

# Dakomitynib (Vizimpro<sup>®</sup>) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR

Analiza ekonomiczna

Warszawa, wrzesień 2019

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Wprowadzenie .....</b>	<b>8</b>
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory .....	8
1.3 Populacja .....	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	9
1.5 Perspektywa .....	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	11
1.8 [REDACTED] .....	12
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	12
<b>2 Metodyka analizy.....</b>	<b>14</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	14
2.2 Opis modelu .....	14
2.3 Parametry kliniczne.....	16
2.3.1 Źródła danych klinicznych .....	16
2.3.2 Parametryczne modele dla dakomitynibu i gefitynibu .....	17
2.3.3 Porównanie pośrednie.....	30
2.3.4 Kolejne linie leczenia .....	34
2.3.5 Zdarzenia niepożądane .....	36
2.4 Użyteczności .....	37
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty .....	39
2.5.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia.....	40
2.5.2 Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia .....	43
2.5.3 Koszt najlepszego leczenia wspomagającego .....	51
2.5.4 Koszt podania leczenia.....	52
2.5.5 Koszt monitorowania leczenia .....	55
2.5.6 Koszt opieki terminalnej.....	58
2.5.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	59
2.6 Zestawienie parametrów.....	63
2.7 Zakres analizy wrażliwości .....	63
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	63
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	64
2.8 Walidacja modelu .....	65

2.8.1	Walidacja wewnętrzna .....	65
2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	66
2.8.3	Walidacja konwergencji .....	66
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>68</b>
3.1	Dakomitynib vs gefitynib .....	68
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej .....	68
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	70
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	74
3.2	Dakomitynib vs afatynib.....	75
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej .....	75
3.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	78
3.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	82
3.3	Dakomitynib vs erlotynib.....	84
3.3.1	Wyniki analizy podstawowej .....	84
3.3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	86
3.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	90
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>93</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski końcowe.....</b>	<b>97</b>
<b>Aneks 1. Przegląd użyteczności .....</b>		<b>98</b>
Metodyka przeglądu .....		98
Wyniki przeglądu .....		99
Omówienie włączonych badań .....		103
<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....</b>		<b>105</b>
Metodyka przeglądu .....		105
Wyniki przeglądu .....		106
Omówienie włączonych badań .....		107
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów.....</b>		<b>109</b>
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....</b>		<b>113</b>
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>115</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>117</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>120</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AFA	afatynib
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAK	dakomitynib
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ERL	erlotynib
GEF	gefitynib
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
INV	ocena przez badacza (ang. <i>investigator</i> )
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PDD	najczęściej stosowana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PH	proporcjonalny hazard (ang. <i>proportional hazard</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )

QALY



SMC

TKI

WHO

lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*)



*Scottish Medicine Consortium*

inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*)

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

# Streszczenie

## Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Vizimpro® (dakomitynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*) oraz aktywującą mutacją w genie EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*), u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Vizimpro®:

- tabletki powlekane 15 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 30 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 45 mg x 30 tabletek.

## Metoda

[REDAKTOWANE] Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 30.08.2019), w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP oraz potwierdzoną mutacją aktywującą w genie EGFR, w ramach programu lekowego B.6., pacjenci z wnioskowym wskazaniem otrzymują następujące substancje: erlotynib, gefitynib oraz afatynib, zatem powyżej wymienione substancje stanowią technologie opcjonalne dla dakomitynibu.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości dakomitynibu względem uwzględnionych technologii opcjonalnych), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również wpływem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca na jakość życia pacjentów.

[REDAKTOWANE] Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz danych odnośnie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji Polski. W analizie wykorzystano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania ARCHER 1050 (badanie bezpośrednio porównujące dakomitynib z gefitynibem) oraz dane pochodzące z metaanalizy sieciowej (dane umożliwiające porównanie dakomitynibu względem pozostałych technologii opcjonalnych). W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie ARCHER 1050, tj. w powyższym badaniu w celu oceny jakości życia pacjentów wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L. Wartości użyteczności związane z kolejnymi liniami leczenia NDRD przyjęto na podstawie publikacji zidentyfikowanych w trakcie systematycznego przeglądu. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Wnioski

[REDACTED]



# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Vizimpro® (dakomitynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*) oraz aktywującą mutacją w genie EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*), u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Vizimpro®:

- tabletki powlekane 15 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 30 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 45 mg x 30 tabletek.

