

Terapia skojarzona dabrafenibem
(Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®])
w leczeniu zaawansowanego niedrob-
nokomórkowego raka płuca z mutacją
BRAF V600

Analiza ekonomiczna

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, raport końcowy

[REDACTED] zbieranie danych kosztowych

[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.

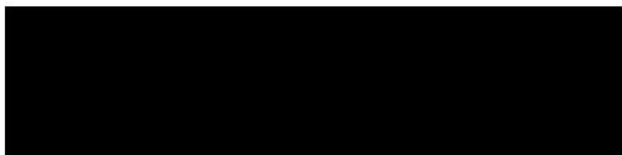
Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.com

[REDACTED]



Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	8
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna	9
2.2 Perspektywa analizy	9
2.3 Horyzont czasowy	9
2.4 Populacja	9
2.5 Model	10
2.6 Parametry kliniczne	11
2.6.1 Estymacja parametryczna krzywej PFS.....	14
2.6.2 Estymacja parametryczna krzywej OS	15
2.6.3 Działania niepożądane	17
2.7 Koszty.....	17
2.7.1 Koszty leków.....	17
2.7.1.1 Koszty leków w terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib	17
2.7.1.2 Koszty leków w terapii docetakselem.....	18
2.7.1.3 Czas trwania leczenia	23
2.7.2 Koszty diagnostyki i monitorowania.....	23
2.7.2.1 Koszty monitorowania w ramach PL.....	24
2.7.2.2 Koszty diagnostyki w PL.....	24
2.7.2.3 Koszty monitorowania w ramach leczenia docetakselem	27
2.7.3 Koszty BSC	28
2.7.4 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	28
2.7.4.1 Anemia, zmniejszona liczba białych krwinek (leukopenia), neutropenia	29
2.7.4.2 Dusznosc	29
2.7.4.3 Hiponatremia	29
2.7.5 Koszty opieki terminalnej	30
2.8 Użyteczności stanu zdrowia	31
2.9 Zestawienie parametrów modelu.....	34
2.10 Analiza progowa	36
2.11 Analiza wrażliwości	36
2.12 Analiza probabilistyczna	37
2.13 Analiza minimalizacji kosztów	38
2.14 Analiza minimalizacji kosztów w I linii leczenia	39
2.15 Dyskontowanie	39

2.16	Walidacja	39
2.16.1	Walidacja wewnętrzna	39
2.16.2	Walidacja konwergencji	40
2.16.3	Walidacja zewnętrzna.....	40
3	Wyniki	41
3.1	Scenariusz podstawowy	41
3.2	Analiza wrażliwości	44
3.3	Analiza probabilistyczna	60
3.4	Analiza minimalizacji kosztów	69
3.5	Analiza minimalizacji kosztów w I linii leczenia	71
4	Ograniczenia	73
5	Dyskusja	74
6	Wnioski	77
7	Aneks	78
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	78
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	82
7.3	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	85
	Spis rycin	88
	Spis tabel	90
	Bibliografia	93

Wykaz skrótów i akronimów

2L	druga linia leczenia
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	model pola pod krzywą (ang. <i>area under curve</i>)
bd	brak danych
BIC	kryterium bayesowskie (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BRF113928	akronim niekontrolowanego badania II fazy dabrafenibu i trametynibu
BSA	całkowita powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz badania jakości życia EQ-5D
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PL	program lekowy
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RDI	względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TK	tomografia komputerowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia). Efektywność kosztową terapii skojarzonej porównano z efektywnością kosztową terapii docetakselem oraz najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). W ramach dodatkowej analizy przeprowadzono również analizy minimalizacji kosztów w I i II linii leczenia. Wówczas komparatorem w I linii leczenia wybrano schemat chemioterapii pemetreksedu z cisplatyną.

Metody

W analizie kosztów-użyteczności (CUA) wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia), którzy mogą stosować leki z terapii skojarzonej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatów Tafinlar® oraz Mekinist®. Dołączono również dwie dodatkowe zakładki z analizą minimalizacji kosztów w I i II linii leczenia.

Wykorzystany w analizie model opierający się na obliczeniach pola pod krzywą przeżycia (AUC) pozwalał na uwzględnienie następujących stanów zdrowia: stan przed progresją, stan po progresji oraz zgon. Pacjenci w modelu otrzymują leczenie aktywne wyłącznie w stanie choroby stabilnej (przed progresją) do czasu zakończenia leczenia. W tym stanie są im naliczane koszty związane z terapią i monitorowaniem oraz jednorazowo koszty związane z występowaniem działań niepożądanych. Pacjenci w stanie progresji mają naliczane koszty w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). Każdemu pacjentowi jest też naliczany koszt opieki terminalnej (jednorazowo).

Komparatorami dla terapii skojarzonej są terapia docetakselem oraz najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) w II linii leczenia oraz pemetreksedu z cisplatyną w ramach analizy minimalizacji kosztów w I linii leczenia. Ze względu na ograniczenia czasowe, spowodowane złożeniem wniosku w ramach RDTL, nie udało się przeprowadzić badania ankietowego w celu oszacowania kosztów i zużycia zasobów dla obu terapii. Charakterystyki zużycia zasobów i kosztów w ramach poszczególnych terapii zostały opracowane na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ oraz metodologii innej analizy ekonomicznej dotyczącej zaawansowanego NDRP, złożonej w AOTMiT.

Podstawowym źródłem danych o skuteczności terapii skojarzonej jest badanie BRF113928. Z uwagi na fakt, że jest to badanie niekontrolowane, dane o skuteczności komparatorów zaczerpnięto z innych badań klinicznych w populacji chorych z zaawansowanym NDRP (Hanna 2004, Shepherd 2005 odpowiednio dla docetakselu i BSC). W analizie przeprowadzono najlepsze dopasowanie rozkładów parametrycznych do krzywych PFS i OS uzyskanych z badań pierwotnych. W analizie wykorzystano także dane o częstości występowania działań niepożądanych (co najmniej 3. stopnia przy częstości co najmniej 5%).

Wnioskodawca ubiega się o wprowadzenie nowego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”. Wycenę programu sporządzono w oparciu o rozliczenie kosztów diagnostyki na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ. Pozostałe koszty jednostkowe szacowano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ i statystyki JGP, aktualne na dzień składania wniosku, z uwzględnieniem Obwieszczenia Ministra Zdrowia określającego warunki refundacji leków obowiązujące od 1 maja 2019 r.

Cena zbytu netto opakowań leków z terapii skojarzonej jest zgodna z wartościami zamieszczonymi w Obwieszczeniu MZ (koszt dawki dziennej równy ok. 1 923,54 zł).

Wykonano przegląd systematyczny użyteczności, w którym odnaleziono przegląd użyteczności w zaawansowanym, niedrobnokomórkowym raku płuca w szczególności dotyczącym populacji w co najmniej 2. linii leczenia (Paracha 2018). Na podstawie przeglądu zidentyfikowano trzy zestawy użyteczności, które wykorzystano w analizie podstawowej (użyteczności pochodzące z publikacji pełnotekstowej) oraz w analizie wrażliwości (użyteczności pochodzące z posterów/abstraktów). W każdym z zestawów do pomiaru jakości życia stosowano kwestionariusz EQ-5D zalecany w wytycznych AOTMiT. Do wartości użyteczności z publikacji zastosowano dodatkowy przelicznik na podstawie wyników z innego badania (Nafees 2008), dzięki czemu uzyskano wartość użyteczności dla pacjentów przed przystąpieniem do leczenia.

Miarą wyników efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki analizy przedstawiono w czterech wariantach, uwzględniając zaproponowany przez zleceniodawcę RSS oraz perspektywę analizy dla obu komparatorów. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Uzyskany wynik inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) porównano z obowiązującym obecnie w Polsce progiem efektywności kosztowej wynoszącym 139 953 zł/QALY.

Model poddano walidacji. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuc z mutacją BRAF V600.

Przygotowano ponadto dwa dodatkowe warianty analizy minimalizacji kosztów, odpowiednio dla zastosowania terapii skojarzonej w I i II linii leczenia.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z docetakselem i BSC pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (0,99 QALY i 1,04 QALY odpowiednio w porównaniu z docetakselem i BSC). Koszty całkowite są większe w przypadku terapii skojarzonej, co wynika głównie z kosztów leków i monitorowania leczenia.

Wartość ICUR z perspektywy NFZ z RSS wyniosła [redacted], natomiast z perspektywy NFZ bez RSS 667 085,65 zł/QALY oraz 629 803,04 zł/QALY, odpowiednio dla porównania z docetakselem i BSC.

Wartości ICUR z perspektywy wspólnej różniły się z uwagi na różnice w kosztach BSC oraz kosztach premedykacji związanej z terapią docetakselem. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej z RSS wyniosła [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej bez RSS 667 375,26 zł/QALY oraz 630 003,22 zł/QALY, odpowiednio dla porównania z docetakselem i BSC.

Wyniki analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków z analizy. Największy wpływ na końcowe wyniki mają takie parametry jak długość horyzontu analizy czy czas trwania leczenia. W każdym z tych przypadków w analizie podstawowej przyjęto wartości parametrów zgodne ze wskazaniem wytycznych AOTMiT i założeń Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii skojarzonej w porównaniu z docetakselem w wariacie z RSS wynosi [redacted] zaś w wariacie bez RSS 0,0%. Dla porównania z BSC to prawdopodobieństwo jest równe [redacted] i 0,0%, odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS wskazują, że w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym całkowite koszty leczenia terapią skojarzoną w II linii leczenia wyniosą [REDACTED].

Z kolei w wariacie pierwszej linii leczenia, z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty leczenia terapią skojarzoną wyniosły [REDACTED].

Wnioski

Zastosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu z docetakselem oraz najlepszą terapią podtrzymującą (BSC). Dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, która jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów charakteryzujących się bardzo wysoką śmiertelnością, terapia skojarzona stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej populacji i przede wszystkim daje szansę na przedłużenie życia w sytuacji, w której zostały wykorzystane standardowe, dostępne schematy chemioterapeutyczne.

[REDACTED]

Słowa kluczowe

Terapia skojarzona, dabrafenib, tramety nib, Tafinlar®, Mekinist®, niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza kosztów-żyteczności

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i tramety nibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia). Efektywność kosztową terapii skojarzonej poró, bwnano z efektywnością kosztową terapii docetaksem oraz najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*). W ramach dodatkowej analizy przeprowadzono również analizy minimalizacji kosztów w I i II linii leczenia. Wówczas komparatorem w I linii leczenia wybrano schemat chemioterapii pemetreksedu z cisplatiną.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia). Dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w I linii leczenia.
Interwencja	Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i tramety nibem (2 mg, raz dziennie)
Komparator	Docetaksel lub najlepsza terapia podtrzymująca (BSC); w ramach analizy minimalizacji kosztów w I linii leczenia pemetreksed z cisplatiną
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)• Koszt leczenia• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), gdzie analizowano iloraz inkrementalnych kosztów i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania BRF113928 (Planchard 2016). Jest to niekontrolowane badanie II fazy, w którym pacjenci byli przyporządkowani do trzech kohort, z czego druga dotyczyła leczenia NDRP w co najmniej drugiej linii terapią skojarzoną. Badanie zostało dokładnie opisane w ramach analizy klinicznej.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę wykonano z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz NFZ i pacjenta (perspektywa wspólna). Perspektywa wspólna uwzględniała koszty pacjenta wynikające z współpłacenia za leki w ramach najlepszej terapii podtrzymującej oraz w ramach premedykacji związanej z terapią docetakselem.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 10-letnim horyzoncie czasowym, utożsamianym z horyzontem dożywnym, z uwagi na krótkie przeżycie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Według danych epidemiologicznych przeżycie 5-letnie u pacjentów z rakiem płuca nie przekracza 15% (Szczekliki 2016). Przyjęto długość cyklu równą 1 miesiąc.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu 10-letniego na horyzont 5- i 20-letni.

2.4 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia), którzy mogą stosować leki z terapii skojarzonej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatów Tafinlar® oraz Mekinist® (ChPL Tafinlar, ChPL Mekinist).

W modelu określono charakterystykę populacji (Tab. 2) poprzez podanie danych o:

- średnim wieku populacji,
- średniej masie pacjenta,
- średniej wartości powierzchni ciała (BSA, ang. *body surface area*).

Średni wiek populacji uzyskano z badania BRF113928 (Planchard 2016). Do oceny dawkowania chemioterapii wykorzystano dane o średniej masie pacjenta (NICE Niwolumab) i powierzchni ciała (Sacco 2010). Szczegóły zamieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym.

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek (lata)	64	Planchard 2016
Średnia masa (kg)	70	NICE Niwolumab
Średnia wartość BSA (m ²)	1,79	Sacco 2010

2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel® dostarczonego przez zleceniodawcę raportu. Na potrzeby niniejszego opracowania został on dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów oraz odpowiednich wartości stóp dyskontowych.

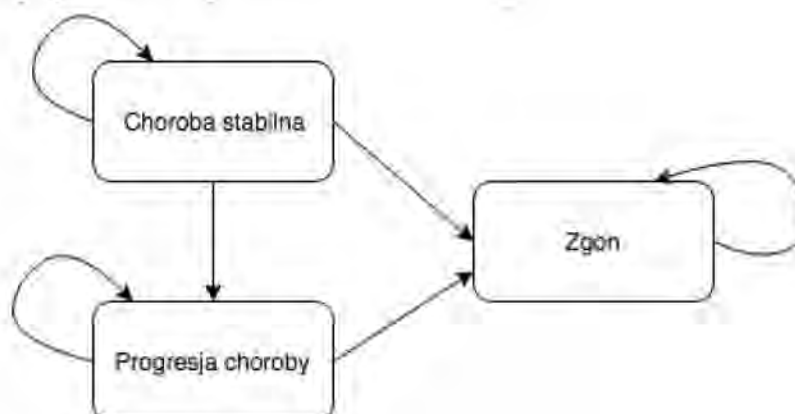
W analizie wykorzystano model opierający się na obliczeniach pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under curve*, AUC). Tego typu modele są często wykorzystywane w opisie przebiegów chorób nowotworowych z przerzutami (NICE Kryzotynib 2016, NICE Nintedanib 2015). Model taki dobrze odzwierciedla charakterystykę choroby i wykorzystuje podstawowe dane z badań klinicznych (PFS, OS).

W modelu wyróżniono następujące 3 stany zdrowia:

- przed progresją,
- po progresji,
- zgon.

Możliwe schematy przejść pacjentów w modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.



Pacjenci wchodzi do modelu po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia i pozostają w stanie choroby stabilnej. Mogą w tym stanie doświadczyć zgonu lub progresji choroby. Odsetek chorych z progresją jest w każdym cyklu obliczany jako różnica pacjentów, którzy zmarli i tych, którzy pozostawali w stanie choroby stabilnej. Nie ma możliwości powrotu ze

stanu progresji do stanu choroby stabilnej. Model działa z zastosowaniem miesięcznego cyklu, co dobrze odpowiada częstotliwości diagnostyki zaawansowania choroby. Zgon jest stanem absorbującym.

Pacjenci otrzymują leczenie aktywne wyłącznie w stanie choroby stabilnej do czasu zakończenia leczenia. W tym stanie są im naliczane koszty związane z terapią i monitorowaniem oraz koszty związane z występowaniem działań niepożądanych. Pacjenci w stanie progresji mają naliczane koszty w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). Każdemu pacjentowi jest też jednorazowo naliczany koszt opieki terminalnej.

2.6 Parametry kliniczne

W modelu uwzględniono parametry kliniczne obejmujące dane dotyczące przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Do krzywych uzyskanych w badaniach dopasowano następnie krzywe rozkładów parametrycznych, aby uzyskać prawdopodobieństwa przejść między stanami dla okresów dłuższych niż obejmujące badania kliniczne. Dla terapii skojarzonej oryginalne krzywe przeżycia pochodziły bezpośrednio z danych z badania BRF113928. Krzywe przeżycia dla poszczególnych komparatorów uzyskano za pomocą oprogramowania służącego do digitalizacji wykresów (Engauge software). Autorzy modelu wykorzystali metody ekstrapolacji opisane w publikacji i spójne z rekomendacjami NICE (Guyot 2012, NICE DSU 2013). Krzywe dla docetakselu uzyskano z badania Hanna 2004 (Hanna 2004), zaś dla BSC z badania Shepherd 2005 (Shepherd 2005).

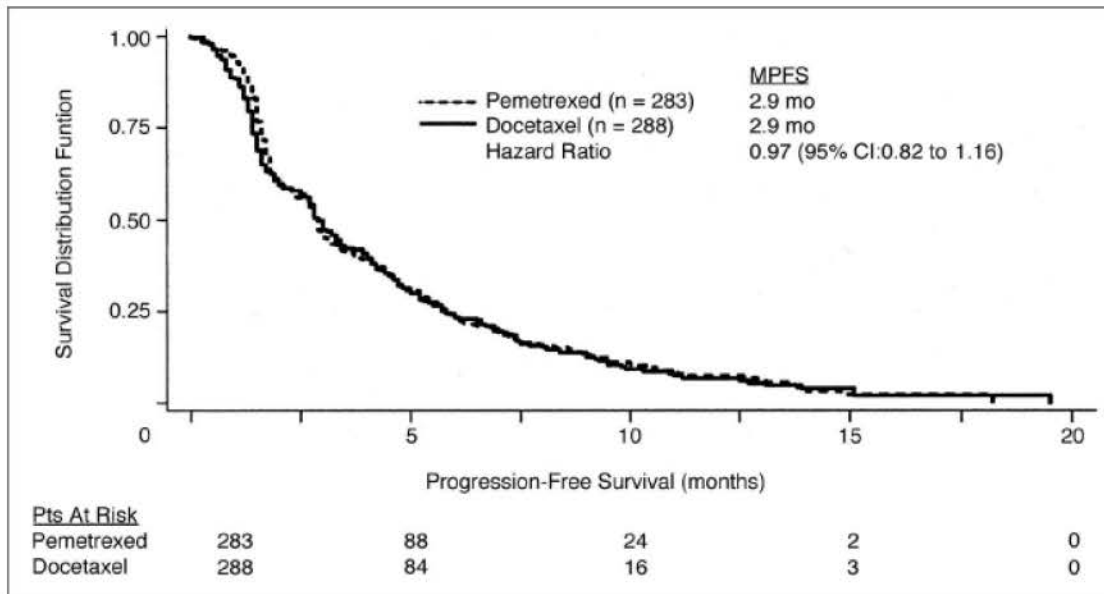
Prognozowane krzywe PFS i OS były szacowane na podstawie najlepszego dopasowania rozkładów do danych z badań klinicznych według kryterium AIC (kryterium informacyjne Akaikego, ang. *Akaike information criterion*) i kryterium BIC (kryterium bayesowskie, ang. *Bayesian Information Criterion*). Im niższa wartość kryterium, tym lepsze dopasowanie.

Krzywe PFS oraz OS dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu pochodziły z niekontrolowanego badania II fazy BRF113928, szczegółowo przedstawionego w analizie klinicznej (Planchard 2016, AK 2019). Pacjenci w badaniu byli przyporządkowani do trzech kohort, z czego druga dotyczyła leczenia NDRP w drugiej linii terapią skojarzoną (N=57). PFS i OS stanowiły drugorzędowe punkty końcowe badania. Populacja pacjentów w drugiej kohorcie odzwierciedlała charakterystykę populacji z zaawansowanym NDRP. Znaczna większość tej populacji stanowili pacjenci z rakiem gruczołowym (98%, Planchard 2016). W publikacji Planchard 2016 zamieszczono wyniki dla mediany czasu obserwacji równej 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca). W tym okresie mediana PFS w badaniu w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 miesiąca). Szacowana mediana OS, zgodnie z oryginalnymi danymi poszczególnych pacjentów (Novartis 2015), wyniosła [REDACTED] miesięcy (95% CI: [REDACTED]). W AK 2019 przytoczono również zaktualizowane wyniki dla dłuższego czasu obserwacji (16,2 miesiąca, Planchard 2017). Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji się nie zmieniła, natomiast mediana OS wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto).

