 PLN) na każdy rok leczenia [72]		
<b>Koszt dodatkowej opieki, koszt opieki końca życia</b>	Brak kosztu w analizie podstawowej (brak danych + zasoby medyczne uwzględnione w innych kategoriach kosztu)		Założenia
<b>Wskaźnik dyskontynuacji leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>	Liczba zdarzeń	Wskaźnik miesięczny	FLAURA [80], LUX-Lang 7 [81], [82]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
<b>Założenia kolejnych linii leczenia</b>	[REDACTED]		FLAURA [80]
<b>Średnia długość stosowania kolejnych linii leczenia</b>	Liczba cykli 30-dniowych		FLAURA [80], [100], [101]

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło																								
	<table border="1"> <tr> <td>PDC: Pemetreksted 500 mg/m<sup>2</sup>+ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni</td> <td>5,78</td> </tr> <tr> <td>Ozymertynib (T790M+), 80 mg/d</td> <td>11,67</td> </tr> <tr> <td>Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni</td> <td>1,70</td> </tr> </table>		PDC: Pemetreksted 500 mg/m <sup>2</sup> + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni	5,78	Ozymertynib (T790M+), 80 mg/d	11,67	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni	1,70																			
PDC: Pemetreksted 500 mg/m <sup>2</sup> + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni	5,78																										
Ozymertynib (T790M+), 80 mg/d	11,67																										
Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni	1,70																										
<b>Koszt jednostkowy leków kolejnych linii leczenia, za 30-dniowy cykl</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>PDC</th> <th>Test T790M</th> <th>Koszt leków</th> <th>Koszt podawania</th> <th>Koszt monitorowania</th> <th>Suma</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>0,00</td> <td>3 642,13</td> <td>540,80</td> <td>270,40*</td> <td>4 453,33</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Docetaksel</td> <td>0,00</td> <td>426,23</td> <td>540,80</td> <td>270,40*</td> <td>1 237,43</td> </tr> </tbody> </table> <p>* świadczenie 5.08.05.0000008 [63]  ** na cykl leczenia; uwzględnia ponowne testy  ***</p>		PDC	Test T790M	Koszt leków	Koszt podawania	Koszt monitorowania	Suma		0,00	3 642,13	540,80	270,40*	4 453,33							Docetaksel	0,00	426,23	540,80	270,40*	1 237,43	Oficjalne ceny [37], [49], AWA dla afatynibu [58], [62], [63], [66], [74],
PDC	Test T790M	Koszt leków	Koszt podawania	Koszt monitorowania	Suma																						
	0,00	3 642,13	540,80	270,40*	4 453,33																						
Docetaksel	0,00	426,23	540,80	270,40*	1 237,43																						
<b>Odsetek wykorzystania schematów w II linii</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PDC</th> <th>Ozymertynib</th> <th>Docetaksel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ozymertynib</td> <td>60%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Erlotynib</td> <td>36%</td> <td>27%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Gefitynib</td> <td>36%</td> <td>27%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Afatynib</td> <td>36%</td> <td>27%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>			PDC	Ozymertynib	Docetaksel	Ozymertynib	60%	0%	0%	Erlotynib	36%	27%	0%	Gefitynib	36%	27%	0%	Afatynib	36%	27%	0%	FLAURA [80]				
	PDC	Ozymertynib	Docetaksel																								
Ozymertynib	60%	0%	0%																								
Erlotynib	36%	27%	0%																								
Gefitynib	36%	27%	0%																								
Afatynib	36%	27%	0%																								
<b>Odsetek wykorzystania schematów w III linii</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PDC</th> <th>Ozymertynib</th> <th>Docetaksel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ozymertynib</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>Erlotynib</td> <td>21%</td> <td>0%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>Gefitynib</td> <td>21%</td> <td>0%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>Afatynib</td> <td>21%</td> <td>0%</td> <td>18%</td> </tr> </tbody> </table>			PDC	Ozymertynib	Docetaksel	Ozymertynib	0%	0%	30%	Erlotynib	21%	0%	18%	Gefitynib	21%	0%	18%	Afatynib	21%	0%	18%	FLAURA [80]				
	PDC	Ozymertynib	Docetaksel																								
Ozymertynib	0%	0%	30%																								
Erlotynib	21%	0%	18%																								
Gefitynib	21%	0%	18%																								
Afatynib	21%	0%	18%																								
<b>Założenia dotyczące skuteczności klinicznej (PFS, OS)</b>	PFS, OS wnioskowanej technologii wyższe od wszystkich komparatorów; PFS, OS afatynibu takie same jak dla erlotynibu i gefitynibu		Analiza kliniczna [41], AWA dla afatynibu [58], [79], [85], [94], [97]																								





3.9. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																		
	[REDACTED]																			
<b>Powierzchnia ciała pacjenta</b>	1,67 m <sup>2</sup> (wpływ na dawkowanie kolejnych linii)	FLAURA [80]																		
<b>Wagi użyteczności stanów</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Waga użyteczności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	FLAURA [80], Labbe 2017 [84]										
Stan	Waga użyteczności																			
[REDACTED]	[REDACTED]																			
[REDACTED]	[REDACTED]																			
[REDACTED]	[REDACTED]																			
<b>Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Utrata wagi użyteczności</th> <th>Okres występowania (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</td> <td>-0,090</td> <td>14,66</td> </tr> <tr> <td>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</td> <td>-0,090</td> <td>14,66</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>-0,147</td> <td>5,53</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>-0,179</td> <td>23,78</td> </tr> <tr> <td>Wysypka lub trądzik</td> <td>-0,202</td> <td>14,66</td> </tr> </tbody> </table>		Utrata wagi użyteczności	Okres występowania (dni)	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	-0,090	14,66	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	-0,090	14,66	Biegunka	-0,147	5,53	Zmęczenie	-0,179	23,78	Wysypka lub trądzik	-0,202	14,66	Założenia, Nafees et al., 2008 [86], model dla afatynibu [85], [87], [88]
	Utrata wagi użyteczności	Okres występowania (dni)																		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	-0,090	14,66																		
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	-0,090	14,66																		
Biegunka	-0,147	5,53																		
Zmęczenie	-0,179	23,78																		
Wysypka lub trądzik	-0,202	14,66																		

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

##### 4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku realizacji większości scenariuszy. Ze względu na wysokość ICER bliską progu w analizie podstawowej [REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ustalono, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności mają założenia dotyczące: efektów stosowania porównywanych technologii (PFS i OS), wag użyteczności uwzględnionych stanów klinicznych i kosztu całkowitego kolejnych linii leczenia.