## 1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla dakomitynibu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Vizimpro]. W Polsce pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczeni są w ramach programu lekowego B.6.: *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 30.08.2019), pacjenci z NDRP oraz potwierdzoną mutacją aktywującą w genie EGFR, wcześniej nieleczeni z powodu zaawansowanego nowotworu, w ramach programu lekowego B.6., otrzymują następujące substancje: erlotynib, gefitynib oraz afatynib, zatem leki te stanowią technologie opcjonalne dla dakomitynibu.

Wybór powyższych komparatorów jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet), Wybór komparatorów jest również zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012] oraz Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016].

## 1.3 Populacja

Analizowano populację wcześniej nieleczonych z powodu zaawansowanego nowotworu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV lub nawracający NDRP oraz potwierdzoną aktywną mutacją w genie EGFR. Populacja zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania ARCHER 1050 – badanie stanowiące główne źródło danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dakomitynibem [Wu 2017].

Natomiast odsetek mężczyzn przyjęto na poziomie 40% [Wu 2017]. Wiek oraz odsetek mężczyzn wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu raportowanego w tablicach trwania życia dla polskiej populacji.

Dodatkowo w modelu, w celu oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie analizowanymi schematami chemioterapii (schematy stosowane w II/III linii leczenia NDRP), wykorzystano dane odnośnie powierzchni ciała pacjentów z rakiem płuca. Powyższe dane opracowano na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Sacco 2010, tj. przyjęto, że powierzchnia ciała pacjentów z rakiem płuca wynosi średnio 1,78 m<sup>2</sup> [Sacco 2010].

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest wykazanymi w ramach analizy klinicznej istotnymi statystycznie różnicami na korzyść dakomitynibu względem analizowanych technologii opcjonalnych w zakresie ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych tj. przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free-survival*), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*) [AEK Vizimpro].

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany, tj. populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, który nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia. W badaniu Chabowski 2017 wykazano, że pacjenci z NDRP mają obniżoną jakość życia. Największy wpływ NDRP odnotowano w przypadku ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania emocjonalnego. Ponadto pacjenci uczestniczący w badaniu, raportowali obecność następujących objawów: zmęczenie, problemy ze snem, kaszel oraz skarżyli się na zwiększoną potrzebę przyjmowania leków przeciwbólowych [Chabowski 2017].

## 1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania dakomitynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [dakomitynib, afatynib, gefitynib oraz erlotynib], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia, opieki terminalnej) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii oraz przy kosztach premedykacji ponoszonych przed zastosowaniem niektórych analizowanych schematów chemioterapii), dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (██████████), horyzont ten został ograniczony do 15 lat (99% pacjentów w ramieniu dakomitynibu umiera w ciągu 15 lat), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

W analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ARCHER 1050 (badanie, które stanowiło główne źródło danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dakomitynibu) – horyzont 3 lata (mediana okresu obserwacji w badaniu ARCHER 1050 wyniosła 31,3 miesiący w ramieniu dakomitynibu oraz 31,4 miesiący w ramieniu gefitynibu – data odcięcia danych: luty 2017 [Mok 2018]).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany  $t=0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania  $r$  przyjęto:

$$PV=c_T \times (1+r)^{-T}. \quad (1)$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go roku analizy.

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Vizimpro®: 15 mg x 30 tabletek, 30 mg x 30 tabletek, 45 mg x 30 tabletek w opakowaniu.

Analiza kliniczna wykazała wyższość dakomitynibu (Vizimpro®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie (w przypadku porównania dakomitynibu względem gefitynibu dysponowano wynikami badania bezpośrednio porównującego obie substancje, natomiast w przypadku porównania z erlotynibem oraz afatynibem zidentyfikowano randomizowane badania, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dakomitynibu względem tych substancji). Nie zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja dakomitynibu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych pacjentowi bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011].

Pomimo, że zarówno dakomitynib, jak i przyjęte w analizie technologie opcjonalne należą do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR), wykazują aktywność wobec różnych mutacji co świadczy o różnicach w ich mechanizmie działania (Tab. 1).