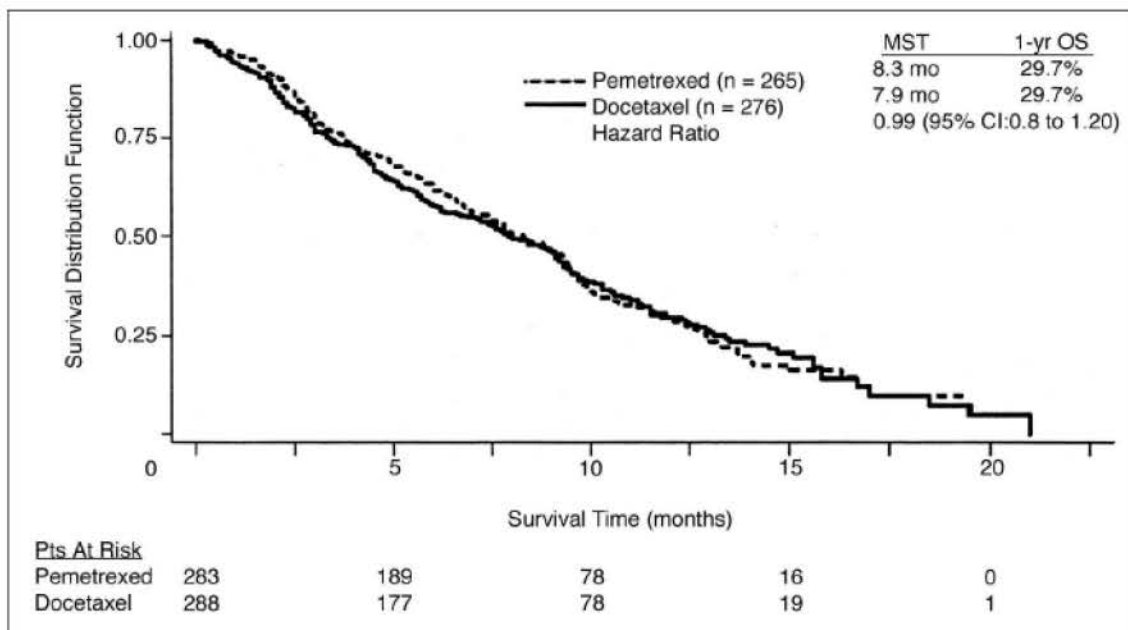
Nie odnaleziono badań klinicznych dla komparatorów (docetaksel i BSC) w zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600. Wykorzystano dane z innych badań klinicznych NDRP, w których docetaksel i BSC były rozważane jako komparator.

Dla terapii docetakselem krzywe PFS i OS uzyskano z badania Hanna 2004, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pemetreksedu z docetakselem. Badanie randomizowane III fazy dotyczyło populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszej linii leczenia chemioterapią. Krzywe Kaplana-Meiera dla ramienia docetakselu (N=288) wykorzystano do estymacji rozkładu parametrycznego (Ryc. 2 i Ryc. 3).

Ryc. 2. Krzywa K-M dla przeżycia bez progresji pacjentów leczonych docetakselem (Hanna 2004).



Ryc. 3. Krzywa K-M dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych docetakselem (Hanna 2004).

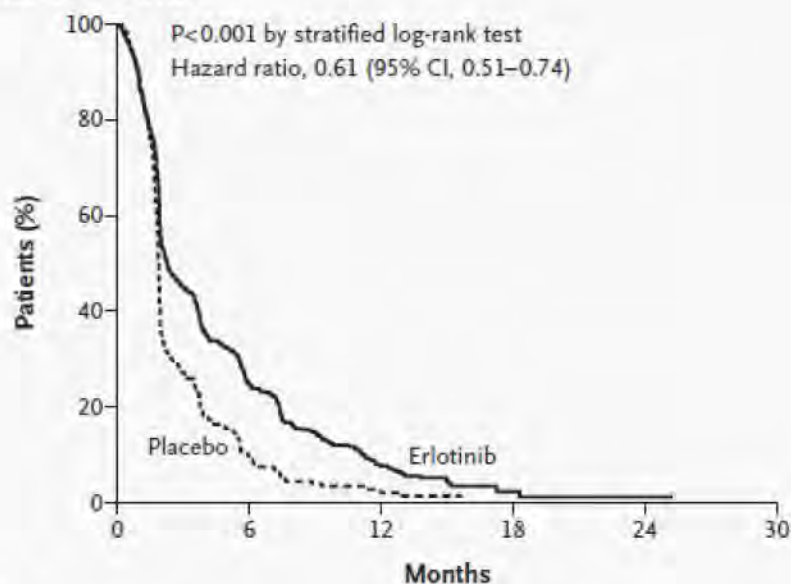


Krzywe PFS i OS dla leczenia BSC uzyskano z badania Shepherd 2005, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu z placebo. Badanie randomizowane III fazy dotyczyło populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy byli wcześniej leczeni w jednej

lub dwóch liniach leczenia. Do estymacji rozkładów PFS i OS dla BSC wykorzystano dane z ramienia placebo (N=243) (por. Ryc. 4 i Ryc. 5).

Ryc. 4. Krzywa K-M dla przeżycia bez progresji pacjentów leczonych placebo (BSC) (Shepherd 2005).

B Progression-free Survival

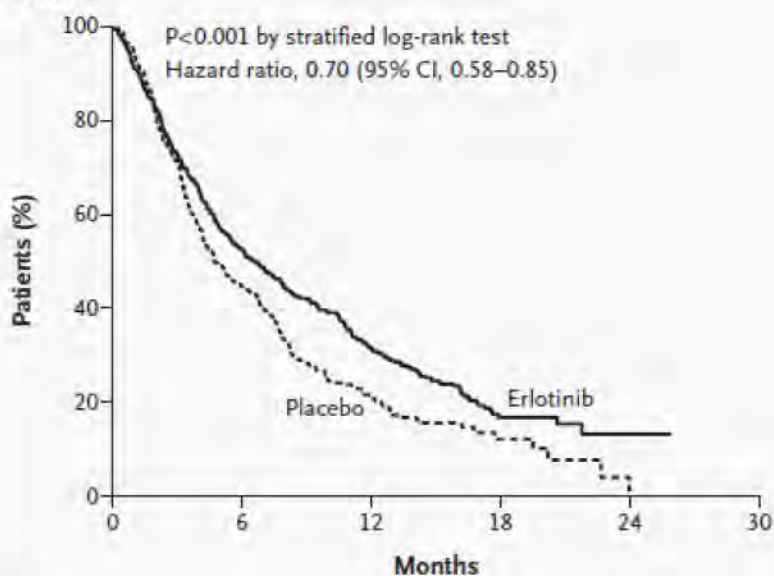


No. at Risk

Placebo	243	20	3	0	0	0
Erlotinib	488	115	27	2	1	0

Ryc. 5. Krzywa K-M dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych placebo (BSC) (Shepherd 2005).

A Overall Survival



No. at Risk

Placebo	243	107	50	9	0	0
Erlotinib	488	255	145	23	4	0

2.6.1 Estymacja parametryczna krzywej PFS

Poszczególne parametry poszukiwanych rozkładów PFS oraz wartości kryteriów AIC i BIC zestawiono w poniższych tabelach i na Ryc. 6.

Dla terapii skojarzonej zgodnie z kryterium najlepszego dopasowania wybrano rozkład wykładniczy (Tab. 3). Z kolei dla komparatorów wg tego samego kryterium wybrano rozkład log-normalny oraz log-logistyczny odpowiednio dla docetakselu (Tab. 4) oraz BSC (Tab. 5).

Tab. 3. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Rozkład	Wartość kryterium AIC	Wartość kryterium BIC
Wykładniczy	237,087	239,130
Log-logistyczny	238,598	242,684
Log-normalny	238,558	242,644
Weibulla	238,595	242,681
Gompertza	238,922	243,008
Uogólniony gamma	240,164	246,293

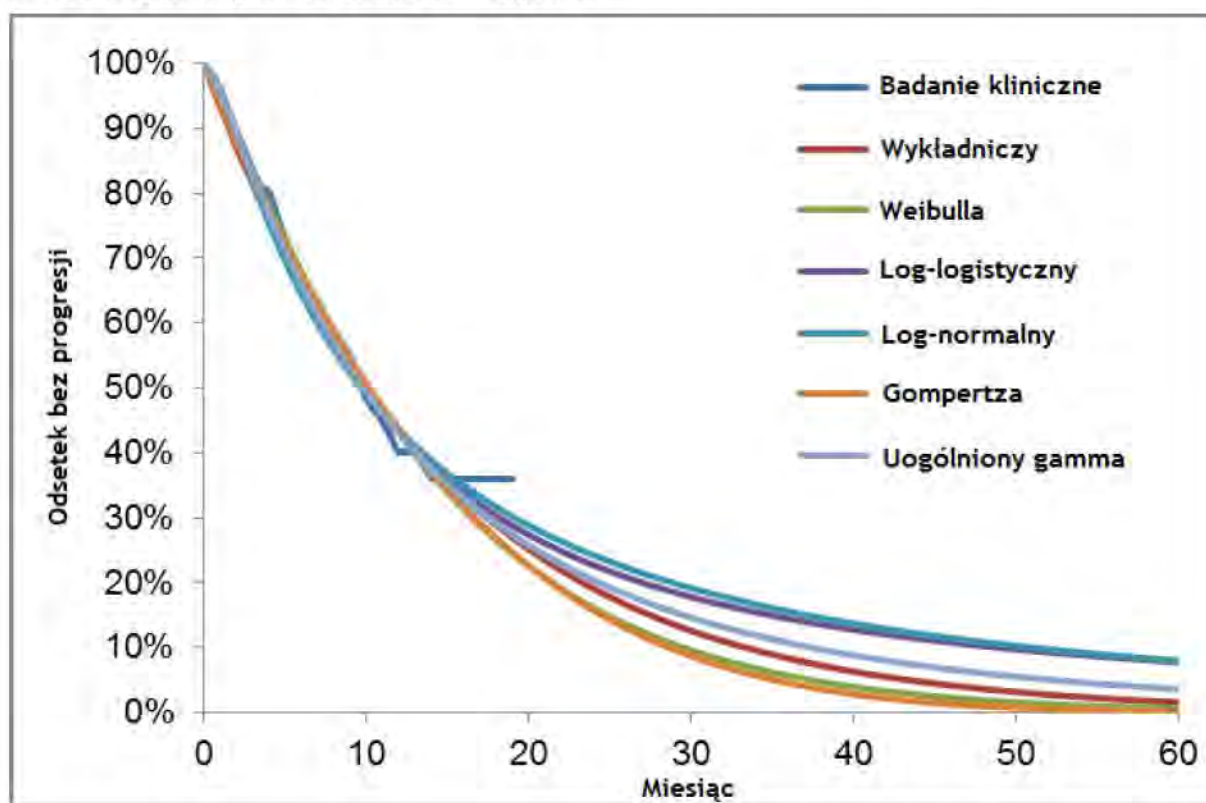
Tab. 4. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla terapii docetakselem.

Rozkład	Wartość kryterium AIC	Wartość kryterium BIC
Wykładniczy	1 306,319	1 309,982
Log-logistyczny	1 277,685	1 285,011
Log-normalny	1 266,184	1 273,510
Weibulla	1 297,339	1 304,664
Gompertza	1 307,494	1 314,820
Uogólniony gamma	1 267,536	1 278,525

Tab. 5. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla BSC.

Rozkład	Wartość kryterium AIC	Wartość kryterium BIC
Wykładniczy	954,305	957,798
Log-logistyczny	861,930	868,916
Log-normalny	870,932	877,919
Weibulla	927,753	934,739
Gompertza	954,945	961,931
Uogólniony gamma	871,113	881,592

Ryc. 6. Krzywa PFS z badania klinicznego oraz dopasowane do niej modele parametryczne dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu.



2.6.2 Estymacja parametryczna krzywej OS

Poszczególne parametry poszukiwanych rozkładów OS oraz wartości kryteriów AIC i BIC zestawiono w poniższych tabelach i na Ryc. 7.

Dla terapii skojarzonej zgodnie z kryterium najlepszego dopasowania wybrano rozkład wykładniczy (Tab. 6). Z kolei dla komparatorów wg tego samego kryterium wybrano rozkład Gompertza oraz log-normalny odpowiednio dla docetakselu (Tab. 7) oraz BSC (Tab. 8).

Tab. 6. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Rozkład	Wartość kryterium AIC	Wartość kryterium BIC
Wykładniczy	201,953	203,996
Log-logistyczny	204,347	208,433
Log-normalny	204,694	208,780
Weibulla	203,428	207,515
Gompertza	202,816	206,902
Uogólniony gamma	204,556	210,685

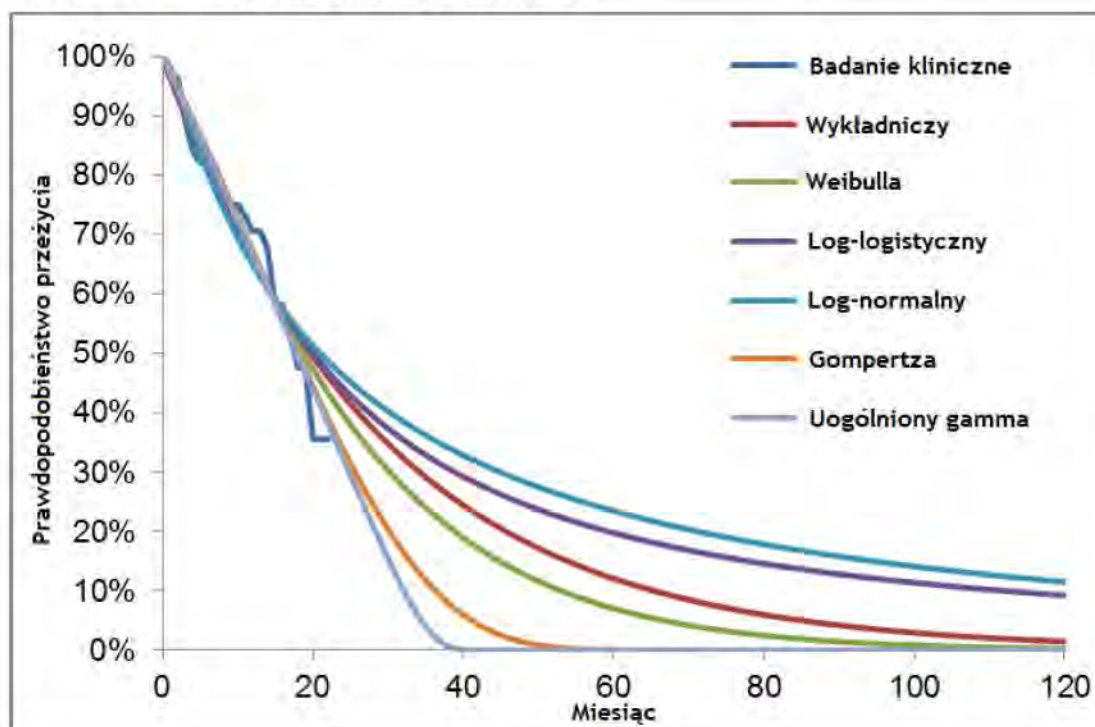
Tab. 7. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) dla terapii docetakselem.

Rozkład	Wartość kryterium AIC	Wartość kryterium BIC
Wykładniczy	1 391,498	1 395,161
Log-logistyczny	1 394,107	1 401,433
Log-normalny	1 396,702	1 404,028
Weibulla	1 376,482	1 383,808
Gompertza	1 375,484	1 382,810
Uogólniony gamma	1 377,622	1 388,611

Tab. 8. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) dla BSC.

Rozkład	Wartość kryterium AIC	Wartość kryterium BIC
Wykładniczy	1 320,037	1 323,530
Log-logistyczny	1 300,593	1 307,579
Log-normalny	1 294,722	1 301,708
Weibulla	1 313,700	1 320,686
Gompertza	1 320,898	1 327,884
Uogólniony gamma	1 296,704	1 307,183

Ryc. 7. Krzywa OS z badania klinicznego oraz dopasowane do niej modele parametryczne dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu.



2.6.3 Działania niepożądane

Do modelu włączono działania niepożądane 3. i 4. stopnia, jeśli dotyczyły co najmniej 5% populacji w badaniach dla terapii skojarzonej i docetakselu. Założono, że pacjenci w ramach BSC nie doświadczają działań niepożądanych z uwagi na brak aktywnego leczenia.

Częstość działań niepożądanych dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynybu uzyskano z badania BR113928 (Novartis 2015, *data on file*). Dla docetakselu przyjęto częstość działań niepożądanych z badania LUME-Lung 1 (Reck 2014, *supl.*), z uwagi na fakt, że jest to badanie nowsze i może lepiej odzwierciedlać bieżące zarządzanie działaniami niepożadanymi niż badanie Hanna 2004.

Tab. 9. Uwzględnione w modelu działania niepożądane 3. i 4. stopnia występujące w badaniach klinicznych z częstością co najmniej 5%.

Działanie niepożądane, 3. i 4. stopień, ≥5%	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynyb	Docetaksel	BSC
Anemia	■	■	■
Zmniejszona liczba białych krwinek	■	■	■
Duszność	■	■	■
Hiponatremia	■	■	■
Neutropenia	■	■	■

2.7 Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty monitorowania,
- koszty BSC,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

2.7.1 Koszty leków

W analizie szacowano koszty leków w ramach terapii skojarzonej dabrafenib + trametynyb oraz koszty leków w ramach terapii docetaksel. Ocenę kosztów BSC przeprowadzono w osobnym podrozdziale.

2.7.1.1 Koszty leków w terapii skojarzonej dabrafenib + trametynyb

Koszt terapii skojarzonej preparatami Tafinlar® i Mekinist® określono na podstawie ceny zamieszczonej w Obwieszczeniu MZ aktualnym na dzień 1 maja 2019 r. (Tab. 10, Tab. 11, Obwieszczenie MZ). Wnioskodawca ubiega się o finansowanie terapii skojarzonej w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem (ICD-10 C34)”.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 4 rodzaje opakowań preparatu Tafinlar®:

- 50 mg × 28 kapsułek twardych,
- 50 mg × 120 kapsułek twardych,
- 75 mg × 28 kapsułek twardych,
- 75 mg × 120 kapsułek twardych,

oraz 2 rodzaje opakowań preparatu Mekinist®:

- 0,5 mg × 30 tabletek powlekanych,
- 2 mg × 30 tabletek powlekanych.



Zgodnie z ChPL preparatów Tafinlar® i Mekinist® (ChPL Tafinlar, ChPL Mekinist) zalecana dawka dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę, natomiast zalecana dawka trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę. Oba leki podawane są doustnie, więc nie uwzględniano dla nich kosztów podania leków.

W modelu brano pod uwagę współczynnik względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*), oszacowany na podstawie wyników badania BRF113928 (Novartis 2015). Dla dabrafenibu RDI wyniosło [REDACTED], zaś dla trametynibu [REDACTED].

2.7.1.2 Koszty leków w terapii docetakselem

Koszty substancji czynnej w przeliczeniu na 1 mg oszacowano na podstawie wartości refundacji poszczególnych opakowań leku na podstawie komunikatów DGL ze stycznia 2019 r. (udział poszczególnych preparatów w refundacji oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w ciągu ostatniego roku tj. od lutego 2018 r. do stycznia 2019 r.).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Docetaksel Accord® (ChPL Docetaksel) we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia produktami platyny docetaksel jest stosowany w dawce 75 mg/m² p.c. Podaje się go w ramach jednogodzinnego wlewu raz na 3 tygodnie. Do oszacowania kosztu dziennej dawki wykorzystano dane o średniej powierzchni ciała (por. Tab. 2).

Dla docetakselu uwzględniono koszt podania preparatu. Wycenę kosztu przyjęto na podstawie Załącznika 1e 56/2018/DGL Zarządzenia Prezesa NFZ. Założono, że podanie leku odbywa się w ramach rozliczenia świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*.

Podobnie jak dla terapii skojarzonej w modelu uwzględniono współczynnik względnej intensywności dawki (RDI), oszacowany na podstawie wyników badania Hanna 2004 (Hanna 2004). Dla docetakselu RDI wyniosło 94,4%.

Tab. 10. Cena preparatów Tafinlar® na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ (cena bez RSS) oraz cena z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt za mg [zł]
Cena z RSS							
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	████
██████████							████
Cena bez RSS							
50 mg × 28 kapsulek twardych	4 322,45	4 668,25	4 901,66	4 901,66	bezpłatny	4 901,66	3,50
50 mg × 120 kapsulek twardych	18 524,79	20 006,77	21 007,11	21 007,11	bezpłatny	21 007,11	3,50
75 mg × 28 kapsulek twardych	6 483,68	7 002,37	7 352,49	7 352,49	bezpłatny	7 352,49	3,50
75 mg × 120 kapsulek twardych	27 787,18	30 010,15	31 510,66	31 510,66	bezpłatny	31 510,66	3,50
Średni koszt za mg							3,50

Tab. 11. Cena preparatów Mekinist® na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ (cena bez RSS) oraz cena z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt za mg [zł]
Cena z RSS							
██████████	██████	██████	██████	██████	████████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	████████	██████	██████
██████████							██████
Cena bez RSS							
0,5 mg × 30 tabletek powlekanych	5 775,00	6 237,00	6 548,85	6 548,85	bezpłatny	6 548,85	436,59
2 mg × 30 tabletek powlekanych	23 100,00	24 948,00	26 195,40	26 195,40	bezpłatny	26 195,40	436,59
Średni koszt za mg							436,59

Tab. 12. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg docetakselu.