[Redacted text block]

#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

[Redacted text block]

---

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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



W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41].

Z uwagi na niedojrzałość danych przeżycia całkowitego uczestników badania FLAURA ekstrapolacje długoterminowe są obarczone niepewnością i mają istotny wpływ na wyniki modelu. Przeprowadzona walidacja założeń modelowania wykazała, że ekstrapolowane przeżycie całkowite grupy kontrolnej badania FLAURA jest zgodne z długoterminowymi wynikami innych badań klinicznych. Jednak niepewność pozostaje w zakresie poziomu dodatkowego wpływu ozymertynibu na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji. Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Dostępne niedojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) uczestników badania FLAURA obecnie nie mogą stanowić jednoznacznego dowodu na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wpływu na OS.



Do ograniczeń należy również zaliczyć modelowanie efektów wnioskowanej technologii względem afatynibu. Niemniej jednak wszystkie dostępne publikacje takie jak:

- analiza weryfikacyjna AOTMiT dla afatynibu [58],
- ocena afatynibu przez NICE [85],
- wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych [94], [97], [79], [114],
- wszystkie opublikowane analizy ekonomiczne dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [78], [109], [110], [111], [113],

pozwalają stwierdzić, że najbardziej wiarygodnym założeniem wydaje się być przyjęcie takich samych efektów wszystkich EGFR-TKI starszej generacji.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego ozymertynib z afatynibem [41].

Modelowany wpływ wnioskowanej technologii na koszty i wyniki zdrowotne kolejnych linii leczenia jest również obciążony niepewnością. Wpływ na wyniki zdrowotne został pośrednio uchwycony w ramach oceny przeżycia całkowitego, ale ze względu na brak uwzględnienia bezpośredniego związku przyczynowego pozostaje niepewny. Wpływ wnioskowanej technologii na koszty kolejnych linii leczenia został opracowany na podstawie danych z badania FLAURA, które zostały dostosowane w celu lepszego odzwierciedlenia wytycznych klinicznych (np. ponowne zastosowanie EGFR-TKI zostało wykluczone), a czas trwania tych terapii został ustalony na podstawie danych zewnętrznych, które również mogą być niedojrzałe.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem NDRP w Polsce.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

### **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 5 źródeł: trzy opublikowane analizy ekonomiczne – Aguiar i wsp. [78], Ezeife i wsp. [109] i Wu i wsp. [110], jedno streszczenie analizy ekonomicznej przedkładanej zagranicznej agencji HTA [111] i jedno streszczenie konferencyjne [113].

Informacje na temat metod i wyników zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego.**