**Tab. 1. Lista wartości IC<sub>50</sub> dla TKI EGFR wobec poszczególnych mutacji [Ou 2015].**

Mutacja	Gefitynib	Erlotynib	Afatynib	Dakomitynib
Linia komórkowa EGFR WT				
Calu3	1 933	4 101	71	65
NCI-H2073	200	692	30	54
NCI-H1666	46	48	2,8	8,1
H358	b.d.	449	31	b.d.
Linia komórkowa z delecją eksonu 19 EGFR				
PC-9	23	28	0,8	0,4
PC-9	34	46	3	17
NCI-H1650	5 100	9 900	77	76
HCC827	7,5	9,8	0,76	0,55
HCC827	b.d.	3,2	1,8	b.d.
Linia komórkowa z delecją eksonu 19/T790M EGFR				
PC-9 VanR	4 232	5 778	679	531
PC-9ER	2 000	1 500	23	27
Linia komórkowa z delecją eksonu L858R/T790M EGFR				
NCI-H1975	6 962	6 165	483	335

Mutacja	Gefitynib	Erlotynib	Afatynib	Dakomitynib
NCI-H1975	9 700	10 000	230	110
NCI-H1975	b.d.	2 253	53	b.d.

b.d. - brak danych

W związku z powyższym ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w ustawie refundacyjnej tj. art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2, wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowana jest refundacja dakomitynibu w ramach nowej grupy limitowej.

Zestawienie cen wnioskowanych prezentacji preparatu Vizimpro® przedstawiono w Tab. 2.

**Tab. 2. Ceny preparatu Vizimpro®.**

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

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

## 1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Vizimpro®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 139 953 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Base case Results” w załączonym modelu ekonomicznym (Excel).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej spowoduje zmianę sposobu odpłatności. W związku z wnioskowaniem o finansowanie w ramach odrębnej grupy limitowej obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej nie wpłynie na zmianę podstawy limitu w grupie.

[REDACTED]

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz danych odnośnie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji Polski. W analizie wykorzystano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania ARCHER 1050 (badanie bezpośrednio porównujące dakomitynib z gefitynibem) oraz dane pochodzące z metaanalizy sieciowej (dane umożliwiające porównanie dakomitynibu względem pozostałych technologii opcjonalnych). W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie ARCHER 1050, w którym w celu oceny jakości życia pacjentów wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L. Wartości użyteczności związane z kolejnymi liniami leczenia NDRD przyjęto na podstawie publikacji zidentyfikowanych w trakcie systematycznego przeglądu. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z aktualnego obwieszczenia MZ (Obwieszczenie z dnia 30.08.2019).

### 2.2 Opis modelu

Jak wspomniano w rozdziale 2.1, w analizie wykorzystano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych (dane odnośnie PFS oraz OS). W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia – patrz Rys. 1:

- choroba bez progresji – pacjenci, którzy żyją bez progresji choroby i otrzymają pierwszą linię leczenia;
- progresja choroby – pacjenci, którzy żyją z postępującą chorobą i otrzymują drugą lub trzecią linię leczenia lub stosują BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*);
- zgon – stan pochlaniający.

Jak wspomniano powyżej, w celu określenia odsetka pacjentów znajdujących się w poszczególnych analizowanych stanach zdrowia wykorzystano krzywe PFS i OS. Krzywa PFS określa jaki odsetek pacjentów znajduje się w stanie wolnym od progresji, natomiast krzywa OS określa jaki odsetek pacjentów żyje w danym momencie modelu. Pozostali pacjenci tj. pacjenci żyjący minus pacjenci w stanie bez progresji choroby, znajdują się w stanie progresji choroby. Ponadto w modelu uwzględniono również dane odnośnie czasu leczenia w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia. Czas do zakończenia leczenia określa, czy i kiedy pacjenci przerywają leczenie. W przypadku I linii leczenia, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, przyjęto, że czas leczenia jest równy PFS.