Kod EAN	Nazwa i postać leku	Limit [zł]	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji za okres od lutego 2018 do stycznia 2019*	Wielkość refundacji w styczniu 2019	Liczba sprzedanych opakowań w styczniu 2019	Koszt za opakowanie wg DGL ze stycznia 2019	Koszt NFZ za mg wg DGL [zł]
5909990850280	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	498,96	160	16%	82 549,29	672,59	122,73	0,767084
5909990777006	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	62,37	20	9%	6 689,97	302,98	22,08	1,104046
5909990777020	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	249,48	80	20%	52 011,82	843,02	61,70	0,771213
5909990994557	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	34,02	20	20%	9 509,95	588,71	16,15	0,807692
5909990994564	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	136,08	80	18%	42 781,57	623,08	68,66	0,858265
5909990994601	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	272,16	160	17%	100 486,11	904,68	111,07	0,694207
Średni koszt za mg								0,809534

*udział w refundacji określono w oparciu o komunikaty DGL o wielkości refundacji w latach 2018-2019 (Komunikaty DGL)

Tab. 13. Oszacowanie kosztu za mg dexametazonu.

Kod EAN	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Odpłatność pacjenta	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji za okres od lutego 2018 do stycznia 2019*	Wielkość refundacji w styczniu 2019	Liczba sprzedanych opakowań w styczniu 2019	Koszt za opakowanie wg DGL ze stycznia 2019	Koszt NFZ za mg wg DGL [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej za mg [zł]
5909990170517	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	22,08	15,11	ryczałt	20	93%	302 400,26	25 272,70	11,97	0,598275	1,104000
5909990170418	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	11,46	7,56	ryczałt	10	7%	8 972,10	2 050,00	4,38	0,437663	1,146000
Średni koszt za mg										0,587495	1,106819

*udział w refundacji określono w oparciu o komunikaty DGL o wielkości refundacji w latach 2018-2019 (Komunikaty DGL)

Tab. 14. Koszt podania docetakselu w ramach hospitalizacji dla chemioterapii (Załącznik 1e 56/2018/DGL).

Kod	Nazwa	Wycena świadczenia [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56

W ramach terapii docetaksem pacjentom jest także podawany dexametazon jako premedykacja leczenia. Dexametazon stosuje się przez 3 dni poprzedzające podanie docetakselu w dawce 16 mg na dobę. Przy oszacowaniu kosztu za mg dexametazonu brano pod uwagę preparaty, które we wskazaniu mają określone „nowotwory złośliwe - premedykacja”. Oszacowanie kosztu za mg dexametazonu przedstawiono w Tab. 13.

2.7.1.3 Czas trwania leczenia

W scenariuszu podstawowym założono, że pacjenci będą leczeni do czasu wystąpienia progresji skorygowanej o zmieniającą się w czasie proporcję pacjentów aktywnie leczonych, aby uwzględnić pacjentów, którzy zakończyli leczenie przed wystąpieniem progresji. Dla dabrafenibu i trametynibu proporcja pacjentów aktywnie leczonych była oszacowana poprzez podzielenie odsetka pacjentów bez progresji na leczeniu przez odsetek pacjentów bez progresji w każdym miesiącu. Proporcje te uzyskano z krzywej Kaplana-Meiera dla tych samych danych, co użyte w ocenie skuteczności leczenia. Dla projekcji długoterminowej zastosowano rozkład wykładniczy. Parametr rozkładu oszacowano na podstawie mediany czasu trwania leczenia i mediany PFS obserwowanych w badaniu BRF113928. Założono, że dla docetakselu zmieniające się w czasie proporcje pacjentów aktywnie leczonych będą takie same jak dla terapii skojarzonej.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym pacjenci będą leczeni do momentu zakończenia leczenia. Proporcja pacjentów na leczeniu była oszacowana zgodnie z rozkładem wykładniczym. Parametr rozkładu oszacowano na podstawie median czasu trwania leczenia obserwowanych w badaniach klinicznych.

Tab. 15. Mediany czasu trwania leczenia w badaniach (wykorzystane w analizie wrażliwości).

Rodzaj terapii	Mediana czasu trwania leczenia	Źródło
Dabrafenib + trametynib	██████████	Novartis 2015
Docetaksel	2,76 miesięcy	Hanna 2004

2.7.2 Koszty diagnostyki i monitorowania

W kategorii kosztów monitorowania uwzględniono koszty monitorowania w PL terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz koszty w ramach monitorowania chemioterapii (docetaksel).

2.7.2.1 Koszty monitorowania w ramach PL

Łącznie założono, że pacjent odbywa ■ porad w roku. Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 16. W Tab. 17 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL.

Tab. 16. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 75/2018/DGL (Załącznik 1k 75/2018/DGL).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł

Tab. 17. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL/rok	■
Koszt porady w PL (Tab. 16)	108,16 zł
Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL	■

2.7.2.2 Koszty diagnostyki w PL

Koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem nie jest obecnie wyceniony. Z tego względu wykonano wycenę diagnostyki w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ) oraz zarządzenie Prezesa NFZ dla świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 127/2017/DSOZ). Harmonogram programu lekowego przyjęto na podstawie treści programu uzgodnionej z Ministrem Zdrowia . Do wymienionych w harmonogramie badań dopasowano świadczenia udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tab. 18) oraz świadczenia kontraktowane odrębnie. Założono, że badania wykonywane w tym samym tygodniu byłyby rozliczane razem.

Tab. 18. Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ) oraz w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 127/2017/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego dabrafenibu + tramety nibu.

■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Tab. 19. Podsumowanie oszacowania średniego kosztu diagnostyki w PL.

Badania	Świadczenie	Koszt [zł]
Badania przy kwalifikacji		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 20. Wycena świadczenia Z90 Świadczenie zabiegowe - grupa 90 (Załącznik 5a 22/2018/DSOZ).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.31.00.0000090	Inne miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry	187,00

Tab. 21. Wycena świadczenia kontraktowanego odrębnie - badanie wykrywające mutację BRAF V600 (Załącznik 1 127/2017/DSOZ).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	517,00

Tab. 22. Wycena tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza	5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00
	5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00
	5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00
	Średnia arytmetyczna		386,67

Tab. 23. Wycena świadczeń specjalistycznych (Załącznik 5a 22/2018/DSOZ).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121,00

Tab. 24. Oszacowanie kosztu badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia w PL.

Procedura	Przypisane świadczenie	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy procedury [zł]
██████████	██████████	██	██████
██████████	██████████	██	██████
██████████			██████
██████████			██████

2.7.2.3 Koszty monitorowania w ramach leczenia docetakselem

W ramach monitorowania leczenia docetakselem uwzględniono okresowe monitorowanie skuteczności chemioterapii (Tab. 25). Przyjęto, że wizyty odbywają się co 3 miesiące.

Tab. 25. Koszt monitorowania w ramach leczenia docetakselem (Załącznik 1j 56/2018/DGL).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

2.7.3 Koszty BSC

Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów wśród pacjentów stosujących najlepszą terapię podtrzymującą. W związku z powyższym zdecydowano się wykorzystać oszacowanie kosztu BSC zamieszczone w analizie ekonomicznej preparatu Opdivo® wnioskowanego we wskazaniu leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Autorzy analizy uzyskali oszacowanie kosztu BSC na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. W skład BSC wchodziły: radioterapia paliatywna kości, ośrodkowego układu nerwowego i klatki piersiowej, brachyterapia oraz leki stosowane objawowo (Zlec. 107/2016). Koszt z perspektywy NFZ był równy 3 692,12 zł, zaś z perspektywy wspólnej 3 751,70 zł (Tab. 26).

Tab. 26. Koszt najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

Schemat leczenia	Koszt miesięczny z perspektywy NFZ [zł]	Koszt miesięczny z perspektywy wspólnej [zł]
BSC	3 692,12	3 751,70

2.7.4 Koszty leczenia działań niepożądanych

Zgodnie z opisem w rozdz. 2.6.3 w analizie uwzględniano działania niepożądane co najmniej 3. stopnia występujące z częstością powyżej 5%. Działania niepożądane po stosowaniu terapii skojarzonej to anemia, hiponatremia oraz neutropenia, zaś w wyniku zastosowania docetakselu duszność i zmniejszenie się liczby białych krwinek.

Sumaryczne koszty leczenia działań niepożądanych zawarto w Tab. 27. Oszacowania kosztów dokonano w oparciu o odpowiednie statystyki grup JGP (JGP 2016).

Tab. 27. Sumaryczne koszty leczenia działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Działanie niepożądane	Sposób leczenia	Koszt [zł]
Anemia	JGP 2016: średnia wartość hospitalizacji z grup S05-S07	2 137,80
Zmniejszona liczba białych krwinek (leukopenia)		
Duszność	JGP 2016: średnia wartość hospitalizacji z grup D37E i D37F	1 974,39
Hiponatremia	JGP 2016: średnia wartość hospitalizacji z grupy K26	1 619,55
Neutropenia	JGP 2016: średnia wartość hospitalizacji z grup S05-S07	2 137,80

2.7.4.1 Anemia, zmniejszona liczba białych krwinek (leukopenia), neutropenia

Koszty leczenia anemii, zmniejszonej liczby białych krwinek (leukopenia) oraz neutropenii oszacowano w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach trzech grup JGP:

- S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni,
- S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia,
- S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni.

Średni koszt hospitalizacji ważony udziałem liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach wyniósł 2 137,80 zł (Tab. 28, JGP 2016).

Tab. 28. Oszacowanie kosztu leczenia anemii, leukopenii, neutropenii (JGP 2016).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	5 17,84
Średnia ważona		2 137,80

2.7.4.2 Duszność

Koszt leczenia duszności oszacowano w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach dwóch grup JGP:

- D37E - Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.,
- D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.

Średni koszt hospitalizacji ważony udziałem liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach wyniósł 1 974,39 zł (Tab. 29, JGP 2016).

Tab. 29. Oszacowanie kosztu leczenia duszności (JGP 2016).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
D37E - Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.	4 186	2 315,59
D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.	8 514	1 806,63
Średnia ważona		1 974,39

2.7.4.3 Hiponatremia

Koszt leczenia hiponatremii oszacowano w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP:

- K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Średni koszt hospitalizacji wyniósł 1 619,55 zł (Tab. 30, JGP 2016).

Tab. 30. Oszacowanie kosztu leczenia hiponatremii (JGP 2016).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	11 979	1 619,55

2.7.5 Koszty opieki terminalnej

W ramach kosztu opieki terminalnej (Tab. 31) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2016 roku (Sprawozdanie Hospicjum 2016). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 6 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 32, Tab. 33).

Tab. 31. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2016 (Sprawozdanie Hospicjum 2016).

Świadczenie	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia czas opieki [dni]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2016 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Opieka stacjonarna	270	33	26%	10 734,32
Domowa opieka hospicyjna	787	31	74%	1 687,74
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)				3 998,60

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia (Tab. 32)

Tab. 32. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Załącznik 174/2018/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktowa	Koszt*
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10	325,28

5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzeń	1,00	54,44
-----------------	---------------------------------	-----------	------	-------

* na podstawie kontraktów 6 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 33)

Tab. 33. Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków (Informator o umowach).

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02)		
dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM SZPITALNE KOTLINY JELENIOGÓRSKIEJ	55,28
kujawsko-pomorski	HOSPICJUM IM. BŁ. KS. JERZEGO POPIELUSZKI PRZY PARAFII ŚWIĘTYCH POLSKICH BRACI MĘCZENNIKÓW	56,19
lubuski	HOSPICJUM ŚW. KAMILA	44,10
mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19
podkarpacki	CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O.	52,00
podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	56,19
Średnia z 6 województw		53,33
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.02)		
dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM SZPITALNE KOTLINY JELENIOGÓRSKIEJ	55,28
kujawsko-pomorski	HOSPICJUM IM. BŁ. KS. JERZEGO POPIELUSZKI PRZY PARAFII ŚWIĘTYCH POLSKICH BRACI MĘCZENNIKÓW	56,19
lubuski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PALIUM" MEDYCYNA PALIATYWNA I LECZENIE BÓLU	52,00
mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	55,00
podkarpacki	CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O.	52,00
podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	56,19
Średnia z 6 województw		54,44

2.8 Użyteczności stanu zdrowia

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wykonano przegląd systematyczny badań w celu poszukiwania wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu (AOTMiT 2016). Szczegóły metodyki przeprowadzonego przeglądu zamieszczono w aneksie 7.2.

W ramach przeglądu odnaleziono przegląd systematyczny wartości użyteczności w zaawansowanym, niedrobnokomórkowym raku płuca w szczególności dotyczącym populacji w co najmniej 2. linii leczenia (Paracha 2018). Przegląd ten jest aktualny (wyszukiwanie we wrześniu 2016 r.) i poprawny metodologicznie (szczegóły w Tab. 34). Zgodnie z zapisem wytycznych (AOTMiT 2016), odnoszącym się do wyboru zestawu użyteczności do modelu w sytuacji

odnalezienia przeglądu systematycznego, zdecydowano o zaniechaniu dalszego przeglądu badań pierwotnych i wykorzystano wyniki z przeglądu Paracha 2018.

W przeglądzie brano pod uwagę przytaczane wyniki z badań pierwotnych, które dotyczyły stanów zdrowia przed i po progresji w drugiej linii i były niezależne od zastosowanego leczenia. Mając na uwadze odnalezienie zestawu użyteczności, a nie pojedynczych wartości, brano pod uwagę te badania, które zawierały wartości użyteczności zarówno dla stanu przed jak i po progresji. Uwzględniano badania wykonywane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Wyniki kwalifikacji badań zebrano w Tab. 35.

Z przeglądu Paracha 2018 zakwalifikowano 3 publikacje zawierające wartości użyteczności dla stanów zdrowia przed i po progresji, z czego tylko jedna była publikacją pełnotekstową (Chouaid 2013). W scenariuszu podstawowym wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Chouaid 2013 z uwzględnieniem dodatkowo użyteczności pacjentów odpowiadających na leczenie. Użyteczność tę uzyskano nakładając na wartość użyteczności z badania Chouaid 2013 dla stanu PF (0,74) proporcje pacjentów odpowiadających na leczenie do pacjentów w chorobie stabilnej (użyteczności z badania Nafees 2008: 0,67/0,65). Wartości użyteczności zastosowane w modelu przedstawiono w Tab. 36.

W scenariuszach analizy wrażliwości przetestowano trzy warianty użyteczności: bez uwzględniania użyteczności pacjentów odpowiadających na leczenie (taka sama wartość jak w stanie PF) oraz z uwzględnieniem proporcji dla wariantów użyteczności z publikacji Chevalier 2013 i Huang 2016.

Tab. 34. Charakterystyka metodologiczna przeglądu systematycznego Paracha 2018.

Parametr	Charakterystyka
Data wyszukiwania	wrzesień 2016 r.
Bazy danych	Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process and e-publications ahead of print, Cochrane Library (the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the National Health Service Economic Evaluation Database and the HTA database)
Populacja	Dorośli pacjenci (≥16 lat), lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP, druga/kolejna linia lub niesprecyzowana linia terapii, bez ograniczenia do rodzaju terapii
Wyniki	Dla pacjentów z przerzutowym NDRP: - użyteczności uzyskane metodami pośrednimi (EQ-5D (-3 L and -5 L), SF-6D, HUI2, HUI3, AQoL, QWB, 15D, MAUI) oraz bezpośrednimi (TTO, SG lub EQ-VAS) - SF-36, SF-12 - waluacja uzyskana metodami TTO lub SG Dla pacjentów z NDRP i szerszej populacji: - dekrementy użyteczności spowodowane działaniami niepożądanymi lub progresją
Rodzaje badań	RCT, niekontrolowane, obserwacyjne
Publikacje	pełnotekstowe, abstrakty
Język	angielski, francuski

3 L 3-level, 5 L 5-level, 15D 15-dimensional health-related quality of life measure, AQoL Assessment of Quality of Life, HUI2/3 Health Utilities Index Mark 2/3, MAUI multi-attribute utility instrument, QWB Quality of Well-Being scale, SF-6D 6-dimension Short-Form Health Survey, SF-12/36 12/36-item Short-Form Health Survey, SG standard gamble, TTO time trade-off, VAS visual analogue scale.

Tab. 35. Badania zakwalifikowane do wyboru zestawu użyteczności w modelu na podstawie przeglądu systematycznego Paracha 2018.

Publikacja	Populacja	Wartości użyteczności
Chevalier 2013 (a)	Zaawansowany/przerzutowy NDRP, stan I - stan III/IV PF i PD	2L PF: 0,70 (0,22) 2L PD: 0,55 (0,35) Taryfa: Francuska (TTO) EQ-5D
Chouaid 2013	Zaawansowany/przerzutowy NDRP, w momencie diagnozy średni wiek 64,8 lat, stan IIIb-IV	2L PF: 0,74 (0,18) (95% CI: 0,68-0,80) 2L PD: 0,59 (0,34) (95% CI: 0,42-0,77) Taryfa: UK EQ-5D-3L
Huang 2016 (a)	Międzynarodowa grupa pacjentów z zaawansowanym NDRP z PD-L1+ w drugiej linii na pembrolizumabie i dociekselu po leczeniu chemioterapią na bazie platyny	2L PF: 0,76 (95% CI: 0,75-0,77) 2L PD: 0,69 (95% CI: 0,66-0,71) Taryfa: nie raportowano EQ-5D
Nafees 2008 ^a	Przerzutowy NDRP, odpowiedzi udzielało 100 członków populacji generalnej na bazie opisu stanu zdrowia	2L choroba stabilna: 0,65 (SE 0,02) 2L odpowiedź na leczenie: 0,67 2L progresja: 0,47 (SE 0,02) SG

^a badanie zakwalifikowano z uwagi na możliwość uwzględnienia proporcji pacjentów z odpowiedzią na leczenie i w chorobie stabilnej, (a) publikacja w formie abstraktu/posteru, PF przed progresją, PD po progresji, SG standard gamble, TTO time trade-off

Tab. 36. Zestaw użyteczności wybrany do modelu w scenariuszu podstawowym.

Stan w modelu	Wartość użyteczności	Źródło
Przed progresją	0,740	Chouaid 2013
Przed progresją z odpowiedzią na leczenie	0,763	Chouaid 2013 oraz Nafees 2008
Po progresji	0,590	Chouaid 2013

Pacjenci w modelu doświadczają także zmniejszenia użyteczności z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych (jednokrotne zmniejszenie analogiczne do jednokrotnego naliczania kosztów leczenia). Dekreментy użyteczności dla działań niepożądanych uwzględnionych w modelu zamieszczono w Tab. 37.

Tab. 37. Dekreментy użyteczności z powodu działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Dekreмент użyteczności	Źródło
Anemia	-0,073	NICE Pemetreksed (w analizie założono, że dekrement użyteczności będzie taki jak dla zmęczenia).
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,000	Założono dekrement równy 0.
Duszność	0,000	Założono dekrement równy 0, na podstawie NICE Niwolumab.
Hiponatremia	0,000	Założono dekrement równy 0.
Neutropenia	-0,090	Nafees 2008

2.9 Zestawienie parametrów modelu

W Tab. 38 zestawiono wszystkie parametry zamieszczone w modelu ekonomicznym.

Tab. 38. Zestawienie parametrów modelu.