Badanie, konflikt interesów	Metody	Podstawowe wyniki
<p><b>Aguiar i wsp., 2018 [78]</b></p> <p>Nie zgłoszono</p>	<p><u>Typ:</u> Opublikowana analiza ekonomiczna  <u>Wskazanie:</u> NDRP, mutacja EGFR(+), I linia  <u>Komparatory:</u> I i II generacja inhibitorów EGFR (afatynib, gefitynib i erlotynib)  <u>Stany modelu:</u> „PFS”, „Progresja”, „Zgon”  <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat  <u>Perspektywa:</u> płatnika za świadczenia medyczne  <u>Warunki:</u> USA, Brazylia  <u>Waluta:</u> USD  <u>Rok oceny kosztów:</u> 2017  <u>Stopy dyskontowe:</u> 2% rocznie  <u>Źródło danych skuteczności klinicznej:</u> FLAURA (dane sczytane z opublikowanych wykresów) + założenie takiej samej skuteczności afatynibu, gefitynibu i erlotynibu  <u>Ocena zużycia leków:</u> mediana PFS  <u>Źródła danych na temat użyteczności:</u> Nafees i wsp., 2008 [86], Doyle i wsp., 2008 [89]</p>	<p><u>Wyniki analizy podstawowej (ozymertynib vs inhibitory EGFR):</u></p> <p>a) zmiana QALY: 0,594 vs afatynib, gefitynib i erlotynib  b) ICER (USA, próg \$180 000): \$226 527 vs erlotynib, \$231 123 vs gefitynib, and \$219 874 vs afatynib  c) ICER (Brazylia, prób \$35 000): \$162 329 vs erlotynib, \$180 804 vs gefitynib, and \$175 432 vs afatynib</p> <p><u>Najwyższy wpływ na ICER:</u> koszt ozymertynibu i determinant wpływu ozymertynibu na OS</p>
<p><b>Ezeife i wsp., 2018 [109]</b></p> <p>Jeden z autorów współpracujący z AstraZeneca</p>	<p><u>Typ:</u> Opublikowana analiza ekonomiczna  <u>Wskazanie:</u> NDRP, mutacja EGFR(+), I linia  <u>Komparatory:</u> standardowe TKI (afatynib, gefitynib)  <u>Stany modelu:</u> PFS, Zgon i 4-5 stanów po progresji  <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat  <u>Perspektywa:</u> płatnika publiczny  <u>Warunki:</u> Kanada  <u>Waluta:</u> CAD  <u>Rok oceny kosztów:</u> 2018  <u>Stopy dyskontowe:</u> 1,5%  <u>Źródło danych skuteczności klinicznej:</u> FLAURA (dane sczytane z opublikowanych wykresów) + założenie takiej samej skuteczności afatynibu, gefitynibu i erlotynibu  <u>Ocena zużycia leków:</u> PFS w cyklu  <u>Źródła danych na temat użyteczności:</u> Nafees i wsp. [86], Nafees i wsp. [102]</p>	<p><u>Wyniki analizy podstawowej (ozymertynib vs inhibitory EGFR):</u></p> <p>a) zmiana QALY: 0,79 vs gefitynib i afatynib  b) ICER (próg 50 000 – 100 000 CAD): 223 133 vs standardowe TKI</p> <p><u>Najwyższy wpływ na ICER:</u> wagi użyteczności, koszt ozymertynibu</p>
<p><b>Wu i wsp., 2018 [110]</b></p> <p>Nie zgłoszono</p>	<p><u>Typ:</u> Opublikowana analiza ekonomiczna  <u>Wskazanie:</u> NDRP, mutacja EGFR(+), I linia  <u>Komparatory:</u> standardowe TKI (afatynib, gefitynib)  <u>Stany modelu:</u> PFS z lub bez przerzutów do OUN, Zgon i 3 stany po progresji  <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat  <u>Perspektywa:</u> płatnik publiczny  <u>Warunki:</u> USA, Chiny  <u>Waluta:</u> USD  <u>Rok oceny kosztów:</u> 2017  <u>Stopy dyskontowe:</u> 3% (USA), 5% (Chiny)  <u>Źródło danych skuteczności klinicznej:</u> FLAURA w zakresie PFS; OS modelowany na podstawie danych dla leczenia kolejnych linii  <u>Ocena zużycia leków:</u> PFS  <u>Źródła danych na temat użyteczności:</u> Nafees i wsp. [86], Nafees i wsp. [102]</p>	<p><u>Wyniki analizy podstawowej (ozymertynib vs inhibitory EGFR):</u></p> <p>a) zmiana QALY (USA): 0,851 vs standardowe TKI  b) zmiana QALY (Chiny): 0,757 vs standardowe TKI  c) ICER (USA, próg \$150 000): \$312 903  d) ICER (Chiny, prób \$30 000): \$41 512</p> <p><u>Najwyższy wpływ na ICER:</u> wagi użyteczności, koszt ozymertynibu, horyzont czasowy</p>
<p><b>CADTH, 2018 [111]</b></p>	<p><u>Typ:</u> Streszczenie oceny analizy ekonomicznej wnioskodawcy, CADTH  <u>Stany modelu:</u> „PFS, 1 linia”, „PFS, 2 linia”, „Progresja”, „Zgon”</p>	<p><u>Wyniki analizy podstawowej (ozymertynib vs inhibitory EGFR):</u></p> <p>a) zmiana QALY: 0,55 vs gefitynib i afatynib</p>

Badanie, konflikt interesów	Metody	Podstawowe wyniki
<p><b>Analiza wnioskodawcy oceniana przez CADTH</b></p>	<p><u>Wskazanie:</u> NDRP, mutacja EGFR(+), I linia  <u>Komparatory:</u> afatynib, gefitynib  <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat  <u>Perspektywa:</u> płatnik publiczny  <u>Warunki:</u> Kanada  <u>Waluta:</u> CAD  <u>Rok oceny kosztów:</u> 2017  <u>Stopy dyskontowe:</u> 1,5%  <u>Źródło danych skuteczności klinicznej:</u> FLAURA + założenie takiej samej skuteczności afatynibu, gefitynibu  <u>Ocena zużycia leków:</u> PFS w danym cyklu lub czas do dyskontynuacji leczenia  <u>Źródła danych na temat użyteczności:</u> niepublikowane dane dotyczące chorych z Kanady (brak danych)</p>	<p>b) ICER bez porozumienia podziału ryzyka (próg 50 000 – 100 000 CAD): 261 768 vs gefitynib, and 270 613 vs afatynib</p> <p><u>Najwyższy wpływ na ICER:</u> parametryczne modele PFS (przyjęto OS zależne od staniu, nie grupy pacjentów), koszt/PFS kolejnych linii leczenia</p>
<p><b>Holleman i wsp., 2018 [113]</b></p> <p><b>Brak danych</b></p>	<p><u>Typ:</u> streszczenie konferencyjne analizy ekonomicznej  <u>Wskazanie:</u> NDRP, mutacja EGFR(+), I linia  <u>Komparatory:</u> I i II generacja inhibitorów EGFR (afatynib, gefitynib i erlotynib)  <u>Stany modelu:</u>  <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat  <u>Perspektywa:</u> społeczna  <u>Warunki:</u> Dania  <u>Waluta:</u> EUR  <u>Rok oceny kosztów:</u> 2017  <u>Stopy dyskontowe:</u> brak danych  <u>Źródło danych skuteczności klinicznej:</u> meta-analiza sieciowa (obliczenia oparte na HR-ach i bazowego przeżycia)  <u>Ocena zużycia leków:</u> brak danych (PFS?)  <u>Źródła danych na temat użyteczności:</u> brak danych</p>	<p><u>Wyniki analizy podstawowej (ozymertynib vs inhibitory EGFR):</u></p> <p>a) zmiana QALY: 0,61 vs afatynib, 0,64 vs gefitynib i 0,48 vs erlotynib  b) ICER (próg 80 000): 140 116 vs erlotynib, 131 842 vs gefitynib, and 168 117 vs afatynib</p> <p><u>Najwyższy wpływ na ICER:</u> brak danych, koszt ozymertynibu?</p>

Za obserwowane różnice w dodatkowych efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora(ów) wpływ mają przede wszystkim: różnice w wysokości stóp dyskontowych, długości horyzontu czasowego, mniej dokładne dane dotyczące: zużycia EGFR-TKI, PFS i/lub OS z badania FLAURA (m.in. PFS i OS szcztane z wykresów Kaplan-Meier – brak możliwości w pełni wiarygodnego odzwierciedlenia przeżycia pacjentów w badaniu FLAURA ze względu na brak informacji na temat rozkładu obserwacji odciętych; zużycie leków na podstawie mediany PFS w badaniu Aguiar i wsp. [78]; brak uwzględnienia dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych) i odrębne źródła informacji na temat wag użyteczności.