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie zdrowia wolnym od progresji choroby. Pod koniec każdego 28-dniowego cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu progresji choroby lub zgonu. W modelu uwzględniono maksymalnie dwie kolejne linie aktywnego leczenia. Kolejne linie leczenia tj. pierwsza, druga, trzecia linia leczenia oraz BSC, analizowane są oddzielnie, dzięki czemu można zróżnicować wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych linii leczenia. Przejścia między kolejnymi liniami zależą od czasu leczenia w danej linii – informacje opracowane na podstawie danych literaturowych. W przypadku wystąpienia progresji choroby podczas I linii leczenia, część pacjentów otrzyma aktywne leczenie w II linii, natomiast pozostali pacjenci otrzymają BSC. Następnie część pacjentów, u których wystąpi progresja podczas II linii leczenia przejdzie do aktywnego leczenia w III linii, a pozostali, podobnie jak w przypadku progresji podczas I linii leczenia, otrzymają BSC. Wszyscy pacjenci, u których wystąpi progresja choroby podczas III linii leczenia otrzymają BSC. Ponadto, w każdym z analizowanych stanów zdrowia jak i w przypadku wszystkich analizowanych linii pacjent może umrzeć. Koszty i użyteczności związane z poszczególnymi liniami leczenia przypisywane są w każdym cyklu.

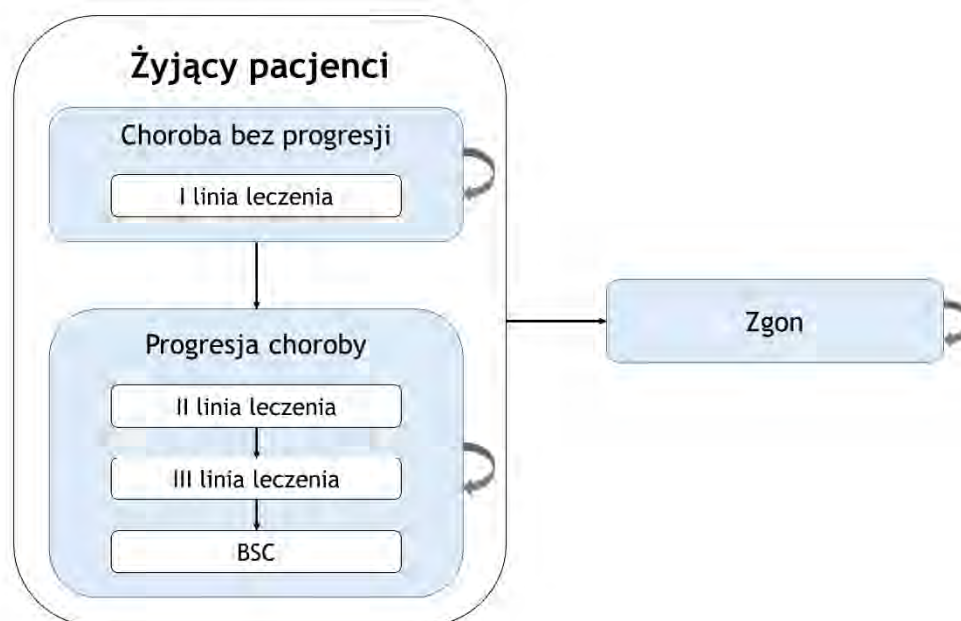
W modelu nie uwzględniono skuteczności kolejnych linii leczenia, tj. linii stosowanych po progresji podczas I linii leczenia. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności. Powyżej opisaną strukturę modelu wybrano ze względu na fakt, że:

- przeżycie pacjentów po progresji choroby jest krótkie;
- dane odnośnie wpływu kolejnych linii leczenia na OS, progresję lub jakość życia są ograniczone.

W modelu zastosowano 4-tygodniową długość cyklu (28 dni). Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu.



Rys. 1. Schemat modelu.



## 2.3 Parametry kliniczne

### 2.3.1 Źródła danych klinicznych

Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie ARCHER 1050 – badanie porównujące dakomitynib z gefitynibem. Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z pozostałymi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi tj. z erlotynibem i afatynibem, przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA, ang. *network meta-analysis*) porównującą wyżej wymienione terapie w sposób pośredni (w metaanalizie sieciowej uwzględniono również wyniki dla porównania dakomitynibu z gefitynibem). Metaanalizę sieciową przeprowadzono w oparciu o HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*).