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych 5% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT 2016
Horyzont analizy	10 lat (dożywotni)	Horyzont czasowy utożsamiany z horyzontem dożywotnim, z uwagi na krótkie przeżycie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.
Populacja		
Średni wiek populacji	64 lat	Planchard 2016
Średnia masa ciała	70 kg	NICE Niwolumab
Średnia wartość BSA	1,79 m ²	Sacco 2010
Parametry kliniczne		
PFS dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	Rozkład wykładniczy	Dopasowanie do danych z badania BRF113928
PFS dla terapii docetakselem	Rozkład log-normalny	Dopasowanie do danych z badania Hanna 2004
PFS dla BSC	Rozkład log-logistyczny	Dopasowanie do danych z badania Shepherd 2005
OS dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	Rozkład wykładniczy	Dopasowanie do danych z badania BRF113928
OS dla terapii docetakselem	Rozkład Gompertza	Dopasowanie do danych z badania Hanna 2004
OS dla BSC	Rozkład log-normalny	Dopasowanie do danych z badania Shepherd 2005
Częstość występowania działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	Tab. 9	BRF113928
Częstość występowania działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia dla docetakselu	Tab. 9	Reck 2014, supl.
Koszty		
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 50 mg x 28 kapsulek twardej (z RSS/bez RSS)	██████████ / 4 322,45 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 50 mg x 120 kapsulek twardej (z RSS/bez RSS)	██████████ / 18 524,79 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę

Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 75 mg x 28 kapsulek twardych (z RSS/bez RSS)	██████████ / 6 483,68 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 75 mg x 120 kapsulek twardych (z RSS/bez RSS)	██████████ / 27 787,18 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania tramety nibu 0,5 mg x 30 tabl. pow. (z RSS/bez RSS)	██████████ / 5 775,00 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania tramety nibu 2 mg x 30 tabl. pow. (z RSS/bez RSS)	██████████ / 23 100,00 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Dawka dzienna dabrafenibu	300 mg	WHO DDD
Dawka dzienna tramety nibu	2 mg	WHO DDD
RDI dabrafenibu	██████████	BRF113928, dana zamieszczona w modelu
RDI tramety nibu	██████████	BRF113928, dana zamieszczona w modelu
Mediana czasu trwania leczenia terapią skojarzoną dabrafenib + tramety nib	██████████	Novartis 2015
Mediana PFS dla terapii skojarzonej w badaniu BRF113928	██████████	Novartis 2015
Cena za mg docetakselu (DGL)	0,809534 zł	Komunikaty DGL (styczeń 2019 r.)
Dawkowanie docetakselu	75 mg/m ² p.c. 1 x 3 tygodnie	ChPL Docetaksel
RDI docetakselu	94,4%	Hanna 2004
Mediana czasu trwania leczenia docetakselem	2,76 miesięcy	Hanna 2004
Koszt podania docetakselu	378,56 zł	Załącznik 1e 56/2018/DGL
Koszt za mg dexametazonu (p. NFZ/p. wspólna)	0,587495 zł/ 1,106819 zł	Komunikaty DGL (styczeń 2019 r.), Obwieszczenie MZ
Dawkowanie dexametazonu	16 mg 3 dni poprzedzające leczenie docetakselem	ChPL Docetaksel
Koszt porady ambulatoryjnej w PL	108,16 zł	Załącznik 1k 75/2018/DGL
Liczba porad ambulatoryjnych w PL w ciągu roku	█	Projekt PL
Roczny koszt diagnostyki w PL	██████████	Zarządzenie 22/2018/DSOZ; Zarządzenie 127/2017/DSOZ
Koszt monitorowania w ramach leczenia docetakselem	██████████	Załącznik 1j 56/2018/DGL

Liczba wizyt oceny skuteczności chemioterapii w ciągu roku	4	Projekt PL
Koszt miesięczny BSC z perspektywy NFZ	3 692,12 zł	Zlec. 107/2016
Koszt miesięczny BSC z perspektywy wspólnej	3 751,70 zł	Zlec. 107/2016
Koszty leczenia działań niepożądanych	Tab. 27	JGP 2016
Koszt opieki terminalnej	3 998,60 zł	Sprawozdanie Hospicjum 2016, Załącznik 1 74/2018/DSOZ, Informator o umowach
Użyteczności		
Przed progresją	0,740	Chouaid 2013
Przed progresją z odpowiedzią na leczenie	0,763	Chouaid 2013 oraz Nafees 2008
Po progresji	0,590	Chouaid 2013

2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie 2012). Wartość progu opłacalności wynosi trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na mieszkańca, czyli obecnie 139 953 zł za QALY.

2.11 Analiza wrażliwości

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 39.

Tab. 39. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.
Skrócenie horyzontu do 5 lat	10 lat	5 lat	Skrócenie i wydłużenie horyzontu czasowego wykonano w celu sprawdzenia wpływu tego założenia na wyniki analizy. Zgodnie z założeniami modelu leki mają wpływ na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji, co z kolei wpływa na jakość i długość życia pacjentów.
Wydłużenie horyzontu do 20 lat	10 lat	20 lat	

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Krzywa PFS i OS dla terapii skojarzonej z danymi z badania	Rozkład wykładniczy dla PFS i OS	Rozkład wykładniczy dla PFS i OS z uwzględnieniem przebiegu krzywej bezpośrednio z badania klinicznego	Przetestowanie wariantu najlepiej dopasowanych rozkładów, ale z uwzględnieniem danych z badania.
Czas trwania leczenia terapią skojarzoną i docetakselem	Do czasu wystąpienia progresji skorygowane o proporcje pacjentów na leczeniu	Zgodnie z rozkładem wykładniczym oszacowanym w oparciu o medianę czasu trwania leczenia	Przetestowano wariant dla median czasu trwania leczenia z badań klinicznych nie uwzględniając założeń o leczeniu do czasu wystąpienia progresji.
Zwiększenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%	██████████	██████████	Koszty diagnostyki były szacowane w oparciu o harmonogram badań w PL i wyceny pojedynczych świadczeń. Przetestowano wpływ zmiany tego kosztu o możliwe 20%.
Zmniejszenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%	██████████	██████████	
Użyteczności bez uwzględniania odpowiedzi na leczenie	PF 0,740 PF odp. 0,763 PD 0,590	PF 0,740 PF odp. 0,740 PD 0,590	Chouaid 2013
Użyteczności z publikacji Chevalier 2013 z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie	PF 0,740 PF odp. 0,763 PD 0,590	PF 0,700 PF odp. 0,721 PD 0,550	Chevalier 2013 oraz Nafees 2008
Użyteczności z publikacji Huang 2016 z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie	PF 0,740 PF odp. 0,763 PD 0,590	PF 0,760 PF odp. 0,783 PD 0,690	Huang 2016 oraz Nafees 2008

2.12 Analiza probabilistyczna

Analizę probabilistyczną przeprowadzono dla parametrów klinicznych (krzywe PFS, OS), parametru RDI, kosztów (przed, po progresji, koszt opieki terminalnej) i użyteczności. Uwzględnione w analizie PSA rozkłady dla poszczególnych parametrów opisano w Tab. 40. Niepewności prawdopodobieństwa przeżycia zostały przedstawione w postaci macierzy wariancji-kowariancji. Dla rozkładu dawki przyjęto rozkład log-normalny, przy czym założono, że RDI nie może przekroczyć 100%. Parametry kosztowe generowano z rozkładu gamma. Dla użyteczności przyjęto rozkład beta. Założono, że użyteczność stanu po progresji nie może przekroczyć wartości użyteczności dla stanów przed progresją.

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji. Wszystkie wyniki wygenerowano dla wariantu kosztów z i bez RSS dla perspektywy NFZ i wspólnej.

Tab. 40. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr analizy		Rozkład w PSA	SE
PFS	Dabrafenib + Trametynib	Wykładniczy	Niepewności prawdopodobieństwa przeżycia zostały przedstawione w postaci macierzy wariancji-kowariancji.
	Docetaksel	Log-normalny	
	BSC	Log-logistyczny	
OS	Dabrafenib + Trametynib	Wykładniczy	
	Docetaksel	Gompertza	
	BSC	Log-normalny	
RDI	Dabrafenib	Log-normalny	2,5%
	Trametynib		2,2%
	Docetaksel		2,5%
Koszty	Koszty przed progresją dla terapii skojarzonej	Gamma	SE = ¼ wartości średniej
	Koszty przed progresją dla docetakselu		
	Koszty przed progresją dla BSC		
	Koszty po progresji		
	Koszty opieki terminalnej		
Użyteczności	Stan stabilny	Beta	SE = ¼ wartości średniej
	Stan stabilny na leczeniu		
	Po progresji		

2.13 Analiza minimalizacji kosztów

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badania klinicznego bezpośrednio porównującego skuteczność wnioskowanej technologii i komparatorów oraz w odpowiedzi na uwagi przedstawione w dokumencie wskazującym minimalne wymagania dla przeprowadzania analiz, wykonano dodatkową analizę minimalizacji kosztów. Należy jednak zaznaczyć, że analiza ta przyjmuje sztucznie założenie o braku różnic w skutecznościach wnioskowanej technologii i komparatorów, choć takich wniosków nie wyciągnięto na podstawie badań klinicznych. Jest to jedynie spełnienie formalnego wymogu przeprowadzania analizy przy braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną i komparatory.

W analizie uwzględniono następujące koszty: koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania i diagnostyki. Analizę przeprowadzono w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym. W analizie założono, że skoro zakładany jest brak różnic w skutecznościach terapii, a skuteczność łączy się z czasem trwania leczenia, to w analizie czas leczenia aktywnego będzie równy dla terapii skojarzonej i terapii docetaksel. Na podstawie median czasu trwania leczenia w badaniach terapii skojarzonej (██████████) oraz docetakselu (2,76 miesiąca) (por. Rozdz. 2.7.1.3) przyjęto średni czas aktywnego leczenia równy ██████████. Po tym okresie zaimplementowano koszty BSC. W ramieniu pacjentów leczonych wyłącznie BSC, to leczenie ustalono na pełny okres 12 miesięcy.

Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym w dodatkowej zakładce: „Minimalizacja kosztów”.

2.14 Analiza minimalizacji kosztów w I linii leczenia

Biorąc pod uwagę zakres wskazań terapii skojarzonej określony w proponowanym programie lekowym przedstawiono również analizę minimalizacji kosztów dla wariantu zastosowania w pierwszej linii leczenia. Komparatorem w tym wariantcie jest chemioterapia złożona z pemetreksedu i cisplatyny, wskazywanych w wytycznych PTOK 2014 w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP (PTOK 2014).

W analizie przyjęto horyzont równy 12 miesięcy. Pemetreksed z cisplatyną są podawane w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia; dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² p.c., a cisplatyny 75 mg/m² p.c. Przyjęto założenie, że oba leki są podawane w ramach hospitalizacji jednego dnia (por. Tab. 14). W publikacji Kowalski 2011 wskazano, że chemioterapia pemetreksedem jest najczęściej podawana przez 4 cykle. Tyle wynosiła również mediana czasu trwania leczenia (4 cykle) w badaniu Hanna 2004. Podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów dla II linii leczenia, przyjęto, że skoro zakładany jest brak różnic w skutecznościach obu terapii, a skuteczność łączy się z czasem trwania leczenia, to w analizie czas leczenia aktywnego będzie równy. Na podstawie median czasu trwania leczenia w badaniach terapii skojarzonej (9 miesięcy w ramieniu pacjentów w I linii leczenia, Planchard 2017b) oraz pemetreksedu (2,76 miesiąca, Hanna 2004) przyjęto średni czas aktywnego leczenia równy [REDACTED]. Po tym okresie zaimplementowano koszty BSC. W ramieniu pacjentów leczonych wyłącznie BSC, to leczenie ustalono na pełny okres 12 miesięcy.

Zgodnie z wynikami badania BRF113928 w ramieniu C, gdzie leczeni byli pacjenci w pierwszej linii, mediana czasu leczenia dabrafenibem wynosiła 9 miesięcy, a trametynibem 9,5 miesiąca (Planchard 2017b). Przyjęto założenie, że mediana leczenia terapią skojarzoną w I linii będzie wynosiła 9 miesięcy. Po aktywnym leczeniu, zarówno terapią skojarzoną, jak i chemioterapią (pemetreksed + cisplatyna) pacjenci przechodzą na BSC.

Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym w dodatkowej zakładce: „MK w I linii”.

2.15 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inny zalecany wariant dyskontowania, tj. brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

2.16 Walidacja

2.16.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

2.16.2 Walidacja konwergencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających stosowanie terapii skojarzonej w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca, dlatego nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

2.16.3 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z dłuższym horyzontem obserwacji, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z docetakselem i BSC pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (0,99 QALY i 1,04 QALY odpowiednio w porównaniu z docetakselem i BSC).

Koszty całkowite są większe w przypadku terapii skojarzonej, co wynika głównie z kosztów leków i monitorowania leczenia.

Wartość ICUR z perspektywy NFZ z RSS wyniosła [REDACTED], natomiast z perspektywy NFZ bez RSS 667 085,65 zł/QALY oraz 629 803,04 zł/QALY, odpowiednio dla porównania z docetakselem i BSC.

Wartości ICUR z perspektywy wspólnej różniły się z uwagi na różnice w kosztach BSC oraz kosztach premedykacji związanej z terapią docetakselem. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej z RSS wyniosła [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej bez RSS 667 375,26 zł/QALY oraz 630 003,22 zł/QALY, odpowiednio dla porównania z docetakselem i BSC.

Tab. 41. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ w wariacie z RSS.

Tab. 42. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ w wariacie bez RSS.

	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Docetaksel	BSC	Różnica (vs. docetaksel)	Różnica (vs. BSC)
Koszt leków [zł]	636 461,00	3 143,76	0,00	633 317,23	636 461,00
Koszt monitorowania terapii przed progresją [zł]	3 399,32	395,73	9 941,69	3 003,58	-6 542,37
Koszt monitorowania terapii po progresji [zł]	42 677,17	15 302,19	19 874,19	27 374,99	22 802,98
Koszt działań niepożądanych [zł]	538,32	789,84	0,00	-251,52	538,32
Koszt opieki terminalnej [zł]	3 544,39	3 852,01	3 857,80	-307,62	-313,40
Koszty całkowite [zł]	686 620,20	23 483,53	33 673,68	663 136,67	652 946,52
Lata życia	2,17	0,72	0,68	1,45	1,49
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	667 085,65	629 803,04

Tab. 43. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS.

Tab. 44. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS.

	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Docetaksel	BSC	Różnica (vs. docetaksel)	Różnica (vs. BSC)
Koszt leków [zł]	636 461,00	3 297,62	0,00	633 163,38	636 461,00
Koszt monitorowania terapii przed progresją [zł]	3 399,32	395,73	10 102,12	3 003,58	-6 702,80
Koszt monitorowania terapii po progresji [zł]	43 365,86	15 549,12	20 194,90	27 816,74	23 170,95
Koszt działań niepożądanych [zł]	538,32	789,84	0,00	-251,52	538,32
Koszt opieki terminalnej [zł]	3 544,39	3 852,01	3 857,80	-307,62	-313,40
Koszty całkowite [zł]	687 308,88	23 884,32	34 154,82	663 424,56	653 154,07
Lata życia	2,17	0,72	0,68	1,45	1,49
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	667 375,26	630 003,22

Tab. 45. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla scenariusza podstawowego.

Opakowania preparatu Tafinlar®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Porównanie z docetakselem		
50 mg × 28 kapsulek twardej	■	■
50 mg × 120 kapsulek twardej	■	■
75 mg × 28 kapsulek twardej	■	■
75 mg × 120 kapsulek twardej	■	■
Porównanie z BSC		
50 mg × 28 kapsulek twardej	■	■
50 mg × 120 kapsulek twardej	■	■
75 mg × 28 kapsulek twardej	■	■
75 mg × 120 kapsulek twardej	■	■

Tab. 46. Cena progowa preparatu Mekinist® dla scenariusza podstawowego.

Opakowania preparatu Mekinist®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Porównanie z docetakselem		
0,5 mg × 30 tabletek powlekanych	■	■
2 mg × 30 tabletek powlekanych	■	■
Porównanie z BSC		
0,5 mg × 30 tabletek powlekanych	■	■
2 mg × 30 tabletek powlekanych	■	■

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 47 i Tab. 48 dla perspektywy NFZ oraz w Tab. 49 i Tab. 50 dla perspektywy wspólnej. Tabele Tab. 51 i Tab. 52 oraz Tab. 53 i Tab. 54 zawierają oszacowane ceny progowe dla scenariuszy analizy wrażliwości, odpowiednio dla dabrafenibu i trametynibu.

Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniają wniosków z analizy podstawowej. Dla poszczególnych scenariuszy wyniki różnią się od wyników scenariusza podstawowego o mniej niż 15%.

Największy wpływ na wartość ICUR odnotowano dla zmiany sposobu obliczenia czasu trwania leczenia. W wariancie analizy wrażliwości testowano wariant, w którym proporcje pacjentów na leczeniu zmieniają się w czasie zgodnie z rozkładem wykładniczym o medianie równej medianie czasu trwania leczenia w badaniu klinicznym. Z kolei w analizie podstawowej założono, że zgodnie z ChPL pacjenci będą leczeni do czasu progresji z uwzględnieniem proporcji pacjentów aktywnie leczonych. Wydaje się, że różnica w wynikach mogła być spowodowana większą różnicą w medianach czasu trwania leczenia niż w medianach PFS porównywanych terapii.

Na wartość ICUR ma również istotny wpływ długość horyzontu czasowego. Skrócenie horyzontu do 5 lat prowadzi do istotnego zwiększenia się parametru ICUR. Należy jednak zaznaczyć, że terapia skojarzona ma wpływ na wydłużenie życia i poprawę jego jakości, a w takim przypadku, zgodnie z zaleceniami AOTMiT, należy stosować horyzont dożywotni. Wybrano horyzont 10-letni, z uwagi na fakt, iż wysoka śmiertelność w tak zaawansowanym stopniu choroby spowoduje, że większość chorych nie przeżyje kolejnych 20 lat.

Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.

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

Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.

	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Docetaksel	BSC	Różnica (vs. docetaksel)	Różnica (vs. BSC)
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych					
Koszty całkowite [zł]	728 456,45	24 233,58	35 052,89	704 222,87	693 403,57
QALY	1,58	0,49	0,45	1,09	1,13
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	645 137,91	613 174,32
Skrócenie horyzontu do 5 lat					
Koszty całkowite [zł]	673 603,05	23 483,53	33 287,33	650 119,52	640 315,72
QALY	1,35	0,48	0,43	0,87	0,92
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	744 453,16	694 923,26
Wydłużenie horyzontu do 20 lat					
Koszty całkowite [zł]	687 526,79	23 483,53	33 724,46	664 043,26	653 802,34
QALY	1,49	0,48	0,44	1,01	1,05
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	659 172,76	623 114,39
Krzywa PFS i OS dla terapii skojarzonej z danymi z badania					
Koszty całkowite [zł]	688 247,80	23 483,53	33 673,68	664 764,27	654 574,13
QALY	1,48	0,48	0,44	1,00	1,05
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	661 528,04	624 856,59
Czas trwania leczenia terapią skojarzoną i docetakselem					
Koszty całkowite [zł]	779 282,65	23 248,00	33 673,68	756 034,65	745 608,97
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	760 536,84	719 181,09
Zwiększenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%					
Koszty całkowite [zł]	687 176,72	23 483,53	33 673,68	663 693,18	653 503,04
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04

	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Docetaksel	BSC	Różnica (vs. docetaksel)	Różnica (vs. BSC)
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	667 645,48	630 339,83
Zmniejszenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%					
Koszty całkowite [zł]	686 063,68	23 483,53	33 673,68	662 580,15	652 390,00
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	666 525,81	629 266,24
Użyteczności bez uwzględniania odpowiedzi na leczenie					
Koszty całkowite [zł]	686 620,20	23 483,53	33 673,68	663 136,67	652 946,52
QALY	1,45	0,48	0,44	0,97	1,02
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	680 567,33	642 726,14
Użyteczności z publikacji Chevalier 2013 z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie					
Koszty całkowite [zł]	686 620,20	23 483,53	33 673,68	663 136,67	652 946,52
QALY	1,38	0,45	0,41	0,94	0,98
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	709 227,24	668 877,68
Użyteczności z publikacji Huang 2016 z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie					
Koszty całkowite [zł]	686 620,20	23 483,53	33 673,68	663 136,67	652 946,52
QALY	1,60	0,52	0,49	1,08	1,11
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	616 126,11	587 621,69

Tab. 49. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS.

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

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

Tab. 50. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez RSS.

	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Docetaksel	BSC	Różnica (vs. docetaksel)	Różnica (vs. BSC)
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych					
Koszty całkowite [zł]	729 261,37	24 645,83	35 554,06	704 615,53	693 707,31
QALY	1,58	0,49	0,45	1,09	1,13
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	645 497,63	613 442,92
Skrócenie horyzontu do 5 lat					
Koszty całkowite [zł]	674 171,50	23 884,32	33 762,51	650 287,18	640 409,00
QALY	1,35	0,48	0,43	0,87	0,92
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	744 645,15	695 024,49
Wydłużenie horyzontu do 20 lat					
Koszty całkowite [zł]	688 228,87	23 884,32	34 206,39	664 344,55	654 022,48
QALY	1,49	0,48	0,44	1,01	1,05
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	659 471,84	623 324,20
Krzywa PFS i OS dla terapii skojarzonej z danymi z badania					
Koszty całkowite [zł]	688 948,45	23 884,32	34 154,82	665 064,13	654 793,63
QALY	1,48	0,48	0,44	1,00	1,05
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	661 826,44	625 066,13
Czas trwania leczenia terapią skojarzoną i docetakselem					
Koszty całkowite [zł]	779 971,33	23 637,26	34 154,82	756 334,08	745 816,51
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	760 838,05	719 381,28
Zwiększenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%					
Koszty całkowite [zł]	687 865,40	23 884,32	34 154,82	663 981,08	653 710,58
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04

	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Docetaksel	BSC	Różnica (vs. docetaksel)	Różnica (vs. BSC)
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	667 935,09	630 540,02
Zmniejszenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%					
Koszty całkowite [zł]	686 752,37	23 884,32	34 154,82	662 868,05	652 597,55
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	666 815,43	629 466,43
Użyteczności bez uwzględniania odpowiedzi na leczenie					
Koszty całkowite [zł]	687 308,88	23 884,32	34 154,82	663 424,56	653 154,07
QALY	1,45	0,48	0,44	0,97	1,02
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	680 862,80	642 930,43
Użyteczności z publikacji Chevalier 2013 z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie					
Koszty całkowite [zł]	687 308,88	23 884,32	34 154,82	663 424,56	653 154,07
QALY	1,38	0,45	0,41	0,94	0,98
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	709 535,14	669 090,29
Użyteczności z publikacji Huang 2016 z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie					
Koszty całkowite [zł]	687 308,88	23 884,32	34 154,82	663 424,56	653 154,07
QALY	1,60	0,52	0,49	1,08	1,11
ICUR [zł/QALY]	-	-	-	616 393,60	587 808,47

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

Tab. 52. Cena progowa dabrafenibu w porównaniu z BSC w analizie wrażliwości.