Na uwagę zasługują, że w ramach niniejszej analizy ekonomicznej [redacted]

[redacted] potwierdzone przez wyniki badania Labbe 2017 [84]; por. rozdział 3.5.5.). Badania Nafees i wsp., 2008 [86] i Nafees i wsp., 2017 [102], wykorzystywane przez większość opublikowanych analiz ekonomicznych, dotyczyły oceny wag użyteczności stanów klinicznych związanych z



### **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niemniej jednak poszczególne aspekty modelowania zostały wybrane i zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych (por. rozdział 3.5.1.).

## **7. DYSKUSJA**

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® w I linii leczenia NDRP.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz nieopublikowane dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii w I linii leczenia.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci mają możliwość stosowania mniej skutecznych opcji terapeutycznych, które wiązać się mogą z zastosowaniem wnioskowanej technologii po ich niepowodzeniu (wnioskowana technologia i tak jest wykorzystywana, ale tylko u części pacjentów i w momencie, kiedy efekt jej stosowania nie jest już tak silny).

## **8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE**

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, [REDACTED]

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi (innymi inhibitorami receptora naskórkowego czynnika wzrostu, tj. erlotynib, gefitynib i afatynib) [41]. Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie bardziej skutecznej od pozostałych opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc niż zapewnia to finansowanie wnioskowanej technologii tylko w II linii leczenia wśród pacjentów z mutacją T790M (wskazanie objęte refundacją w chwili obecnej).

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: marzec 2019).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.



- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: styczeń 2019).
- [34] Huserau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. M.P.2018.1054.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.124).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: marzec 2019).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2019).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, luty 2019 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2019 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: marzec 2019).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] NBP. Kursy średnioważone walut obcych w złotych (Tabela A). <http://www.nbp.pl>
- [47] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2018. <http://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+aktualizacja+maj+2018r>.
- [48] Statystyki JGP, 2017. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] Komunikat DGL z 22-2-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do listopada 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2019).
- [55] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.7.2017. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [56] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.16.2016. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Tagrisso. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004124/WC500202022.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf)
- [58] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-9/2014. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [59] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 22/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [60] Opis grup. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [61] Katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [62] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [63] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [64] Katalog refundowanych substancji czynnych (chemioterapia). Załącznik nr 1t do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [67] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 74/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [68] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych od 01.07.2018 r. do 31.12.2018 r. Załączniki nr 1-5 do zarządzenia nr 73/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [69] Katalog współczynników. Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [71] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1454-1466.
- [72] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [73] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [74] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [75] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [76] Katalog radioterapii. Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [77] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [78] Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W, San Tan P, Del Giglio A, de Lima Lopes G Jr. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JNSCLCA Oncol.* 2018 May 31. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1395.
- [79] Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(16):e0460. doi:10.1097/MD.0000000000010460.
- [80] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R,



- Marotti M, Rukazenkov Y, Ramaling SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [81] Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölblbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- [82] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölblbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi:10.1093/annonc/mdw611.
- [83] Brown, T., G. Pilkington, A. Bagust, et al. (2013) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 17(31): 1-278.
- [84] Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. 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. doi: 10.1016/j.clc.2016.12.015.
- [85] Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Boland A, Greenhalgh J, Dundar Y, Richardson M, McEntee J, Marshall E. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. LRIG, University of Liverpool, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/125901/#/>
- [86] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84. doi:10.1186/1477-7525-6-84.
- [87] Greenhalgh J, Beale S, Boland A, Bagust A, Dwan K, Richardson M, Fleeman N, McEntee J, Dundar Y, Palmer D. Paclitaxel formulated as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer: A Single Technology Appraisal. LRIG, 2014. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1310501/#/>
- [88] Edwards SJ, Barton S, Nherera L, Trevor N, Krause T, Thurgar EJ. Pixantrone monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A Single Technology Appraisal. BMJ-TAG, London, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/105901/#/>
- [89] Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80. doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.019.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):805-811. doi:10.1097/JTO.000000000000156
- [95] Lin, J. J., Cardarella, S., Lydon, C. A., Dahlberg, S. E., Jackman, D. M., et al. (2016). Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 11(4): 556-565
- [96] Yoshioka, H., Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., et al. (2014). Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 8117). DOI: jco.2014.32.15\_suppl.8117
- [97] Batson, S., Mitchell, S. A., Windisch, R., Damonte, E., Munk, V. C., et al. (2017). Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 10: 2473-2482.
- [98] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [99] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [100] Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib

- beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol.* 2016 Mar;27(3):417-23. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
- [101] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramaling SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [102] Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477.
- [103] Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finfern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013. 8(8):997-1003
- [104] Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer.* 2013 Aug;81(2):288-93.
- [105] Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making.* 2015 Oct;35(7):912-26.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [108] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4331.6.2017. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [109] Ezeife DA, Kirk V, Chew DS, Nixon NA, Lee R, Le LW, Chan KK, Leighl NB. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer.* 2018 Nov;125:1-7. doi:10.1016/j.lungcan.2018.08.024.
- [110] Wu B, Gu X, Zhang Q, Xie F. Cost-Effectiveness of Osimertinib in Treating Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2018 Sep 26. pii: theoncologist.2018-0150. doi:10.1634/theoncologist.2018-0150.
- [111] CADTH. Osimertinib (Tagrisso) NSCLC (first line) - Initial Economic Guidance Report. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nsclc\\_1stln\\_in\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_1stln_in_egr.pdf)
- [112] Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2018 Sep 12;16(1):179. doi: 10.1186/s12955-018-0994-8.
- [113] Holleman M, Al MJ, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness analysis of first-line osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *ISPOR Europe 2018.* Barcelona, Spain, November, 2018. <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/86814?pdfid=58938>
- [114] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, Gallucci R, Garassino MC, Cinquini M. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 May;94(2):213-27. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.11.005.
- [115] Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJM, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2019;12 1413-1421. DOI <https://doi.org/10.2147/OTT.S189438>
- [116] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2019 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań FLAURA [80] i LUX-Lang 7 [81], [82].....	14
Tabela 2. Podsumowanie danych wykorzystanych w ramach analizy PFS. ....	25
Tabela 3. Ocena dopasowania parametrycznych modeli PFS.....	28
Tabela 4. Podsumowanie danych wykorzystanych w ramach analizy OS.....	29
Tabela 5. Ocena dopasowania parametrycznych modeli OS.....	33
Tabela 6. Zewnętrzne dane OS wykorzystane przy walidacji ekstrapolowanych danych OS.....	34
Tabela 7. Ryzyko dyskontynuacji leczenia I linii z powodu zdarzeń niepożądanych.....	37
Tabela 8. Ryzyko zdarzeń niepożądanych.....	38
Tabela 9. Informacje na temat kolejnych linii leczenia.....	39
Tabela 10. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia. ....	42
Tabela 11. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	46
Tabela 12. Uwzględnione koszty jednostkowe leków [37], [49]. W PLN. ....	47
Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tagrisso® 80 mg, 30 tabletek. ....	50
Tabela 14. Koszt jednostkowy komparatorów (w PLN). ....	51
Tabela 15. Koszt kolejnych linii leczenia (w PLN na 30-dniowy cykl).....	52
Tabela 16. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	53
Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości.....	54
Tabela 18. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	57
Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna.....	62
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: progowe ceny Tagrisso® (opakowanie 30 tabletek po 80 mg).....	62
Tabela 21. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	66
Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego. .....	69
Tabela 23. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 13.12.2018).....	83
Tabela 24. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności. ....	86
Tabela 25. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	90
Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 10.12.2018). ....	91
Tabela 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ██████████.....	95
Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ██████████.....	96
Tabela 29. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	98

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. ██████████	11
Rysunek 2. Schemat modelu Markowa: charakter poczynionych obliczeń.	23
Rysunek 3. Schemat modelu Markowa: stany kliniczne i dozwolone (nie obserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami.	23
Rysunek 4. Skumulowany hazard PFS.	26
Rysunek 5. Wykres reszt Cox-Snell'a dla PFS.	27
Rysunek 6. Ocena dopasowania parametrycznych modeli PFS.	28
Rysunek 7. Skumulowany hazard OS.	31
Rysunek 8. Wykres reszt Cox-Snell'a dla OS.	31
Rysunek 9. Ocena dopasowania parametrycznych modeli OS.	32
Rysunek 10. Walidacja zewnętrzna wyników ekstrapolacji OS.	35
Rysunek 11. Porównanie rocznego ryzyka zgonu określonego na podstawie uwzględnionych modeli przeżycia oraz danych dotyczących osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii (punkt wyjścia to wiek 63 lat).	36
Rysunek 12. Średni koszt opakowania Tagrisso® 80MG (dane: nfz.gov.pl).	48
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████	65
Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████	65
Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	85
Rysunek 16. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	94

## 12. ANEKS

### 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) poddawanych leczeniu I linii lub ogółem, niezależnie od linii leczenia – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z EGFR(+) nowotworem płuc.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z NDRP (I linia leczenia lub ogółem),
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja (np. tylko II lub kolejne linie leczenia).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.