Źródła danych klinicznych uwzględnionych w analizie zależą od wybranych technologii opcjonalnych. W przypadku uwzględnienia tylko jednego komparatora tj. gefitynibu, w modelu dostępne są dwie opcje odnośnie analizy skuteczności tj.:

- dopasowanie parametryczne: skuteczność dakomitynibu oraz gefitynibu określona na podstawie niezależnych krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania ARCHER 1050;
- HR uzyskany z porównania pośredniego: w przypadku gefitynibu wykorzystano krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania ARCHER 1050, a krzywe dla dakomitynibu uzyskano poprzez zastosowanie HR (HR dla porównania dakomitynibu względem gefitynibu) do krzywych gefitynibu.

W przypadku porównania dakomitynibu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi tj. afatynibem oraz erlotynibem, w zakresie analizy skuteczności, w modelu dostępna jest tylko jedna opcja: zastosowanie HR uzyskanego z porównania pośredniego tj. podobnie jak opisano

powyżej HR uzyskany dla porównania afatynibu/erlotynibu względem gefitynibu zastosowano do krzywych parametrycznych dla gefitynibu (krzywe przeżycia dla gefitynibu traktowane są jako punkt odniesienia).

Podsumowując, w przypadku porównania dakomitynibu względem gefitynibu, w zakresie skuteczności w analizie podstawowej wykorzystano oddzielne krzywe parametryczne dla dakomitynibu oraz gefitynibu dopasowane do danych z badania ARCHER 1050, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano opcję z wykorzystaniem danych z NMA. W przypadku porównania dakomitynibu z erlotynibem lub afatynibem, jak wspomniano powyżej, jedyną dostępną opcją odnośnie analizy skuteczności było wykorzystanie danych uzyskanych z NMA.

### 2.3.2 Parametryczne modele dla dakomitynibu i gefitynibu

W modelu uwzględniono dla kluczowe punkty końcowe z zakresu skuteczności tj. krzywe OS i PFS dla dakomitynibu oraz gefitynibu. W celu uzyskania powyższych krzywych przeanalizowano dane z poziomu pacjenta raportowane w badaniu ARCHER 1050. W celu otrzymania modeli parametrycznych dopasowanych do danych z badania ARCHER 1050 wykonano następujące etapy:

1. Wygenerowano krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla OS i PFS przy użyciu danych z poziomu pacjenta dla analizowanych ramion leczenia tj. dakomitynibu i gefitynibu – dane z badania ARCHER 1050.
2. Do uzyskanych krzywych KM dopasowano rozkłady parametryczne. Zgodnie z zaleceniami NICE *Decision Support Unit* (DSU) [Latimer 2011] analizowano sześć rozkładów parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, oraz uogólniony gamma. W celu wykonania tego kroku wykorzystano program statystyczny STATA.
3. Dla każdego analizowanego punktu tj. OS, PFS, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w NICE DSU [Latimer 2011], wybrano model parametryczny najlepiej dopasowany do analizowanych danych. Algorytm opisany w dokumencie *NICE Decision Support Unit* obejmuje następujące kryteria:
  - a. wizualna ocena dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych do krzywych KM z badania ARCHER 1050. Modele parametryczne dopasowane do krzywych KM wygenerowano dla okresu 45 miesięcy – okres zbliżony do horyzontu czasowego badania ARCHER 1050 oraz dla okresu 180 miesięcy – długoterminowa ekstrapolacja;
  - b. testowanie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*);
  - c. porównanie przewidywanych median oraz kwantyli wyższych rzędów;
  - d. konsultacje z ekspertami klinicznymi w celu oceny wiarygodności ekstrapolacji danych dla dakomitynibu oraz gefitynibu;

- e. weryfikacja opublikowanych danych;
- f. użycie tego samego typu rozkładu dla obu porównywanych ramion jak i dla każdego analizowanego punktu końcowego – zabieg rekomendowany w wytycznych NICE DSU.

Szczegółowe informacje odnośnie dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych do danych z zakresu OS i PFS przedstawiono w rozdziałach 2.3.2.1 oraz 2.3.2.2. W modelu oprócz OS i PFS uwzględniono również parametr dotyczący czasu do przerwania leczenia – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.3.2.3.

### 2.3.2.1 Przeżycie całkowite

Poniżej podsumowano wnioski płynące z analizy dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych do krzywych OS:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach scenariusza podstawowego, zarówno w przypadku dakomitynibu jak i gefitynibu, testowano model Weibulla. W ramach analiz wrażliwości testowano inne modele parametryczne tj. model Gompertza oraz model uogólniony gamma. W ramach analizy wrażliwości nie testowano pozostałych modeli parametrycznych, ponieważ charakteryzowały się najbardziej nierealnymi długoterminowymi prawdopodobieństwami przeżycia.