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

Tab. 53. Cena progowa trametynibu w porównaniu z docetakselem w analizie wrażliwości.

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

Tab. 54. Cena progowa trametinibu w porównaniu z BSC w analizie wrażliwości.

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3 Analiza probabilistyczna

Na poniższych rycinach zamieszczono wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ (w wariantach z i bez RSS, Ryc. 8 - Ryc. 11) oraz z perspektywy wspólnej (w wariantach z i bez RSS, Ryc. 12 - Ryc. 15) dla porównania z docetakselem oraz analogiczne warianty dla porównania z BSC (Ryc. 16 - Ryc. 23). Podsumowane wyniki zebrano w Tab. 55.

Wyniki analizy probabilistycznej są zbieżne z wynikami analizy deterministycznej.

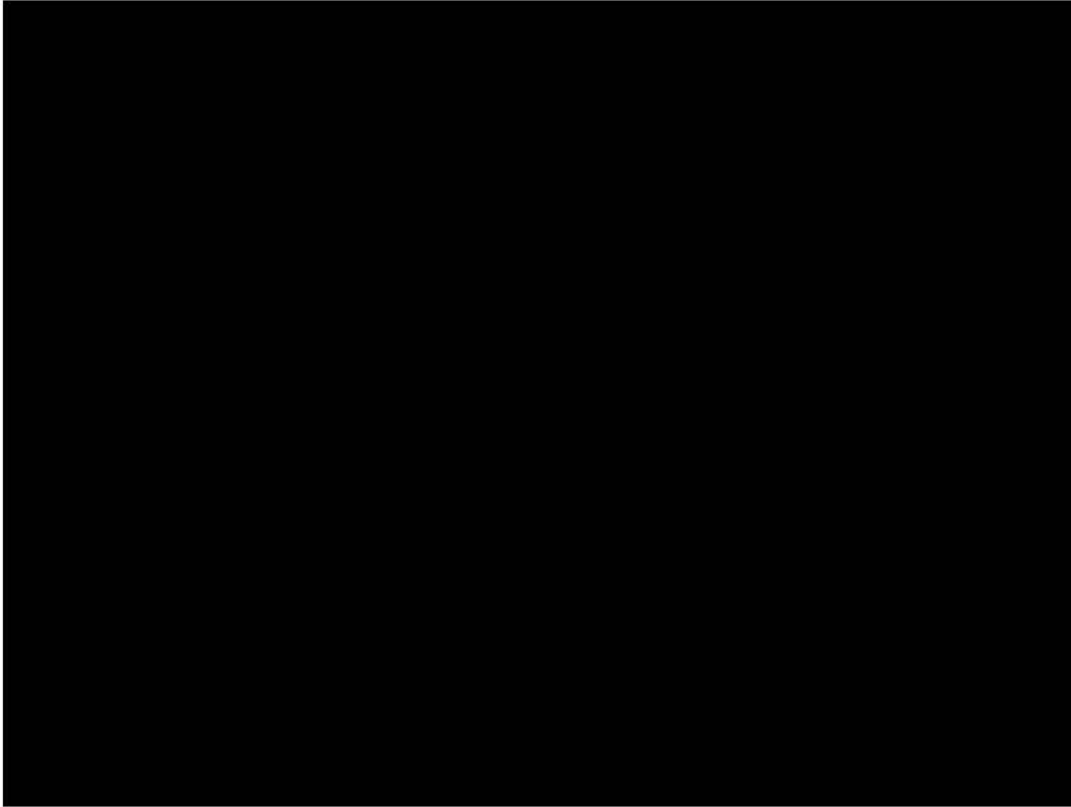
Dla porównania z docetakselem prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla progu 139 953 zł/QALY z perspektywy NFZ w wariacie z RSS wyniosło ■■■■, zaś w wariacie bez RSS 0,0%. Z perspektywy wspólnej to prawdopodobieństwo było równe ■■■■ i 0,0% odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS.

Dla porównania z BSC prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla progu 139 953 zł/QALY z perspektywy NFZ w wariacie z RSS wyniosło ■■■■, zaś w wariacie bez RSS 0,0%. Z perspektywy wspólnej to prawdopodobieństwo było równe ■■■■ i 0,0% odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS.

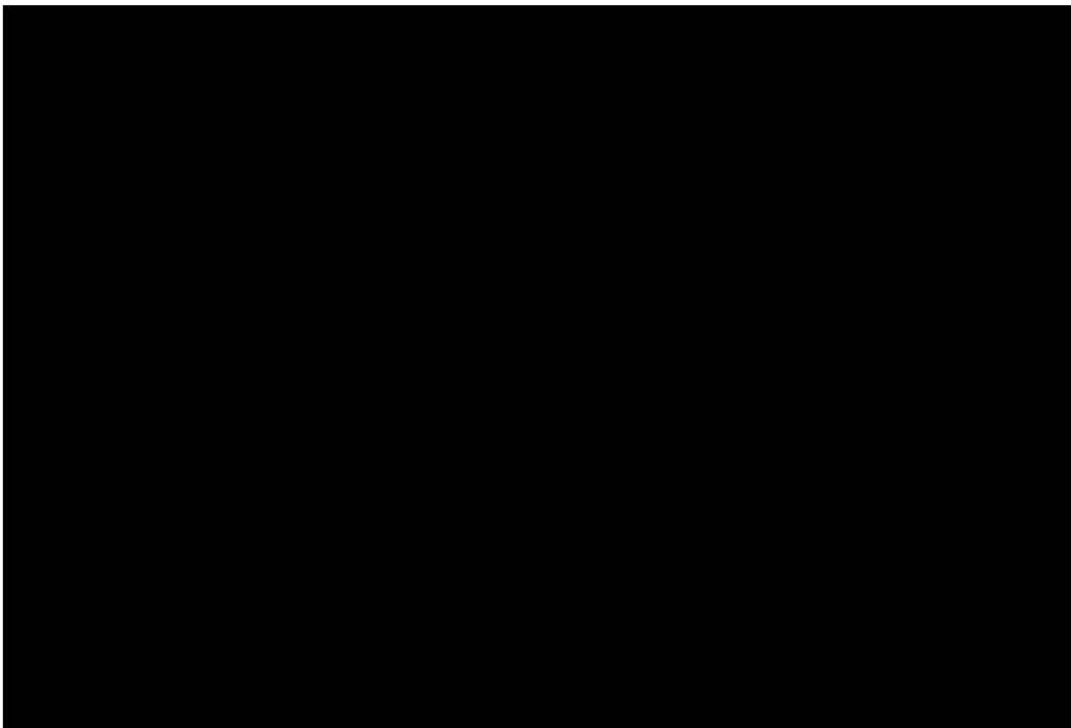
Tab. 55. Wyniki analizy probabilistycznej.

Wariant analizy	Delta QALY	Delta Koszt całkowity	Średni ICUR
Porównanie z docetakselem			
Perspektywa NFZ z RSS	■■■■	■■■■■	■■■■■
Perspektywa NFZ bez RSS	0,56	627 794,54 zł	1 126 560,57 zł
Perspektywa wspólna z RSS	■■■■	■■■■■	■■■■■
Perspektywa wspólna bez RSS	0,56	627 521,76 zł	1 126 071,08 zł
Porównanie z BSC			
Perspektywa NFZ z RSS	■■■■	■■■■■	■■■■■
Perspektywa NFZ bez RSS	1,08	688 514,67 zł	638 733,19 zł
Perspektywa wspólna z RSS	■■■■	■■■■■	■■■■■
Perspektywa wspólna bez RSS	1,08	688 767,65 zł	638 967,89 zł

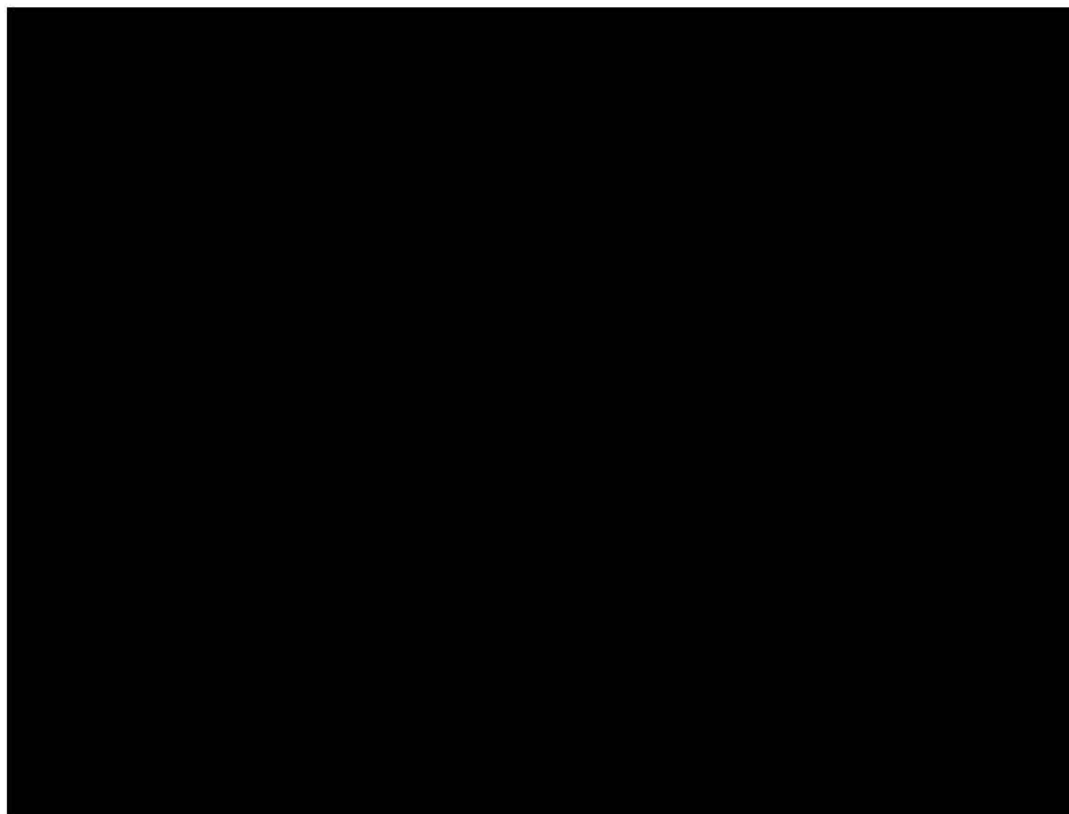
Ryc. 8. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariacie z RSS z perspektywy NFZ.



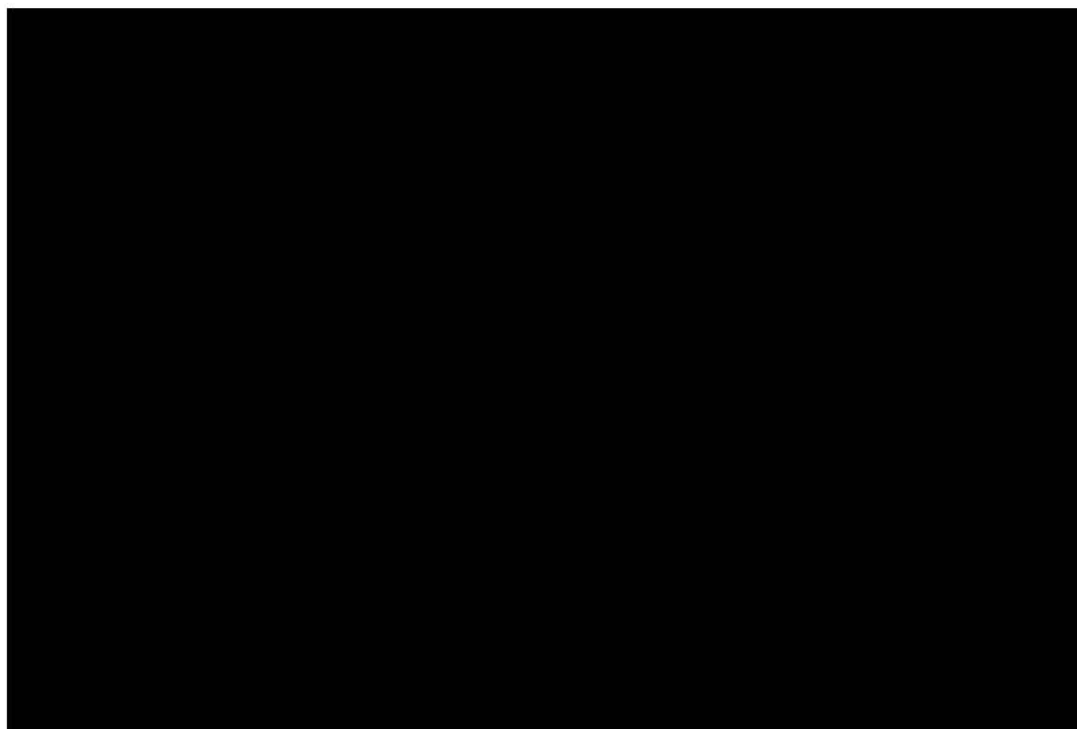
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariacie z RSS z perspektywy NFZ.



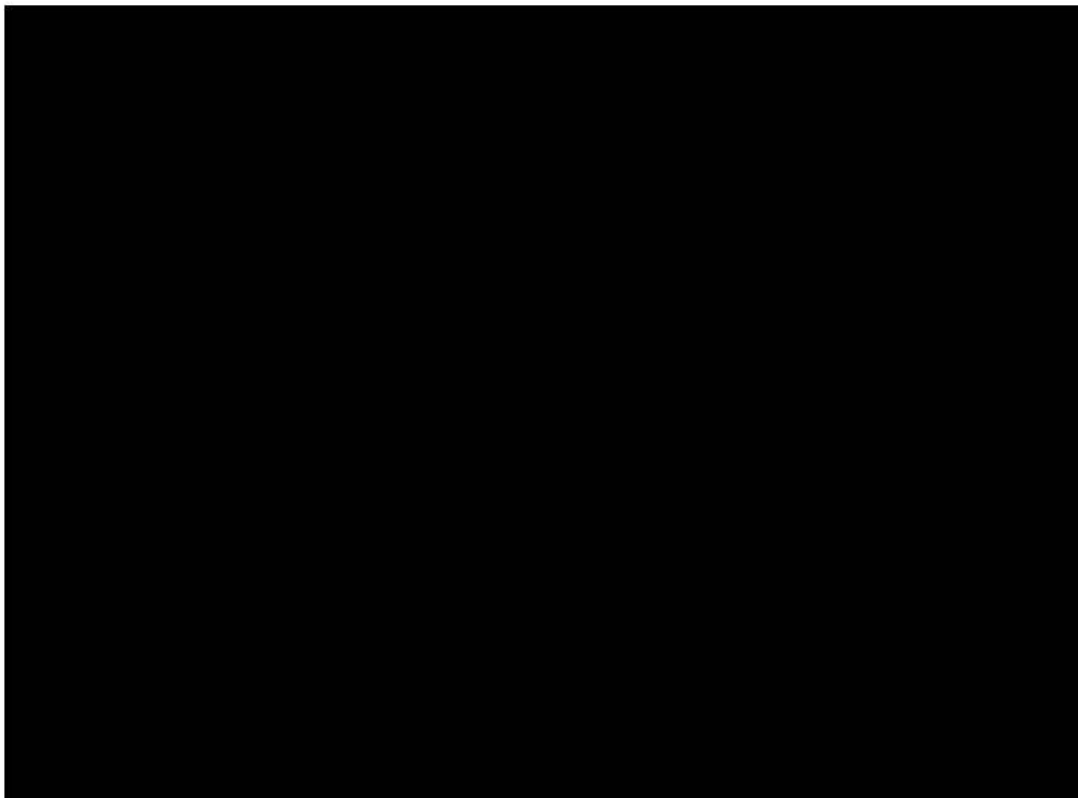
Ryc. 10. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.



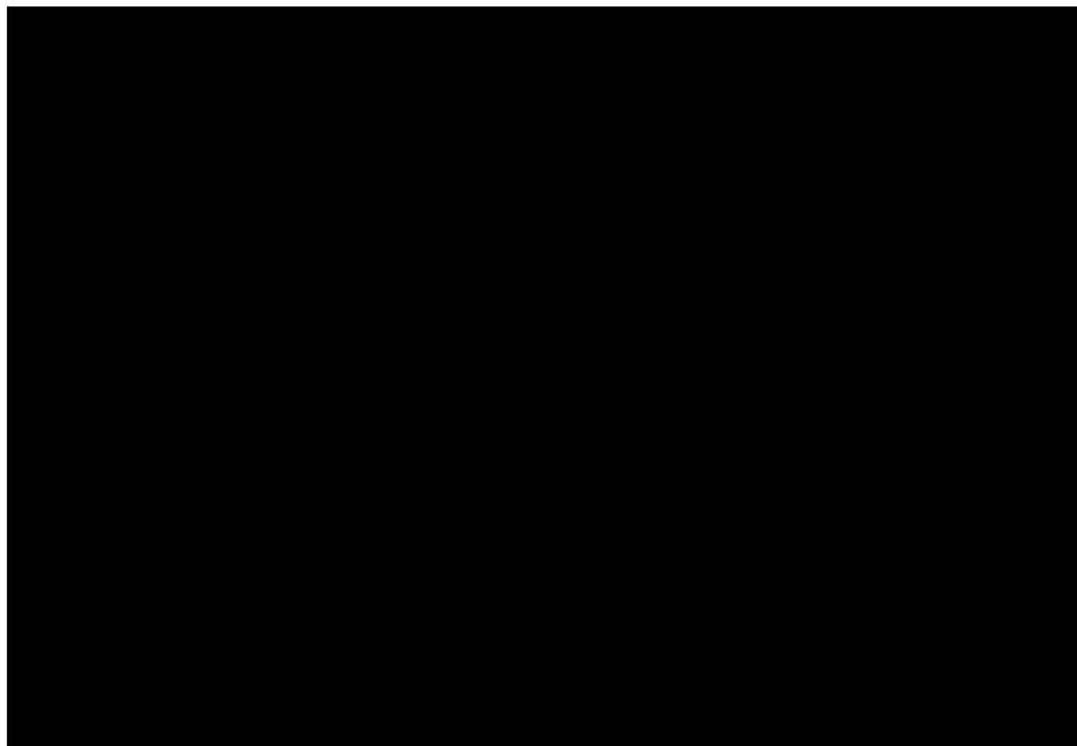
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.



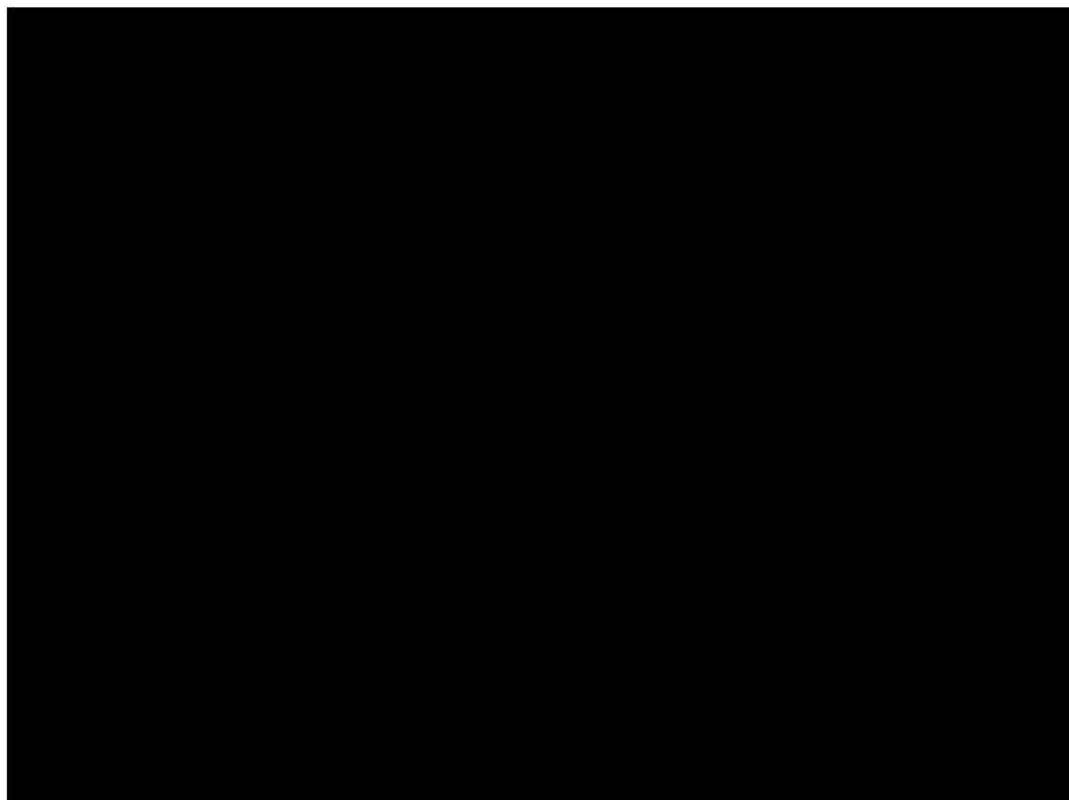
Ryc. 12. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariacie z RSS z perspektywy wspólnej.