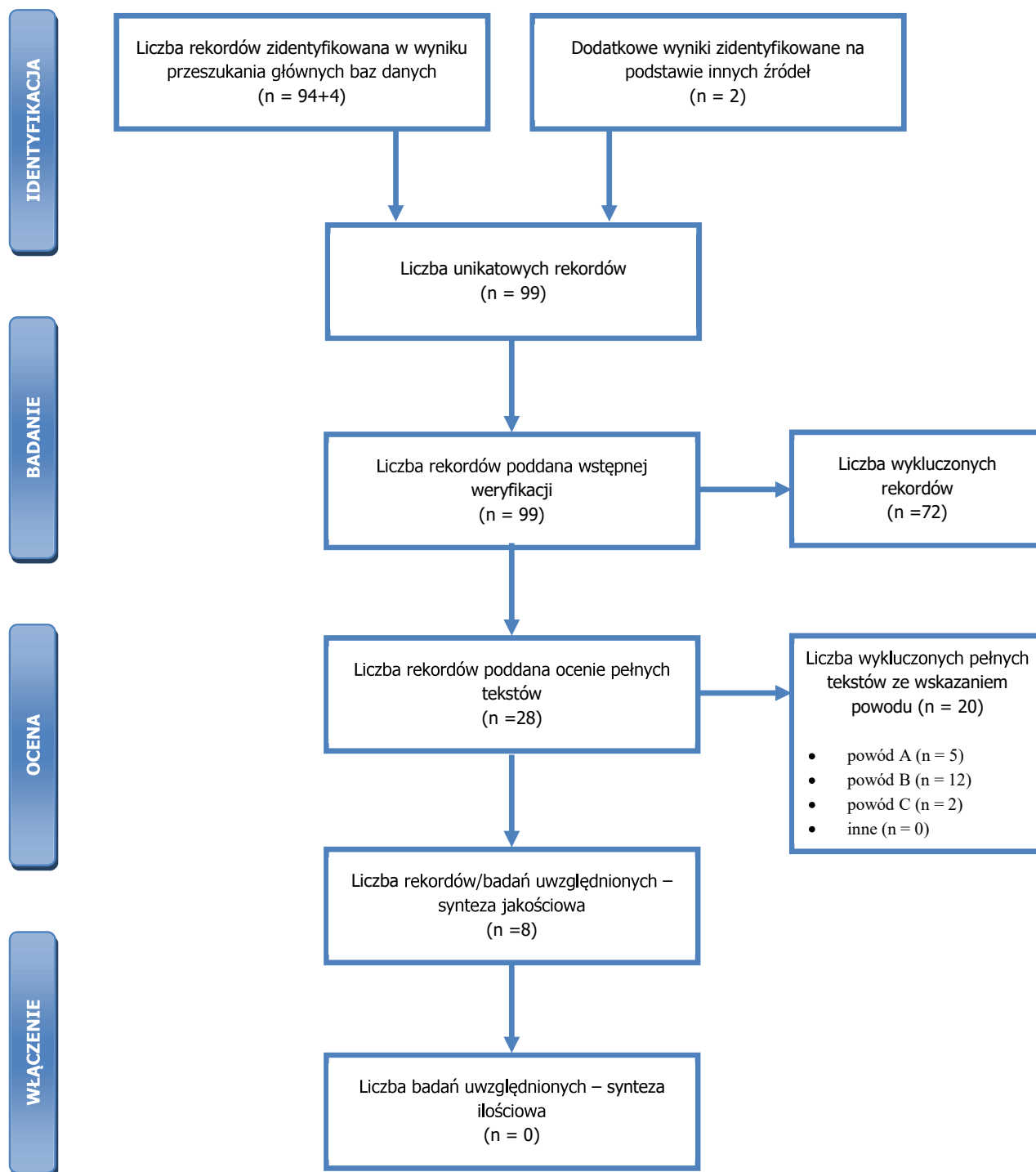


Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywności mutacji EGFR.

Kwerendy	Wynik	
	MEDLINE (PubMed)	Embase
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	5
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	12
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	2
	inne:	0
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<b>8</b>

\* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.





**Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 8 badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z NDRP.

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.**

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubiono wyniki podstawowych stanów wykorzystywane w analizie scenariuszowej)	Uwagi
<b>Analiza danych badania FLAURA (materiał dostarczony z modelem)</b>	W badaniu FLAURA dane z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ -LC13 były zbierane odpowiednio co 6 i 3 tygodnie. Dane te zostały wykorzystane do kalkulacji indeksów EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu mapowania (wykorzystano najdokładniejszy algorytm oceniając na podstawie danych z badań AURA2 i AURA3 – algorytm [105]); wykorzystano 486 pomiarów przed i 241 pomiarów po progresji; wyniki przedstawiono jako średnia arytmetyczna wszystkich pomiarów	<u>Wagi użyteczności:</u> PFS: <b>0,794</b> ± 0,0069 Progresja: <b>0,704</b> ± 0,0152	Populacja zgodna z wnioskowaną (dane międzynarodowe); odzwierciedla dane dotyczące skuteczności klinicznej; procedura mapowania do EQ-5D
<b>Labbé i wsp., 2017 [84]</b>	Badanie EQ-5D-3L wśród 475 pacjentów z metastatycznym NDRP (w tym 183 z mutacją EGFR); lata 2014 – 2016; Kanada	<u>Wagi użyteczności:</u> Stabilna choroba w trakcie leczenia: <b>0,81</b> (EGFR+), <b>0,84</b> (EGFR+, ozymertynib) Progresja: <b>0,70</b> (EGFR+) Stabilna choroba, bez leczenia: 0,80 (EGFR+) W trakcie diagnozy, przed leczeniem: 0,80 (EGFR+)	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (dane Kanadyjskie, wszystkie linie leczenia łącznie); dane EQ-5D, taryfy kanadyjskie; brak adjustacji względem różnych charakterystyk; wiele pomiarów u jednego pacjenta
<b>Fleeman i wsp., 2013 (ERG dla afatynibu) [85]</b>	Zestaw wag użyteczności wykorzystywany w ramach analiz dla afatynibu w I linii leczenia NDRP; wagi użyteczności na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania LUX-Lang 3 (EQ-5D) i badania LUX-Lang 1 (EQ-5D) oraz opublikowanych źródeł (Nafees i wsp., 2008 [86], Chouaid i wsp., 2013 [103])	<u>Wagi użyteczności:</u> PFS: <b>0,784</b> (LUX-Lang 3) Progresja: <b>0,517-0,529</b> (Chouaid i wsp., 2012 [103]) <u>Utrata wagi użyteczności:</u> Biegunka: -0,147 (LUX-Lang 3) Wysypka: -0,202 (LUX-Lang 3) Zmęczenie: -0,179 (LUX-Lang 1) Anemia/zmęczenie: -0,073 (Nafees i wsp., 2008 [86]) Neutropenia: -0,090 (Nafees i wsp., 2008 [86])	Populacja zgodna z wnioskowaną (dane międzynarodowe); dane EQ-5D; brak adjustacji względem różnych charakterystyk
<b>Nafees i wsp., 2008 [86]</b>	100 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na NDRP	<u>Wagi użyteczności:</u> Odpowiedź na leczenie: 0,673 Stabilna choroba: <b>0,653</b> Progresja: <b>0,473</b> <u>Utrata wagi użyteczności:</u> Wysypka: -0,032 Biegunka: -0,047 Zmęczenie: -0,073 Gorączka neutropeniczna: -0,090 Wypadanie włosów: -0,045 Nudności/ wymioty: -0,048 Neutropenia: -0,090	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną; odzwierciedla preferencje społeczne (wyceny osób zdrowych); metoda SG