Dodatkowo w modelu zawarto opcję ograniczenia przewidywanego czasu przeżycia w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono tablice trwania życia dla polskiej populacji [GUS 2017].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 2.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji

W badaniu ARCHER 1050 PFS oceniane było przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC, ang. *Independent Review Committee*) oraz przez badacza (INV, ang. *investigator*). PFS oceniane przez IRC stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, PFS oceniane przez IRC uwzględniono w ramach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w przypadku którego uwzględniono PFS oceniane przez INV.

Poniżej podsumowano wnioski płynące z analizy dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych do krzywych OS:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach scenariusza podstawowego, zarówno w przypadku dakomitynibu jak i gefitynibu, testowano model Weibulla. W ramach analiz wrażliwości testowano inne modele parametryczne tj. model Gompertza oraz model uogólniony gamma. W ramach analizy wrażliwości nie testowano pozostałych modeli parametrycznych, ponieważ charakteryzowały się najbardziej nierealnymi długoterminowymi prawdopodobieństwami przeżycia wolnego od progresji.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 2.3.2.3 Czas do przerwania leczenia

W przypadku badania ARCHER 1050 pacjenci mogli kontynuować leczenie dakomitynibem pomimo progresji choroby (gdy badacz uznał, że pacjent będzie odnosił dalsze korzyści z leczenia, mógł podawać mu dakomitynib pomimo wystąpienia progresji). W modelu

uwzględniono zatem możliwość leczenia pacjentów po progresji choroby. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pacjenci leczeni są w ramach programu do momentu wystąpienia progresji, dlatego też w ramach niniejszej analizy w scenariuszu podstawowym, odnośnie czasu leczenia pacjentów w analizowanym modelu, uwzględniono opcję, w przypadku której czas leczenia pacjenta nie może przekroczyć czasu przeżycia wolnego od progresji. Nie testowano innych scenariuszy odnośnie czasu leczenia pacjentów dakomitynibem, ze względu na ich niezgodność z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

### 2.3.3 Porównanie pośrednie

Jak wspomniano w rozdziale 2.3.1, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z afatynibem oraz erlotynibem, przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) porównującą wyżej wymienione terapie w sposób pośredni (w metaanalizie sieciowej uwzględniono również wyniki dla porównania dakomitynibu z gefitynibem). Szczegółowe dane odnośnie metaanalizy sieciowej omówiono w analizie klinicznej [AEK Vizimpro]. W NMA uwzględniono 16 badań. NMA przeprowadzono przy wykorzystaniu oprogramowania R oraz narzędzia RStudio. Do wygenerowania wyników NMA wykorzystano model efektów stałych (FE, ang. *fixed effect*).

W przypadku wyników uwzględnionych w modelu ekonomicznym jako ramię referencyjne dla wszystkich porównań wykorzystano gefitynib (tj. dakomitynib vs gefitynib, erlotynib vs gefitynib, afatynib vs gefitynib). Jak wspomniano w rozdziale 2.3.1 w przypadku uwzględniania wyników z NMA jako głównego źródła danych w zakresie skuteczności porównywanych interwencji, dla gefitynibu wykorzystano krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania ARCHER 1050, a krzywe dla pozostałych substancji (dakomitynibu, erlotynibu i afatynibu) uzyskano poprzez zastosowanie HR (HR dla porównania powyżej wymienionych substancji względem gefitynibu) do krzywych gefitynibu.