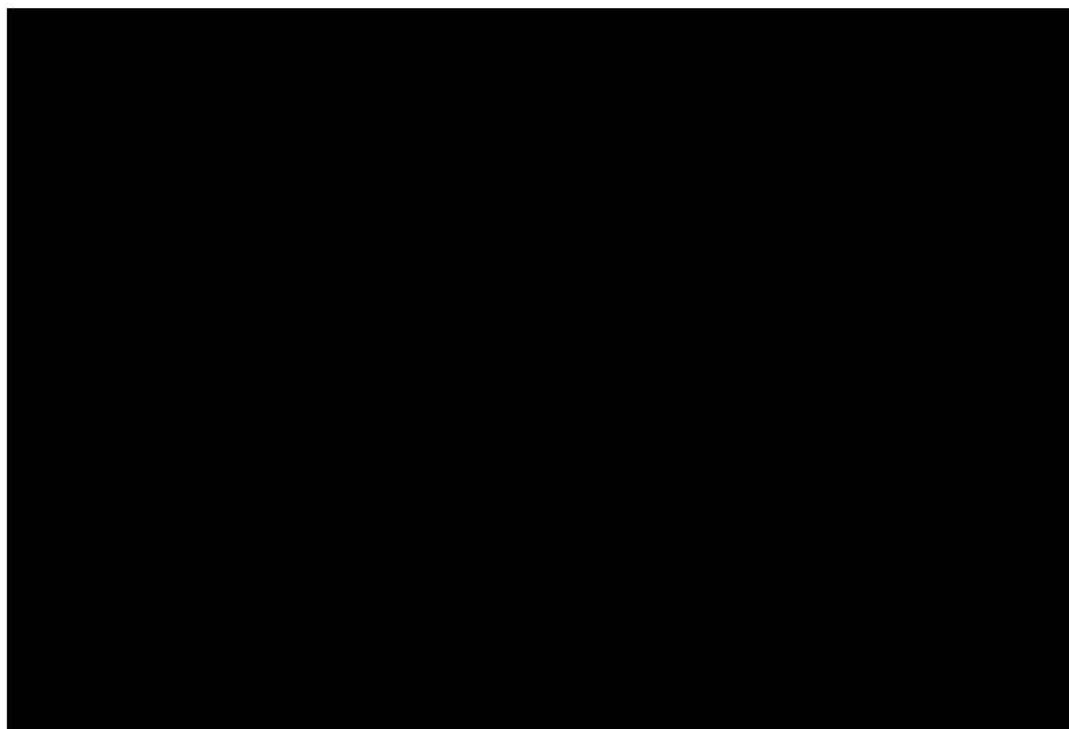
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariacie z RSS z perspektywy wspólnej.



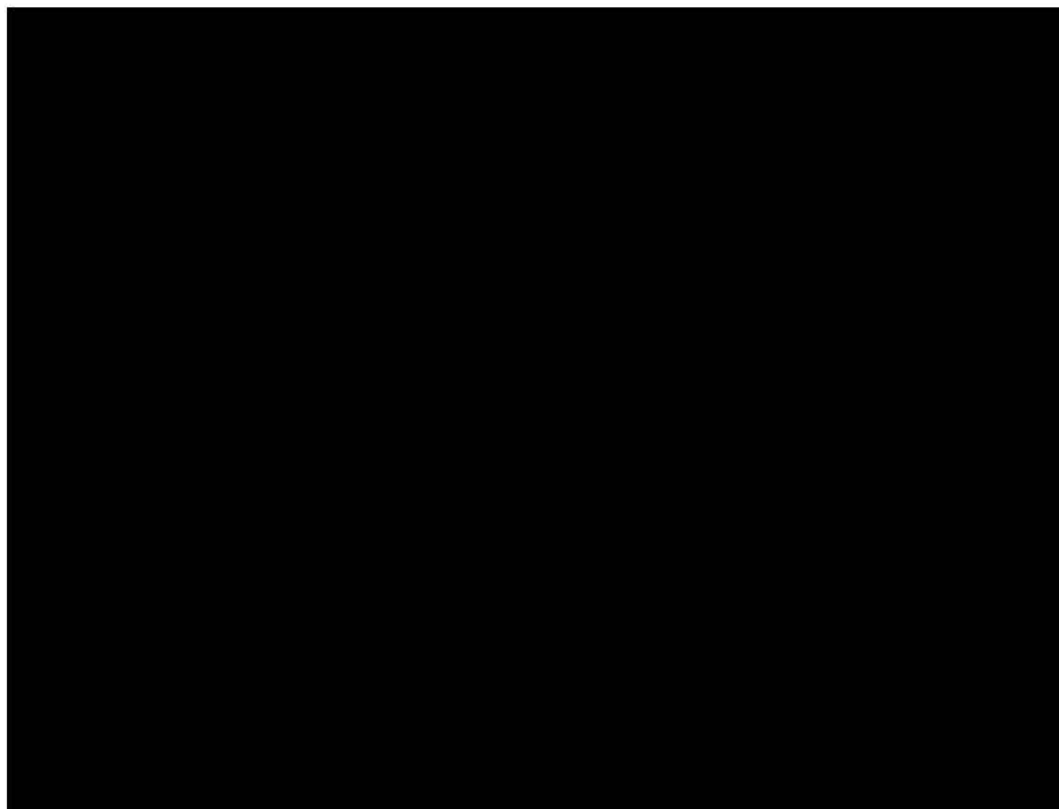
Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.



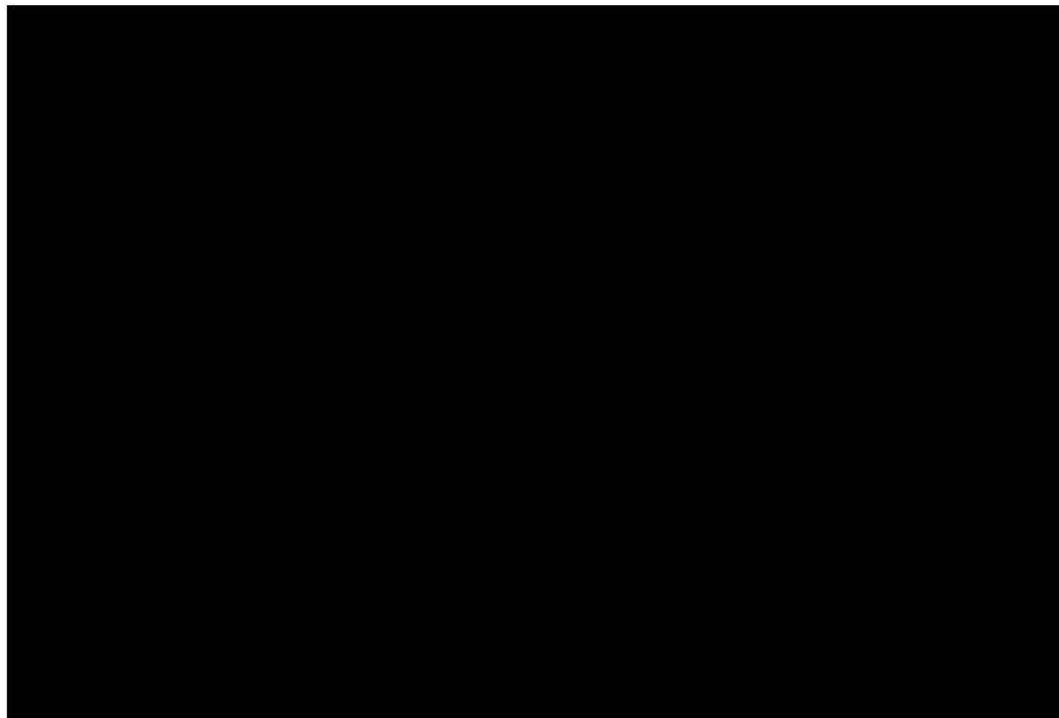
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.



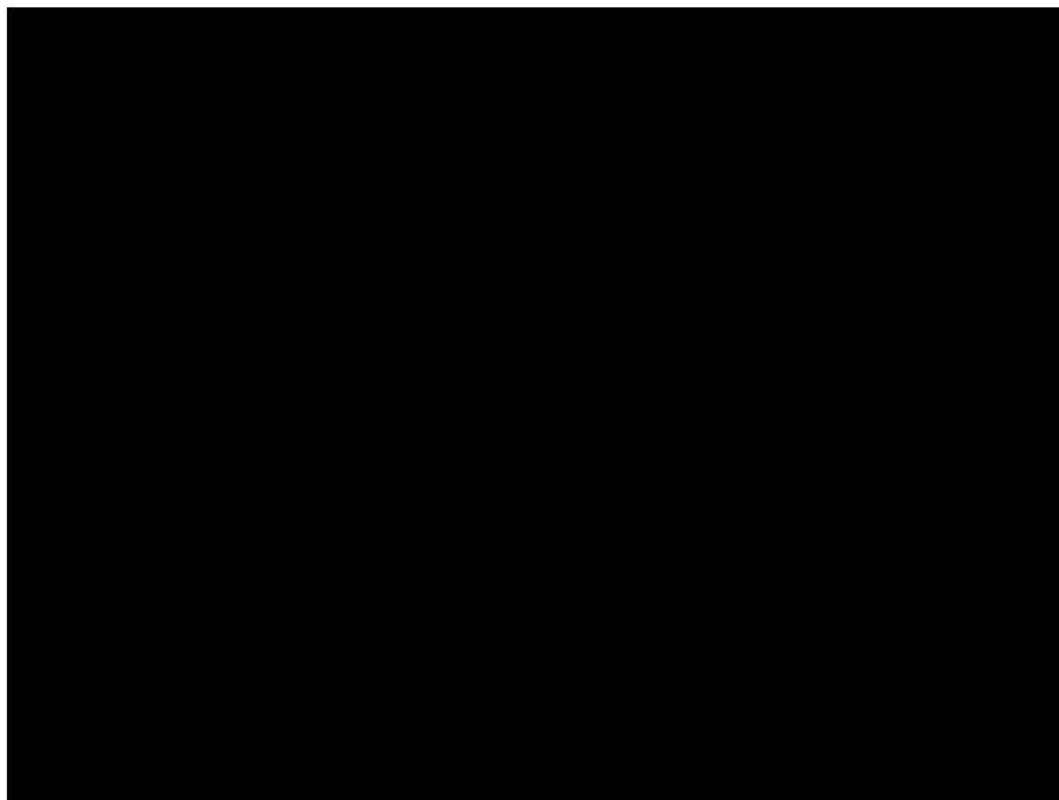
Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariancie z RSS z perspektywy NFZ.



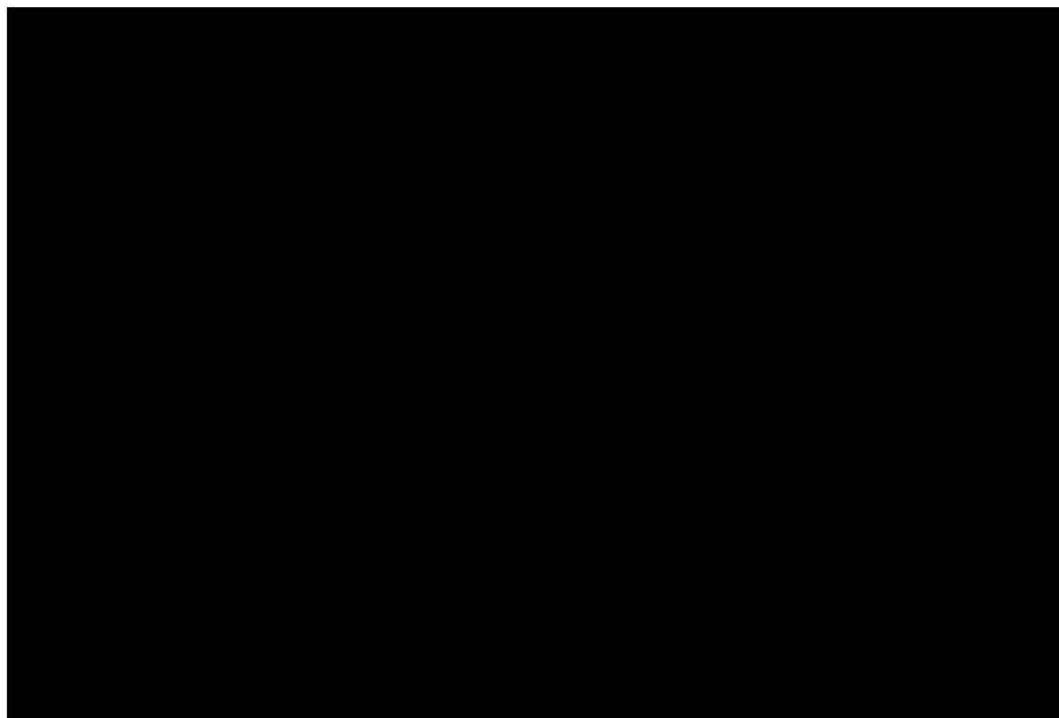
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariancie z RSS z perspektywy NFZ.



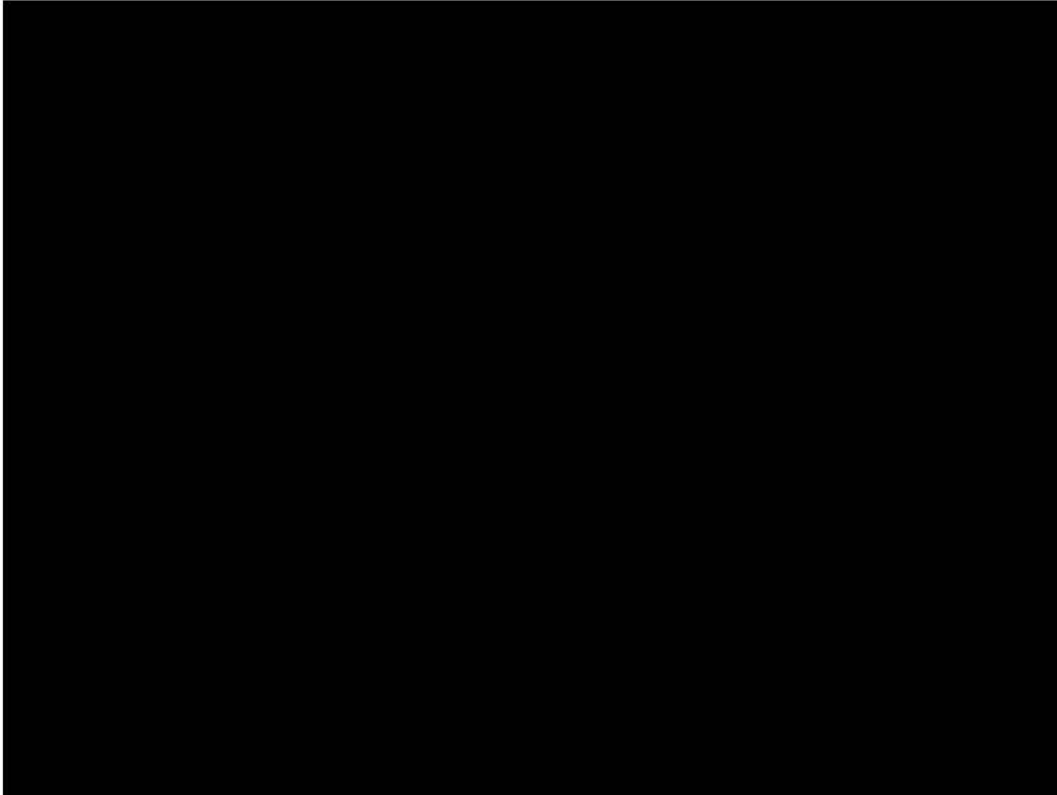
Ryc. 18. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.



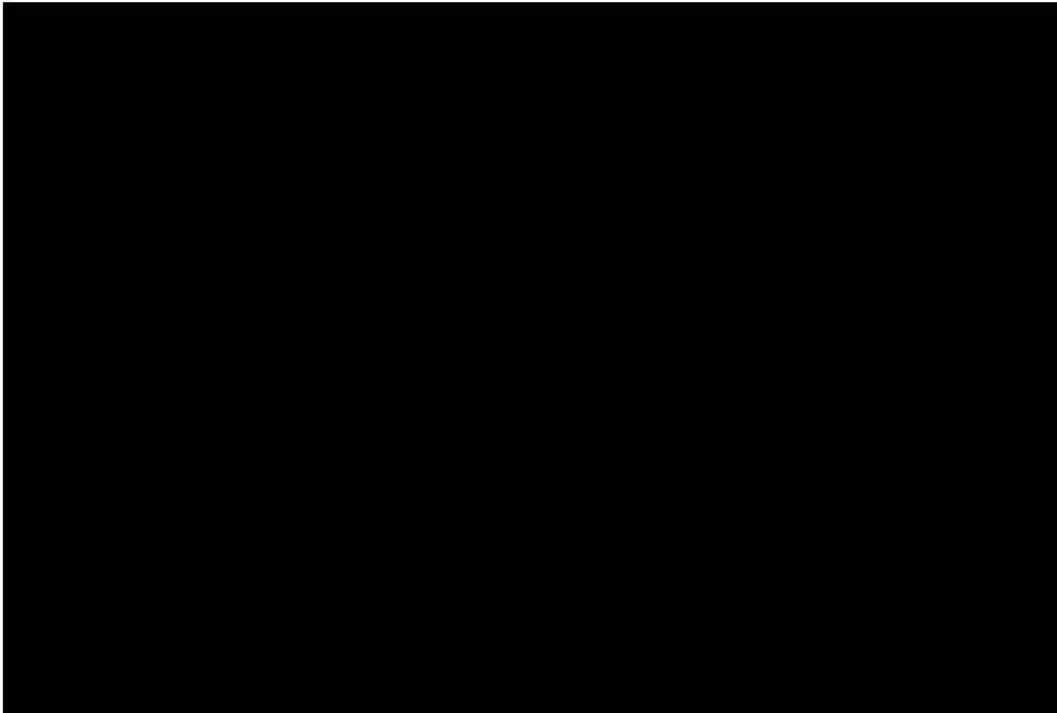
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.



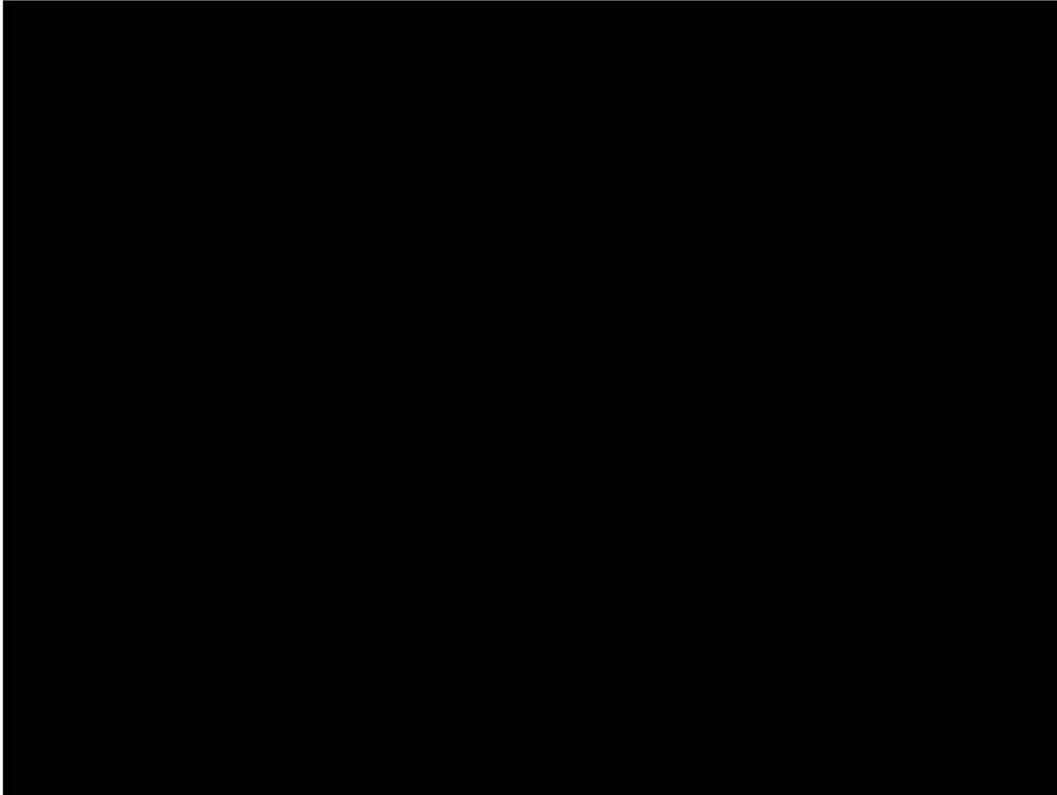
Ryc. 20. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariacie z RSS z perspektywy wspólnej.