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubiono wyniki podstawowych stanów wykorzystywane w analizie scenariuszowej)	Uwagi
<b>Doyle i wsp., 2008 [89]</b>	101 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na NDRP	<u>Wagi użyteczności:</u> Odpowiedź na leczenie: 0,712 Stabilna choroba: 0,626 <u>Utrata wagi użyteczności:</u> Kaszel: -0,05 Duszność: -0,05 Ból: -0,07 Kaszel, duszność i ból: -0,17	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną; odzwierciedla preferencje społeczne (wyceny osób zdrowych); metoda SG
<b>Nafees i wsp., 2017 [102]</b>	451 osób z populacji generalnej Australii, Chin, Francji, Południowej Korei, Tajwanu lub Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na NDRP	<u>Wagi użyteczności (globalne):</u> Odpowiedź na leczenie: 0,773 Stabilna choroba: <b>0,754</b> Progresja: <b>0,095</b> <u>Wagi użyteczności (UK):</u> Odpowiedź na leczenie: 0,883 Stabilna choroba: <b>0,840</b> Progresja: <b>0,166</b> <u>Utrata wagi użyteczności (globalne):</u> Biegunka: -0,22 Zmęczenie: -0,29 Gorączka neutropeniczna: -0,47 Wypadanie włosów: -0,14 Nudności/ wymioty: -0,20 Neutropenia: -0,35 Wysypka: -0,15 Krwotok: -0,25 Nadciśnienie: -0,03	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną; odzwierciedla preferencje społeczne (wyceny osób zdrowych); metoda SG
<b>Chouaid i wsp., 2013 [103]</b>	263 chorych na zaawansowany NDRP otrzymujących leczenie w 25 ośrodkach z Europy, Kanady, Australii i Turcji; kwestionariusz EQ-5D	<u>Wagi użyteczności:</u> PFS, ogółem: <b>0,70</b> ± 0,24 (SD) Progresja, ogółem: <b>0,58</b> ± 0,24 (SD) I linia leczenia (PFS): 0,71 ± 0,24 (SD) I linia leczenia (progresja): 0,67 ± 0,20 (SD) II linia leczenia (PFS): 0,74 ± 0,18 (SD) II linia leczenia (progresja): 0,59 ± 0,34 (SD) III linia leczenia i kolejne (PFS): 0,62 ± 0,29 (SD) III linia leczenia i kolejne (progresja): 0,46 ± 0,38 (SD)	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną; kwestionariusz EQ-5D; brak adjustacji względem różnych charakterystyk
<b>Iyer i wsp., 2013 [104]</b>	1231 chorych na zaawansowany NDRP z Francji lub Niemiec; kwestionariusz EQ-5D	<u>Wagi użyteczności:</u> I linia leczenia: <b>0,63</b> ± 0,31 (SD) II linia leczenia: <b>0,53</b> ± 0,38 (SD)	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną; kwestionariusz EQ-5D; brak adjustacji względem różnych charakterystyk

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);

www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database ([http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* ([link.springer.com/journal/41669](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com/](http://www.jhpor.com/)), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania ozymertynibu w leczeniu I linii NDRP (por. rozdział 2.3.).

#### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii NDRP,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. II linia),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak ozymertynibu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://embase.com) nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez [embase.com](http://embase.com)).

**Tabela 25. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.**

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]		
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economics\$ or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$),ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costfly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money,ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$,ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1-11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13-15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18-20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de