NMA przeprowadzono w oparciu o HR. NMA oparto na założeniu proporcjonalnego hazardu (PH, ang. *proportional hazard*) tj. przyjęto, że HR nie zależy od czasu (wartości hazardu są stałe w okresie całej obserwacji). Podobne założenie przyjęto również w innych NMA, w których uwzględniono takie same badania jak w niniejszej NMA [Batson 2017, Holleman 2019]. NMA przeprowadzona przez autorów modelu odbiega nieco od NMA przedstawionej w analizie klinicznej [AEK Vizimpro] pod względem uwzględnionych badań. W NMA przeprowadzonej przez autorów modelu uwzględniono m.in. badania dla ozymertynibu (substancja, która w Polsce nie stanowi technologii opcjonalnej dla dakomitynibu), natomiast nie uwzględniono następujących badań: EURTAC, TORCH, Zhao 2017, CONG901, FIRST-SIGNAL, IPASS, NEJ002 oraz WTJOG3405. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w celu zachowania spójności między analizą kliniczną oraz analizą ekonomiczną, w modelu uwzględniono wyniki NMA omówionej w dokumencie analizy klinicznej [AEK Vizimpro]. Autorzy modelu testowali założenie proporcjonalnego hazardu dla badań uwzględnionych w ich sieci tj.: ARCHER 1050, ENSURE, Han 2017, OPTIMAL, Lux-Lung 3, Lux-Lung 6, Lux-Lung, Patil 2017. Wyniki testów wykazały, że założenie proporcjonalnego hazardu w powyżej wymienionych badaniach nie zostało naruszone. Poniżej przedstawiono

szczegółowe wyniki odnośnie testowania założenia proporcjonalnego hazardu dla badania ARCHER 1050.





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Tab. 9 podsumowano wyniki NMA uwzględnione w modelu ekonomicznym.

**Tab. 9. Wyniki NMA uwzględnione w modelu.**

Porównania	OS HR (95% CI)	PFS oceniane przez IRC HR (95% CI)	PFS oceniane przez INV HR (95% CI)
Dakomitynib vs gefitynib	0,76 (0,58; 0,99)	0,59 (0,47; 0,74)	0,62 (0,50; 0,78)
Afatynib vs gefitynib	0,88 (0,74; 1,04)	0,84 (0,69; 1,03)	0,74 (0,62; 0,88)
Erlotynib vs gefitynib	1,03 (0,83; 1,28)	0,86 (0,61; 1,22)	0,69 (0,55; 0,88)

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); INV – badacz (ang. *investigator*); IRC – Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

### 2.3.4 Kolejne linie leczenia

W modelu, część pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, ma możliwość przejścia do aktywnego leczenia w II-III linii. Jak wspomniano w rozdziale 2.2 w modelu nie uwzględniono skuteczności kolejnych linii leczenia, tj. linii stosowanych po progresji podczas I linii leczenia. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności.

W modelu uwzględniono, że nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do aktywnego leczenia po progresji choroby (np. ze względu na stan zdrowia). Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do aktywnego leczenia w kolejnych liniach otrzymują BSC. [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak danych odnośnie odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnych linii leczenia w zależności od substancji stosowanej w ramach I linii leczenia, w przypadku wszystkich analizowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej (tj. dakomitynib, gefitynib, erlotynib, afatynib) przyjęto takie same proporcje.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 30.08.2019), w Polsce pacjenci, u których wystąpiła progresja podczas I linii leczenia afatynibem, gefitynibem oraz erlotynibem, mogą otrzymać w ramach II linii ozymertynib (substancja refundowana w ramach programu lekowego B.6.). Do leczenia ozymertynibem kwalifikowani są jedynie pacjenci z mutacją T790M w genie EGFR. [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto, że niezależnie od substancji stosowanej w ramach I linii



**Tab. 11. Czas trwania leczenia schematami stosowanymi w ramach kolejnych linii leczenia/cykl.**

Terapie stosowane w ramach kolejnych linii leczenia	Terapie stosowane w ramach I linii leczenia
	Dakomitynib, gefitynib, afatynib, erlotynib
<b>II linia leczenia</b>	
Ozymertynib	11,96
Chemioterapia w skojarzeniu ze związkami platyny	3,15
Chemioterapia w monoterapii	1,52
Mediana czasu trwania leczenia (wszystkie substancje łącznie)	2,80
<b>III linia leczenia</b>	
Chemioterapia w skojarzeniu ze związkami platyny	2,72
Chemioterapia w monoterapii	2,72
Mediana czasu trwania leczenia (wszystkie substancje łącznie)	2,72