Ryc. 21. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariacie z RSS z perspektywy wspólnej.



Ryc. 22. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.



Ryc. 23. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.



3.4 Analiza minimalizacji kosztów

Przeprowadzono oszacowania kosztów leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem przez 12 miesięcy w porównaniu z docetakselem i BSC, w oparciu o ceny podane przez Wnioskodawcę, z i bez uwzględniania mechanizmu RSS.

Analiza uwzględniająca RSS wykazała, że koszty całkowite terapii skojarzonej wyniosły [redacted] (por. Tab. 56 i Tab. 58).

W przypadku nieuwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka koszty całkowite terapii skojarzonej wyniosły 359 860,09 zł i były wyższe od kosztów leczenia docetakselem i BSC odpowiednio o 334 612,75 zł i 315 554,65 zł (por. Tab. 57 i Tab. 59).

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii skojarzonej zrównają się z kosztami leczenia docetakselem i BSC dla kosztu za mg dabrafenibu równego odpowiednio [redacted]. Szczegółowe ceny progowe zbytu netto dla poszczególnych opakowań dabrafenibu i trametynibu przedstawiono w Tab. 60 i Tab. 61.

Tab. 56. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie NFZ z RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Docetaksel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza inkrementalna				
Docetaksel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 57. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie NFZ bez RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	358 206,98	0,00	1 653,11	359 860,09
Docetaksel	20 723,98	3 923,52	599,84	25 247,34
BSC	44 305,44	0,00	0,00	44 305,44
Analiza inkrementalna				
Docetaksel	337 483,00	-3 923,52	1 053,27	334 612,75
BSC	313 901,54	0,00	1 653,11	315 554,65

Tab. 58. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie wspólnej z RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	████████	████	████████	████████
Docetaksel	████████	████████	██████	████████
BSC	████████	████	████	████████
Analiza inkrementalna				
Docetaksel	████████	████████	████████	████████
BSC	████████	████	████████	████████

Tab. 59. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie wspólnej bez RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	358 525,43	0,00	1 653,11	360 178,54
Docetaksel	21 042,44	4 163,96	599,84	25 806,24
BSC	45 020,40	0,00	0,00	45 020,40
Analiza inkrementalna				
Docetaksel	337 483,00	-4 163,96	1 053,27	334 372,30
BSC	313 505,03	0,00	1 653,11	315 158,14

Tab. 60. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla analizy minimalizacji kosztów.

Opakowania preparatu Tafinlar®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Porównanie z docetakselem		
50 mg × 28 kapsulek twardych	████████	████████
50 mg × 120 kapsulek twardych	████████	████████
75 mg × 28 kapsulek twardych	████████	████████
75 mg × 120 kapsulek twardych	████████	████████
Porównanie z BSC		
50 mg × 28 kapsulek twardych	████████	████████
50 mg × 120 kapsulek twardych	████████	████████
75 mg × 28 kapsulek twardych	████████	████████
75 mg × 120 kapsulek twardych	████████	████████

Tab. 61. Cena progowa preparatu Mekinist® dla analizy minimalizacji kosztów.

Opakowania preparatu Mekinist®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Porównanie z docetakselem		
0,5 mg × 30 tabletek powlekanych	████████	████████

2 mg x 30 tabletek powlekanych	████████	████████
Porównanie z BSC		
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych	████████	████████
2 mg x 30 tabletek powlekanych	████████	████████

3.5 Analiza minimalizacji kosztów w I linii leczenia

Przeprowadzono oszacowania kosztów leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem przez 12 miesięcy w pierwszej linii leczenia w porównaniu z chemioterapią złożoną z pemetreksedu i cisplatyny, w oparciu o ceny podane przez Wnioskodawcę, z i bez uwzględnienia mechanizmu RSS.

Analiza uwzględniająca RSS wykazała, że koszty całkowite terapii skojarzonej wyniosły ██████████ (por. Tab. 62 i Tab. 64).

W przypadku nieuwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka koszty całkowite terapii skojarzonej wyniosły 323 151,52 (p. NFZ) oraz 323 516,10 zł (p. wspólna) i były wyższe od kosztów leczenia chemioterapią o 288 510,82 zł (p. NFZ i wspólna) (por. Tab. 63 i Tab. 65).

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii skojarzonej zrównają się z kosztami leczenia chemioterapią dla kosztu za mg dabrafenibu równego ██████████. Szczegółowe ceny progowe zbytu netto dla poszczególnych opakowań dabrafenibu i trametynibu przedstawiono w Tab. 60 i Tab. 61.

Tab. 62. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie NFZ z RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	████████	████	████████	████████
Pemetreksed + cisplatyna	████████	████████	████████	████████
Analiza inkrementalna				
Pemetreksed + cisplatyna	████████	████████	████████	████████

Tab. 63. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie NFZ bez RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	321 690,72	0,00	1 460,80	323 151,52
Pemetreksed + cisplatyna	29 112,95	3 224,52	2 303,23	34 640,70
Analiza inkrementalna				
Pemetreksed + cisplatyna	292 577,77	-3 224,52	-842,43	288 510,82

Tab. 64. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie wspólnej z RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	████████	████	████████	████████
Pemetreksed + cisplatyna	████████	████████	████████	████████
Analiza inkrementalna				
Pemetreksed + cisplatyna	████████	████████	████████	████████

Tab. 65. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie wspólnej bez RSS.

Rodzaj terapii	Koszt leków (PLN)	Koszty podania (PLN)	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty całkowite
Terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib	322 055,30	0,00	1 460,80	323 516,10
Pemetreksed + cisplatyna	29 477,54	3 224,52	2 303,23	35 005,28
Analiza inkrementalna				
Pemetreksed + cisplatyna	292 577,77	-3 224,52	-842,43	288 510,82

Tab. 66. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla analizy minimalizacji kosztów w pierwszej linii.

Opakowania preparatu Tafinlar®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Porównanie z pemetreksedem i cisplatyną		
50 mg × 28 kapsulek twardych	████████	████████
50 mg × 120 kapsulek twardych	████████	████████
75 mg × 28 kapsulek twardych	████████	████████
75 mg × 120 kapsulek twardych	████████	████████

Tab. 67. Cena progowa preparatu Mekinist® dla analizy minimalizacji kosztów w pierwszej linii.

Opakowania preparatu Mekinist®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Porównanie z pemetreksedem i cisplatyną		
0,5 mg × 30 tabletek powlekanych	████████	████████
2 mg × 30 tabletek powlekanych	████████	████████

4 Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badania randomizowanego, kontrolowanego porównującego bezpośrednio skuteczność terapii skojarzonej i uwzględnianych w modelu komparatorów. Jest to wynik przede wszystkim bardzo niskiej częstości występowania mutacji BRAF V600 wśród pacjentów z NDRP (mutacja BRAF dotyczy około 2% chorych z NDRP). Dla tak małej populacji pacjentów znacznie trudniej jest przeprowadzić badanie z grupą kontrolną. Pomimo to jednak, dostępne badanie Planchard 2016 zostało ocenione w skali NICE na 7/8 punktów.

Innym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych dla komparatorów w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją BRAF V600, co podobnie jak w przypadku terapii skojarzonej ma związek z małą liczebnością tej populacji. Wobec powyższego wykorzystano dane o PFS i OS z badań klinicznych komparatorów przeprowadzonych wśród chorych z zaawansowanym NDRP leczonych odpowiednio docetakselem oraz placebo (BSC).

Istotnym ograniczeniem analizy jest również charakterystyka najlepszej terapii podtrzymującej. Z uwagi na ograniczenia czasowe, wynikające z przyspieszonej ścieżki składania wniosku w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej, nie udało się przeprowadzić dedykowanego badania ankietowego kosztów wśród ekspertów klinicznych, aby móc precyzyjnie i zgodnie z polską praktyką kliniczną oszacować koszty związane z zastosowaniem BSC. Wobec braku danych ankietowych zdecydowano się przywołać oszacowania kosztów BSC z innej analizy ekonomicznej przeprowadzonej w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP.

Inne ograniczenie analizy stanowi konieczność oszacowania kosztów diagnostyki w nowym programie lekowym. Niepewność tego oszacowania uwzględniono w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że oszacowanie kosztu diagnostyki PL nie zmienia w istotny sposób końcowych wyników ICUR.

W badaniu BRF113928 nie badano jakości życia w związku z czym nie było możliwe zastosowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu spójnych z danymi z badania dotyczącego skuteczności klinicznej terapii skojarzonej, co może stanowić jedno z ograniczeń analizy. W odnalezionym przeglądzie systematycznym użyteczności (opublikowany w 2018 r.) również nie zidentyfikowano badania bezpośrednio dotyczącego pomiaru jakości życia w populacji z NDRP z mutacją BRAF V600. Wobec braku takich danych zdecydowano o zastosowaniu zestawu użyteczności dotyczącego populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP po pierwszej linii leczenia oraz uwzględniono zmianę użyteczności u pacjentów aktywnie leczonych.

5 Dyskusja

Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), wykorzystując model dostarczony przez wnioskodawcę i adaptując go do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Miarami wyników efektów zdrowotnych były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Uzyskany wynik w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) porównano z obowiązującym obecnie w Polsce progiem efektywności kosztowej wynoszącym 139 953 zł/QALY.

Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym, co przy złym rokowaniu pacjentów w zaawansowanym stadium NDRP może być utożsamiane z przyjęciem horyzontu żywotnego. Horyzont ten pozwala na obserwację skutków terapii w ciągu niemal całego życia modelowanej kohorty. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz uwzględniający zmniejszenie o 5 i zwiększenie o 10 lat długości horyzontu. Należy mieć jednak na uwadze, że skracanie horyzontu nie ma uzasadnienia klinicznego, ponieważ terapia skojarzona wpływa na zwiększenie czasu życia bez progresji, a co za tym idzie na wydłużenie życia. Zwiększenie horyzontu z kolei nie wpłynęło w istotny sposób na końcowe wyniki parametru ICUR. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta), w której uwzględniono koszty ponoszone przez pacjentów w ramach najlepszej terapii podtrzymującej oraz koszty związane z premedykacją leków w ramach terapii docetakselem. Z uwagi na fakt, że koszty te są stosunkowo niewielkie, wyniki z perspektywy wspólnej prawie nie różnią się od wyników z perspektywy NFZ (<1%).

Komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu są docetaksel oraz BSC. Ze względu na ograniczenia czasowe spowodowane złożeniem wniosku w ramach RDTL nie udało się przeprowadzić badania ankietowego w celu oszacowania kosztów i zużycia zasobów dla obu terapii. Zużycie zasobów w ramach terapii docetakselem opiera się na standardowych, w przypadku chemioterapii, kosztach monitorowania. Z kolei koszty BSC przytoczono z innej analizy ekonomicznej wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP. Mimo to jednak, brak wskazań od ekspertów klinicznych stanowi jedno z ograniczeń niniejszej analizy.

Podstawowym źródłem parametrów klinicznych jest badanie BRF113928. W analizie wykorzystano przebiegi krzywych PFS i OS z badań terapii skojarzonej i komparatorów do oszacowania w długoletnim horyzoncie czasowym ryzyka wystąpienia progresji i ryzyka zgonu. Ryzyka te oszacowano poprzez najlepsze dopasowanie rozkładów do danych z badań klinicznych. W analizie wykorzystano także dane o częstości występowania działań niepożądanych (co najmniej 3. stopnia przy częstości co najmniej 5%).

Badanie BRF113928 (N=57) jest badaniem niekontrolowanym, na co z pewnością ma wpływ mała liczebność populacji docelowej (mutacja BRAF V600 dotyczy około 2% pacjentów z NDRP [Barlesi 2016]). W związku z powyższym w modelu konieczne było zastosowanie parametrów klinicznych pochodzących z różnych badań pierwotnych dotyczących terapii skojarzonej i komparatorów. Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych dla komparatorów, które dotyczyłyby bezpośrednio pacjentów z NDRP i z mutacją BRAF V600, dlatego konieczne było uwzględnienie publikacji dotyczących szerszej populacji chorych. Dla docetakselu wyniki PFS i OS uzyskano z badania Hanna 2004, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pemetreksedu i docetakselu w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP po

wcześniejszej linii leczenia chemioterapią (N=288). Z kolei dla BSC uzyskano dane z badania Shepherd 2005, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu z placebo (wykorzystano dane z ramienia placebo) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy byli wcześniej leczeni w jednej lub dwóch liniach leczenia (N=243). Należy przy tym zaznaczyć, że obecnie diagnostyka pod kątem mutacji w ramach raka płuca nie jest rozpozszechniona, a co za tym idzie pacjenci, nawet jeśli faktycznie tę mutację mają, są leczeni tak jak każdy inny pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wybór badań dla komparatorów wydaje się być zatem w tej sytuacji zasadny.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ i statystyki JGP oraz z uwzględnieniem obowiązującego Obwieszczenia MZ. Koszty terapii skojarzonej bez RSS pochodzą z Obwieszczenia MZ. Wnioskodawca zaproponował wprowadzenie mechanizmu RSS, dzięki czemu znacznemu zmniejszeniu uległ dzienny koszt terapii. Szacowanie kosztów terapii docetakselem i BSC przeprowadzono w oparciu o dane NFZ i komunikaty DGL oraz założenia z innej analizy ekonomicznej dotyczącej pacjentów z zaawansowanym NDRP. Wyceniono również zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy. Niepewność oszacowania tej wyceny zaadresowano w odpowiednich scenariuszach analizy wrażliwości.

W toku przeglądu systematycznego poszukiwano wartości użyteczności do wykorzystania w modelu. Odnaleziono aktualny przegląd systematyczny użyteczności w populacji pacjentów z NDRP, na podstawie którego zaimplementowano w modelu wartości użyteczności z badań pierwotnych. Odnalezione zestawy użyteczności uwzględniono w scenariuszu podstawowym i scenariuszach analizy wrażliwości.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z docetakselem i BSC pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (0,99 QALY i 1,04 QALY odpowiednio w porównaniu z docetakselem i BSC). Koszty całkowite są większe w przypadku terapii skojarzonej, co wynika głównie z kosztów leków i monitorowania leczenia.

Wartość ICUR z perspektywy NFZ z RSS wyniosła [REDACTED] natomiast z perspektywy NFZ bez RSS 667 085,65 zł/QALY oraz 629 803,04 zł/QALY, odpowiednio dla porównania z docetakselem i BSC.

Wartości ICUR z perspektywy wspólnej różniły się z uwagi na różnice w kosztach BSC oraz kosztach premedykacji związanej z terapią docetakselem. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej z RSS wyniosła [REDACTED] natomiast z perspektywy wspólnej bez RSS 667 375,26 zł/QALY oraz 630 003,22 zł/QALY, odpowiednio dla porównania z docetakselem i BSC.

Wyniki analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków z analizy. Największy wpływ na końcowe wyniki mają takie parametry jak długość horyzontu analizy czy czas trwania leczenia. W każdym z tych przypadków w analizie podstawowej przyjęto wartości parametrów zgodne ze wskazaniem wytycznych AOTMiT i założeń Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii skojarzonej w porównaniu z docetakselem w wariancie z RSS wynosi [REDACTED], zaś w wariancie bez RSS 0,0%. Dla porównania z BSC to prawdopodobieństwo jest równe [REDACTED] i 0,0%, odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS wskazują, że w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym całkowite koszty leczenia terapią skojarzoną w II linii leczenia wyniosą [REDACTED]

Z kolei w wariancie pierwszej linii leczenia, z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty leczenia terapią skojarzoną wyniosły [REDACTED]

Wyniki innych analiz

W toku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji dotyczących analizy efektywności kosztowej terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca.

6 Wnioski

Zastosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu z docetakselem oraz najlepszą terapią podtrzymującą (BSC). Dla pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, która jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów charakteryzujących się bardzo wysoką śmiertelnością, terapia skojarzona stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej populacji i przede wszystkim daje szansę na przedłużenie życia w sytuacji, w której zostały wykorzystane terapie oparte na solach platyny, które są obecnie uznawane za standard leczenia w Polsce w analizowanej populacji chorych.



7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 8.10.2018;
- Cochrane Library: do 8.10.2018;
- EMBASE do 8.10.2018.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOWANE], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 68, Tab. 69, Tab. 70). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 24).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600
<i>Rodzaj interwencji:</i>	terapia skojarzona: dabrafenib i trametynib
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Wyniki przeglądu opisano w rozdziale zawierającym dyskusję.

Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 8.10.2018.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2807
2	„Quality of Life”[Mesh]	167174
3	„Value of Life”[Mesh]	5616
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	10453
5	„Models, Economic”[Mesh]	13566

6	„Markov Chains”[Mesh]	12987
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	25844
8	„Decision Trees”[Mesh]	10305
9	economic* [tw]	617213
10	cost* [tw]	511339
11	costing* [tw]	4245
12	costly [tw]	30988
13	costed [tw]	303
14	price* [tw]	32475
15	pricing* [tw]	4696
16	pharmacoeconomic* [tw]	3667
17	„quality of life” [tw]	283216
18	qol* [tw]	32852
19	hrqol* [tw]	13531
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	4452
21	qaly* [tw]	8820
22	cba [tw]	26176
23	cea [tw]	21024
24	cua [tw]	1087
25	utilit* [tw]	179774
26	markov* [tw]	25072
27	„monte carlo” [tw]	51343
28	„decision tree” [tw]	5763
29	„decision model” [tw]	1568
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1480012
31	dabrafenib [tw]	822
32	trametinib [tw]	805
33	„dabrafenib” [Supplementary Concept]	381
34	„trametinib” [Supplementary Concept]	352
35	JTP 74057	806
36	JTP74057	805
37	JTP-74057	806
38	GSK 1120212	805
39	GSK1120212	817
40	GSK-1120212	805
41	GSK 2118436	822

42	GSK2118436	829
43	GSK-2118436	822
44	mekinist	10
45	tafinlar	14
46	(#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45)	1209
47	(#30 and #46)	97

Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 8.10.2018.