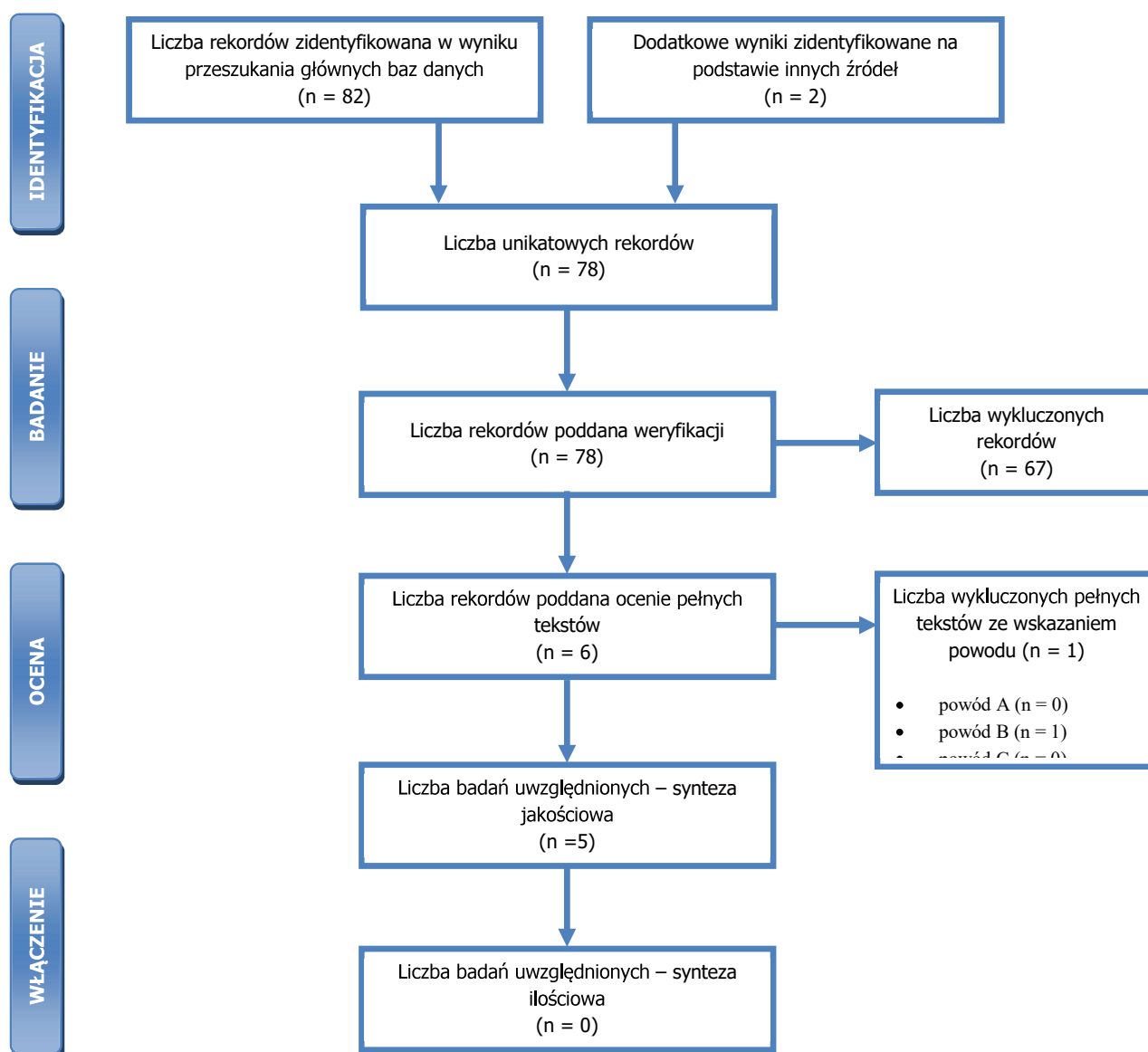






Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszkazania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed) Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:		2
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukiwania dodatkowych baz danych i portali:		78
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		78
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		6
	sumarycznie:		1
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</li> </ul>		0
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</li> </ul>		1
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu odrębnej populacji/ odrębnego wskazania (powód C):</li> <li>inne:</li> </ul>		0
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		5

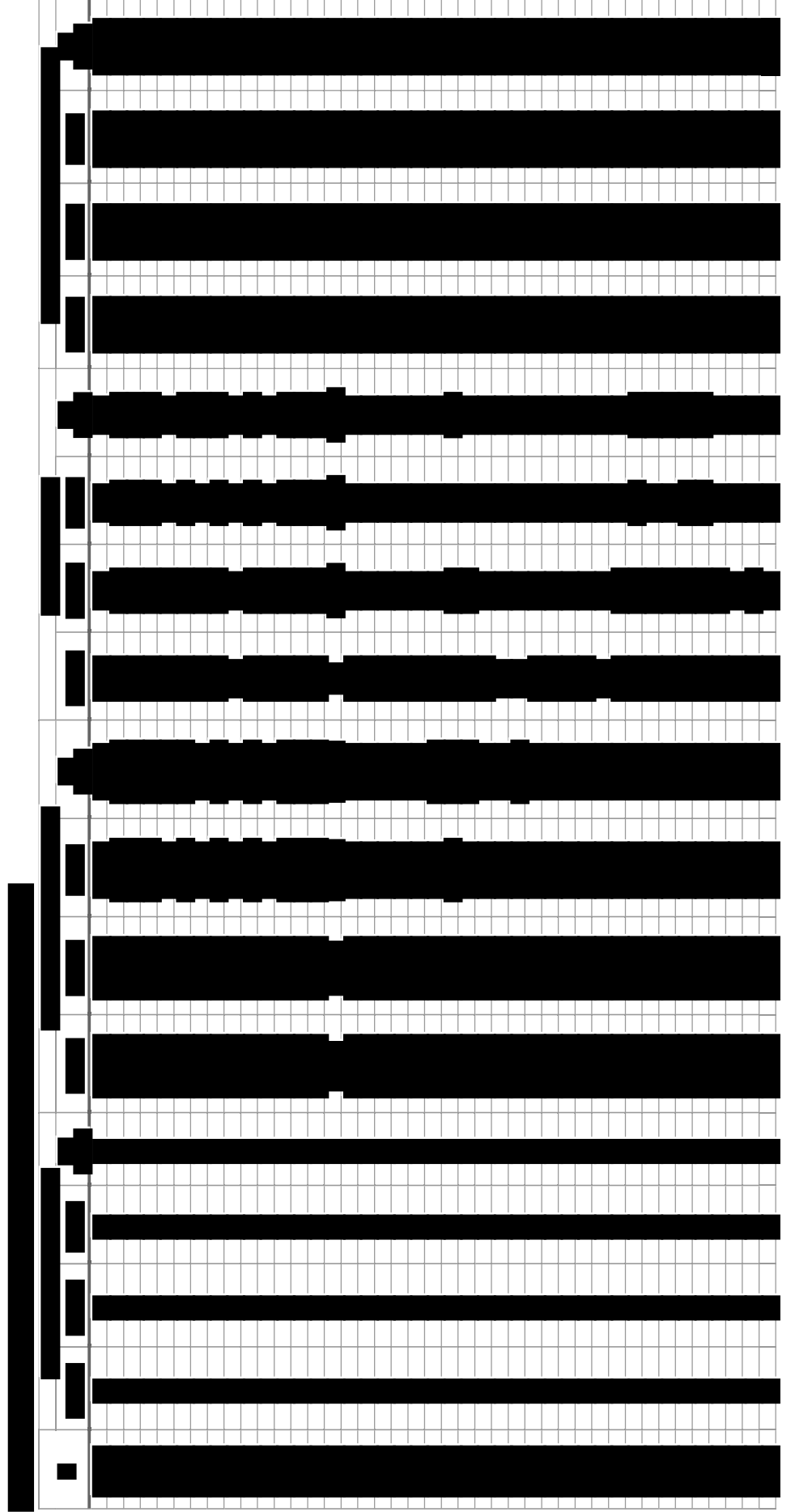
\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukiwania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukiwania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NiHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



**Rysunek 16. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 badań.

### 12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI







## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 29. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	MAR 2019
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 mar 2019)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje grudzień 2018
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 19- Tabela 20.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 19- Tabela 20.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 19-Tabela 20.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 19-Tabela 20.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 19-Tabela 20.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 18.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 18.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast</li> </ul>	TAK	Tabela 19-Tabela 20.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 19- Tabela 20.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	████████████████████	██	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	████████████████████	██	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.



	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	■	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	■	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 25., Tabela 26	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 23.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci</li> </ul>	TAK	Rysunek 16.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 15.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-



	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ( Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.