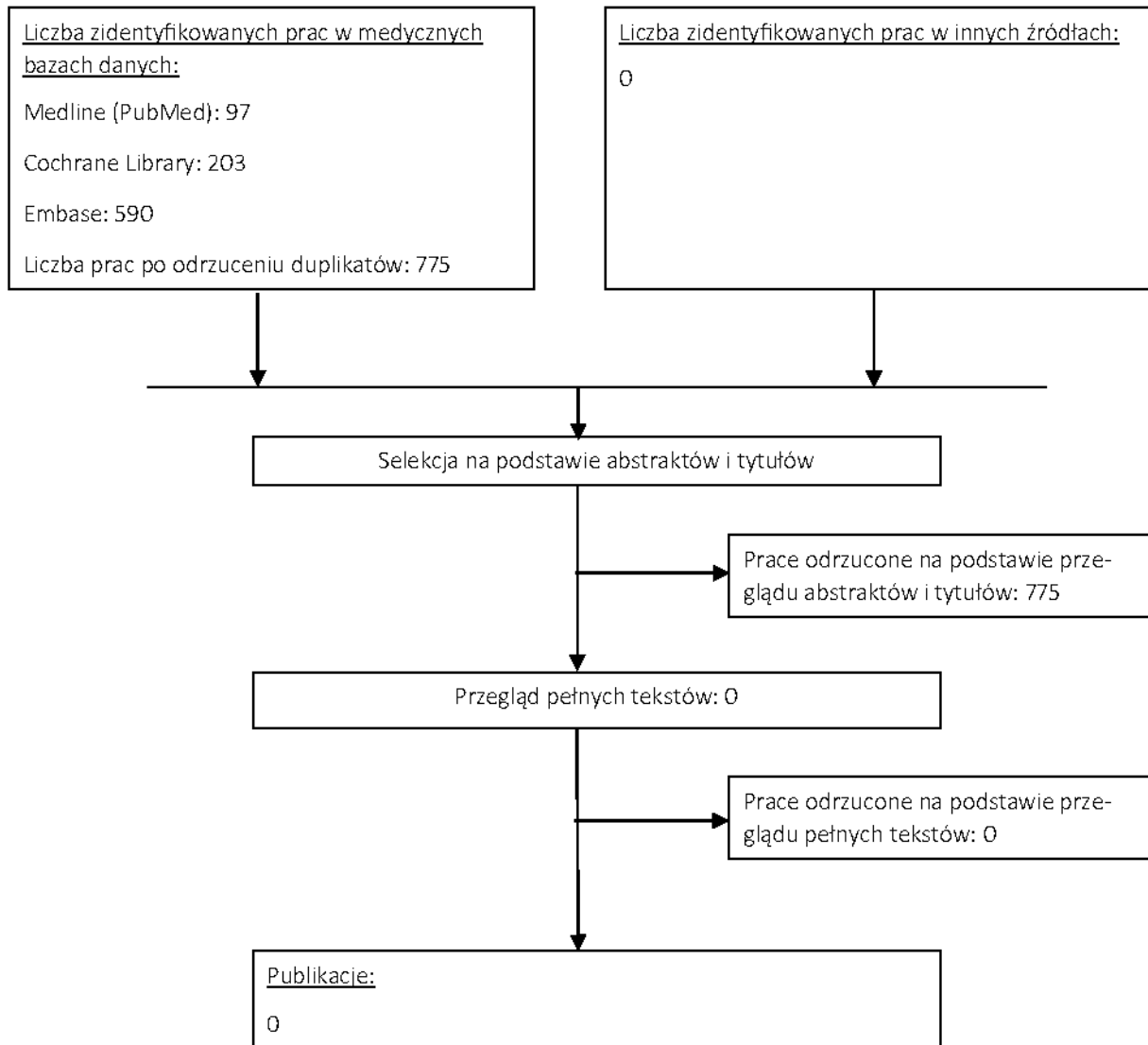
1	dabrafenib:ti,ab,kw	149
2	trametinib:ti,ab,kw	179
3	JTP 74057:ti,ab,kw	0
4	JTP74057:ti,ab,kw	0
5	JTP-74057:ti,ab,kw	0
6	GSK 1120212:ti,ab,kw	0
7	GSK1120212:ti,ab,kw	6
8	GSK-1120212:ti,ab,kw	0
9	GSK 2118436:ti,ab,kw	0
10	GSK2118436:ti,ab,kw	1
11	GSK-2118436:ti,ab,kw	0
12	mekinist:ti,ab,kw	1
13	tafinlar:ti,ab,kw	1
14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	203
	#14 Trials	203
	#14 Economic analyses	0

Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 8.10.2018.

1	'trametinib'/exp OR 'trametinib' AND [embase]/lim	3465
2	'dabrafenib'/exp AND [embase]/lim	3012
3	'jtp 74057':ab,ti AND [embase]/lim	7
4	'jtp74057':ab,ti AND [embase]/lim	0
5	'jtp-74057':ab,ti AND [embase]/lim	7
6	'gsk 1120212':ab,ti AND [embase]/lim	8
7	'gsk1120212':ab,ti AND [embase]/lim	149
8	'gsk-1120212':ab,ti AND [embase]/lim	8
9	'gsk 2118436':ab,ti AND [embase]/lim	4

10	'gsk2118436':ab,ti AND [embase]/lim	82
11	'gsk-2118436':ab,ti AND [embase]/lim	4
12	mekinist:ab,ti AND [embase]/lim	18
13	tafinlar:ab,ti AND [embase]/lim	20
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4632
15	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	552702
16	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	435805
17	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	212
18	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	20811
19	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	9072
20	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	215427
21	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	547286
22	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	36833
23	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	6801
24	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	53060
25	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	4322
26	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	301031
27	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	19229
28	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	20241
29	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	15145
30	cba:ab,ti AND [embase]/lim	10530
31	cea:ab,ti AND [embase]/lim	26919
32	cua:ab,ti AND [embase]/lim	982
33	81tility*:ab,ti AND [embase]/lim	31
34	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	19671
35	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	29931
36	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	109236
37	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1548057
38	#14 AND #37	590

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 25.10.2018;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 71). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 25).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

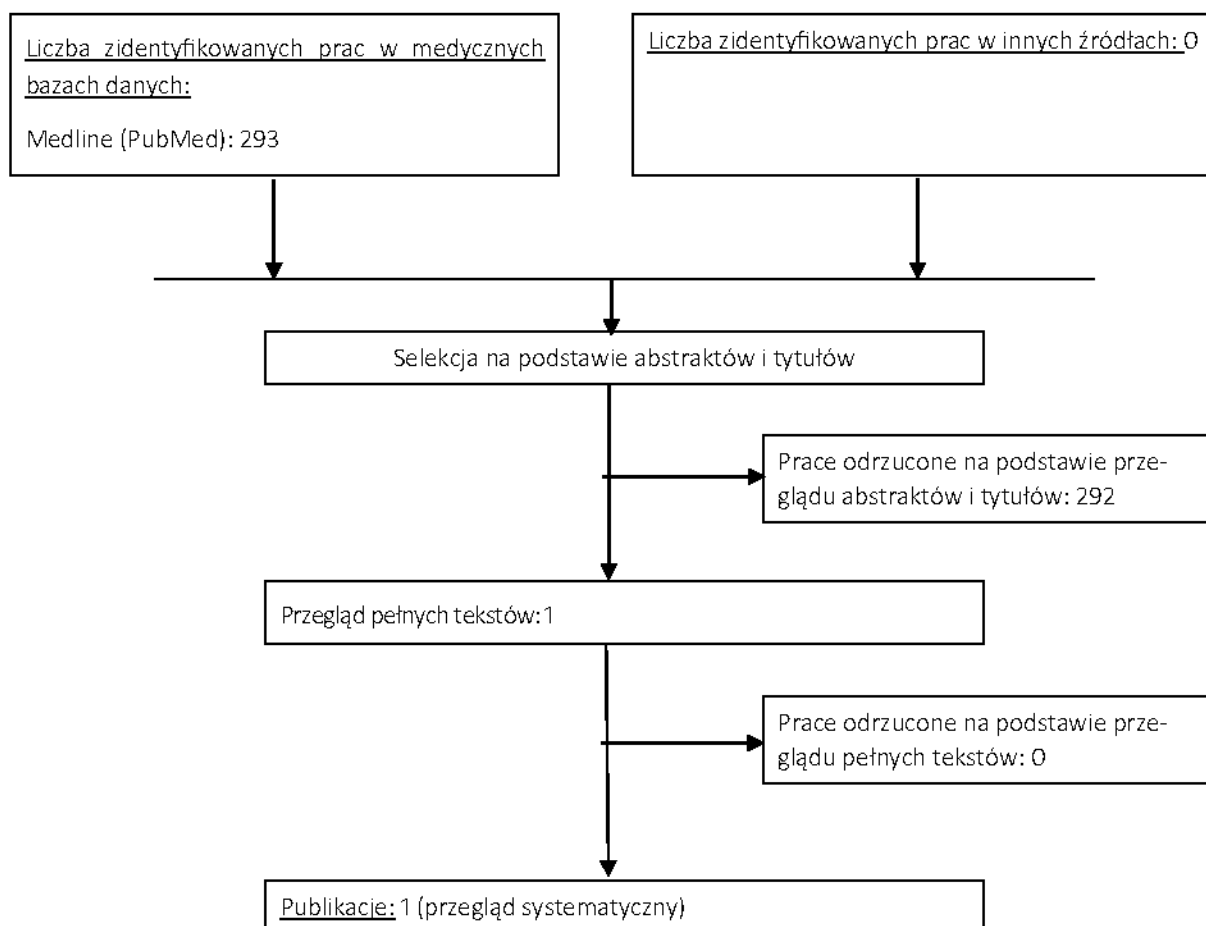
<i>Metoda badania:</i>	użyteczności dla stanów zdrowia zgodnych z opisanymi w modelu; użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D lub metodą bezpośrednią; w miarę możliwości z jednego źródła
<i>Populacja:</i>	pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczeni od co najmniej II linii
<i>Stan publikacji</i>	pełne teksty
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Tab. 71. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 25.10.2018.

1	EQ 5D [tw]	6356
2	EQ5D [tw]	455
3	EuroQoL [tw]	4414
4	EQ-5D-3L [tw]	566
5	Utility [tw]	175056
6	QALY [tw]	7287
7	Time trade-off [tw]	1061
8	standard gamble [tw]	803
9	cost-utility [tw]	4106
10	cost-effectiveness [tw]	53032
11	utilities [tw]	6184
12	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)	233299
13	"Lung Neoplasms"[Mesh]	213082
14	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	45815
15	lung tumour[tw]	870
16	lung neoplasm [tw]	406
17	lung cancer [tw]	135020
18	lung carcinoma [tw]	19803
19	lung adenocarcinoma [tw]	11657
20	(#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19)	260496
21	relaps*[tw]	164625
22	resist*[tw]	1037366
23	"prior treatment"[tw]	5915
24	"prior therapy"[tw]	1751

25	"previously treated"[tw]	14622
26	"pretreated"[tw]	57487
27	"second line"[tw]	19488
28	"2nd line"[tw]	267
29	(second-[tw]) AND -line[tw]	59908
30	(#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1301651
31	(#12 and #20 and #30)	389
32	(#12 and #20 and #30) Filters activated: published in the last 10 years.	293

Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



7.3 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 72. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. oraz Komunikatów DGL za lata 2018-2019.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.11 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• 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;	Nie dotyczy
• 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;	Rozdział 3.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dotłączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe Tafinlar® i Mekinist®.
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); • kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.13
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; • uzasadnienie zakresów zmienności; • oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 2.11
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej. Rozdział 2.2
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Przyjęto dożywni horyzont czasowy analizy. Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych w rozdziale 7.1.
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none">• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none">• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.....	10
Ryc. 2. Krzywa K-M dla przeżycia bez progresji pacjentów leczonych docetakselem (Hanna 2004).	12
Ryc. 3. Krzywa K-M dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych docetakselem (Hanna 2004).	12
Ryc. 4. Krzywa K-M dla przeżycia bez progresji pacjentów leczonych placebo (BSC) (Shepherd 2005).	13
Ryc. 5. Krzywa K-M dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych placebo (BSC) (Shepherd 2005).	13
Ryc. 6. Krzywa PFS z badania klinicznego oraz dopasowane do niej modele parametryczne dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu.	15
Ryc. 7. Krzywa OS z badania klinicznego oraz dopasowane do niej modele parametryczne dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu.	16
Ryc. 8. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariancie z RSS z perspektywy NFZ.	61
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariancie z RSS z perspektywy NFZ.....	61
Ryc. 10. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.	62
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.	62
Ryc. 12. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariancie z RSS z perspektywy wspólnej.	63
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariancie z RSS z perspektywy wspólnej.	63
Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.	64
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla porównania z docetakselem w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.	64
Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariancie z RSS z perspektywy NFZ.....	65
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariancie z RSS z perspektywy NFZ.....	65
Ryc. 18. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.....	66
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ.....	66
Ryc. 20. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariancie z RSS z perspektywy wspólnej.	67
Ryc. 21. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariancie z RSS z perspektywy wspólnej.	67

Ryc. 22. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.	68
Ryc. 23. Krzywa akceptowalności dla porównania z BSC w wariancie bez RSS z perspektywy wspólnej.	68
Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	82
Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).	84

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym.....	10
Tab. 3. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.	14
Tab. 4. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla terapii docetakselem.....	14
Tab. 5. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla BSC.....	14
Tab. 6. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.	15
Tab. 7. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) dla terapii docetakselem.....	16
Tab. 8. Wyniki kryterium statystycznego AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) dla BSC.....	16
Tab. 9. Uwzględnione w modelu działania niepożądane 3. i 4. stopnia występujące w badaniach klinicznych z częstością co najmniej 5%.	17
Tab. 10. Cena preparatów Tafinlar® na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ (cena bez RSS) oraz cena z RSS.....	19
Tab. 11. Cena preparatów Mekinist® na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ (cena bez RSS) oraz cena z RSS.....	20
Tab. 12. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg docetakselu.....	21
Tab. 13. Oszacowanie kosztu za mg dexametazonu.	22
Tab. 14. Koszt podania docetakselu w ramach hospitalizacji dla chemioterapii (Załącznik 1e 56/2018/DGL).	23
Tab. 15. Mediany czasu trwania leczenia w badaniach (wykorzystane w analizie wrażliwości).	23
Tab. 16. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 75/2018/DGL (Załącznik 1k 75/2018/DGL).	24
Tab. 17. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL.	24
Tab. 18. Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ) oraz w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 127/2017/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego dabrafenibu + trametynibu.....	24
Tab. 19. Podsumowanie oszacowania średniego kosztu diagnostyki w PL.	26
Tab. 20. Wycena świadczenia Z90 Świadczenie zabiegowe - grupa 90 (Załącznik 5a 22/2018/DSOZ).....	27
Tab. 21. Wycena świadczenia kontraktowanego odrębnie - badanie wykrywające mutację BRAF V600 (Załącznik 1 127/2017/DSOZ).	27
Tab. 22. Wycena tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).....	27

Tab. 23. Wycena świadczeń specjalistycznych (Załącznik 5a 22/2018/DSOZ).	27
Tab. 24. Oszacowanie kosztu badań obrazowych w ramach monitorowania leczenia w PL.	27
Tab. 25. Koszt monitorowania w ramach leczenia docetakselem (Załącznik 1j 56/2018/DGL).	28
Tab. 26. Koszt najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).	28
Tab. 27. Sumaryczne koszty leczenia działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia.	28
Tab. 28. Oszacowanie kosztu leczenia anemii, leukopenii, neutropenii (JGP 2016).	29
Tab. 29. Oszacowanie kosztu leczenia duszności (JGP 2016).	29
Tab. 30. Oszacowanie kosztu leczenia hiponatremii (JGP 2016).	30
Tab. 31. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2016 (Sprawozdanie Hospicjum 2016).	30
Tab. 32. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Załącznik 1 74/2018/DSOZ).	30
Tab. 33. Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków (Informator o umowach).	31
Tab. 34. Charakterystyka metodologiczna przeglądu systematycznego Paracha 2018.	32
Tab. 35. Badania zakwalifikowane do wyboru zestawu użyteczności w modelu na podstawie przeglądu systematycznego Paracha 2018.	33
Tab. 36. Zestaw użyteczności wybrany do modelu w scenariuszu podstawowym.	33
Tab. 37. Dekrementy użyteczności z powodu działań niepożądanych.	33
Tab. 38. Zestawienie parametrów modelu.	34
Tab. 39. Scenariusze analizy wrażliwości.	36
Tab. 40. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie probabilistycznej.	38
Tab. 41. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ w wariancie z RSS.	42
Tab. 42. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS.	42
Tab. 43. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS. ..	43
Tab. 44. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS.	43
Tab. 45. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla scenariusza podstawowego.	44
Tab. 46. Cena progowa preparatu Mekinist® dla scenariusza podstawowego.	44
Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.	46
Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.	48
Tab. 49. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS.	50
Tab. 50. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez RSS.	52
Tab. 51. Cena progowa dabrafenibu w porównaniu z docetakselem w analizie wrażliwości.	54
Tab. 52. Cena progowa dabrafenibu w porównaniu z BSC w analizie wrażliwości.	56

Tab. 53. Cena progowa trametynibu w porównaniu z docetakselem w analizie wrażliwości.	58
Tab. 54. Cena progowa trametynibu w porównaniu z BSC w analizie wrażliwości.	59
Tab. 55. Wyniki analizy probabilistycznej.....	60
Tab. 56. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie NFZ z RSS.	69
Tab. 57. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie NFZ bez RSS.....	69
Tab. 58. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie wspólnej z RSS.	70
Tab. 59. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w perspektywie wspólnej bez RSS.	70
Tab. 60. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla analizy minimalizacji kosztów.....	70
Tab. 61. Cena progowa preparatu Mekinist® dla analizy minimalizacji kosztów.	70
Tab. 62. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie NFZ z RSS.	71
Tab. 63. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie NFZ bez RSS.	71
Tab. 64. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie wspólnej z RSS.	72
Tab. 65. Koszty całkowite i inkrementalne leczenia terapią skojarzoną w pierwszej linii leczenia w perspektywie wspólnej bez RSS.	72
Tab. 66. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla analizy minimalizacji kosztów w pierwszej linii.	72
Tab. 67. Cena progowa preparatu Mekinist® dla analizy minimalizacji kosztów w pierwszej linii.	72
Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 8.10.2018.	78
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 8.10.2018.	80
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 8.10.2018.	80
Tab. 71. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 25.10.2018.	83
Tab. 72. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	85

Bibliografia

- AK 2019 [Redacted]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Barlesi 2016 Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, Escande F. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2016; 387(10026): 1415-1426.
- Chevalier 2013 Chevalier J, Le Lay K, De Pouvourville G. Health state utility values in advanced non-small cell lung cancer patients. *Value Health*. 2013;16:A419.
- Chouaid 2013 Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real world setting. *J Thorac Oncol*. 2013;8:997-1003.
- ChPL Docetaksel Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf [dostęp: 18.10.2018].
- ChPL Mekinist® Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_pl.pdf [dostęp: 10.10.2018].
- ChPL Tafinlar® Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar® http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137593/anx_137593_pl.pdf [dostęp: 10.10.2018].
- Engauge Digitalizer software Oprogramowanie do digitalizacji przebiegów krzywych na wykresach: <http://digitizer.sourceforge.net/> [dostęp: 15.10.2018].
- Guyot 2012 Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology*. 2012;12:9.
- Hanna 2004 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589-1597.
- Huang 2016 Huang M, Pellissier J, Liao J. A trial-based EuroQol EQ-5D health utility analysis in patients with previously treated advanced NSCLC. *Value Health*. 2016;7:PCN198.
- Informator o umowach Strona internetowa NFZ. Informator o zawartych umowach w 2018 roku. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01> [dostęp: 22.10.2018].
- JGP 2016 Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 23.10.2018].
- Komunikat DGL Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w latach 2017-2018 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 22.10.2018].
- Kowalski 2011 Kowalski DM, Krawczyk P, Jaśkiewicz P, Badurak P, Krzakowski M. Pemetrexed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011, tom 7, nr 6, 292-300.
- Nafees 2008 Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for

	non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84.
NICE DSU 2013	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Last updated March 2013. http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf [dostęp: 16.10.2018].
NICE Kryzoty- nib 2016	NICE [TA422]. Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE: STA Submission 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ta422 [dostęp: 22.10.2018].
NICE Nintedanib 2015	NICE [TA347]. Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. NICE: STA Submission 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/chapter/1-Guidance [dostęp: 22.10.2018].
NICE Niwolu- mab	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [ID900]. Committee Papers 2016; https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG524/documents/committee-papers [dostęp: 15.10.2018].
NICE Peme- treksed	Eli Lilly and Company. NICE STA: Pemetrexed for the first line treatment of non-small cell lung cancer (manufacturer's submission). 2008; http://www.nice.org.uk/guidance/ta181/documents/eli-lilly-and-co2 [dostęp: 30.10.2018].
Novartis 2015	Novartis. BRF113928: A Phase II Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib as a Single Agent and in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer-Full Clinical Study Report. Data cut-off date: October 7, 2015. 2015.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
Paracha 2018	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 and Quality of Life Outcomes 2018; 16:179.
Planchard 2016	Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):984-993.
Planchard 2017	Planchard D. et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. Journal of Clinical Oncology 35, 2017 (suppl; abstr 9075).
Planchard 2017b	Planchard D. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18:1307-1316.
PTOK 2014	Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – aktualizacja na dzień 7.11.2014.
Reck 2014	Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2014;15(2):143-155.
Rozporządze- nie 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego,

	wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sacco 2010	Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. <i>PLoS One</i> . 2010;5(1): e8933.
Shepherd 2005	Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>The New England journal of medicine</i> . 2005;353(2):123-132.
Sprawozdanie Hospicjum 2016	Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2016. http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2016/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2016.pdf [dostęp: 22.10.2018].
Szczeklik 2016	Gajewski P, Szczeklik A. <i>Interna Szczeklika 2016</i> . MP Kraków 2016.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
WHO DDD	http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 17.10.2018].
Załącznik 1e 56/2018/DGL	Załącznik 1e do Zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Załącznik 1j 56/2018/DGL	Załącznik 1j do Zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Załącznik 1k 75/2018/DGL	Załącznik 1k do Zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego.
Załącznik 1 74/2018/DSOZ	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
Załącznik 1b 22/2018/DSOZ	Załącznik 1b do Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Załącznik 5a 22/2018/DSOZ	Załącznik 5a do Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Załącznik 1 127/2017/DSOZ	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
Zlec. 107/2016	Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf [dostęp: 23.10.2018].