### 2.3.5 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*)  $\geq 3$  stopnia nasilenia. Jako główne źródło odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku poszczególnych analizowanych substancji tj. dakomitynibu, gefitynibu, afatynibu oraz erlotynibu wykorzystano dane raportowane w badaniach bezpośrednio porównujących powyżej wymienione substancje. W przypadku dakomitynibu wykorzystano dane raportowane w badaniu ARCHER 1050 – w badaniu tym raportowano zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 2% pacjentów z obu badanych grup. W przypadku afatynibu jako główne źródło odnośnie profilu bezpieczeństwa powyższej substancji wykorzystano dane z badania Lux-Lung 7, w którym raportowano wszystkie AEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia. W przypadku erlotynibu, wykorzystano dane przedstawione w badaniu CTONG901, w którym raportowano zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup. Jednym z ograniczeń profilu bezpieczeństwa przedstawionego w badaniu CTONG901 jest fakt, że w powyższym badaniu uwzględniono zarówno pacjentów leczonych w I jak i II linii (przedmiotem niniejszego wniosku jest jedynie I linia leczenia EGFR+ NDRP) i dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu. Gefitynib stanowił komparator, w przypadku wszystkich powyżej wymienionych badań, w związku z czym częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku gefitynibu opracowano na podstawie danych raportowanych we wszystkich badaniach tj. ARCHER 1050, Lux-Lung 7 oraz CTONG901.

W Tab. 12 przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu wraz z podaniem częstości ich występowania.

Tab. 12. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu.

Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia	Dakomitynib	Gefitynib	Afatynib	Erlotynib
Anemia	0,9%	2,2%	NR	NR
Spadek apetytu	3,1%	0,3%	0,6%	NR
Trądzikowe zapalenie skóry	13,7%	0,0%	NR	NR
Biegunka	8,8%	0,8%	13,1%	0,0%
Zmęczenie	NR	0,0%	5,6%	NR
Hipokaliemia	4,8%	1,0%	1,9%	NR
Leukopenia	NR	NR	NR	NR
Nudności	1,3%	0,3%	1,3%	NR
Neutropenia	NR	0,0%	0,6%	NR
Zanokcica	7,5%	1,0%	1,9%	NR
Wysypka	4,4%	1,0%	9,4%	2,3%
Zapalenie jamy ustnej	3,5%	0,3%	4,4%	NR
Wymioty	0,9%	0,3%	0,0%	NR

NR – nie raportowano.

## 2.4 Użyteczności

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla uprzednio nieleczonych farmakologicznie z powodu zaawansowanego nowotworu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR (szczegółowe informacje przedstawiono w aneksie 1). Zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z NDRP lub raportowane były dla kolejnej linii leczenia.

Ze względu na fakt, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu ARCHER 1050 odpowiada wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, że badanie ARCHER 1050 stanowiło główne źródło danych wykorzystanych w modelu odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa dakomitynibu jak również gefitynibu, w modelu uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych raportowanych w badaniu ARCHER 1050.

W badaniu ARCHER 1050 jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQOL), oceniana była przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L. Na podstawie wyników badania ARCHER 1050 oszacowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących dakomitynib oraz gefitynib w ramach I linii leczenia EGFR+ NDRP – pacjenci w stanie zdrowia wolnym od progresji. W przypadku pozostałych substancji tj. afatynibu oraz erlotynibu, ze względu na brak innych danych przyjęto następujące założenia:



Analizowana substancja	Wartość użyteczności	95% CI	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>II linia leczenia</b>			
TKI	Analiza podstawowa: 0,805 Analiza wrażliwości: 0,740	NR	Analiza podstawowa: Bertranou 2017 Analiza wrażliwości: Chouaid 2013
Chemioterapia	Analiza podstawowa: 0,778 Analiza wrażliwości: 0,740	NR	
<b>III linia leczenia</b>			
Chemioterapia	0,620	NR	Chouaid 2013
<b>BSC</b>			
BSC	0,470	NR	Nafees 2008

NR – nie raportowano; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*).

## 2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych w analizie kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków [koszt substancji czynnych (substancje stosowane w ramach I linii leczenia tj. dakomitynib, afatynib, erlotynib, gefitynib oraz substancje stosowane w ramach II i III linii leczenia tj. ozymertynib oraz substancje stosowane w ramach chemioterapii)];
- podaniem leków stosowanych w ramach I oraz kolejnych linii leczenia;
- monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta do progresji choroby;
- monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby;
- najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*);
- opieką terminalną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

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



W każdym przypadku [z wyjątkiem dakomitynibu, którego koszt przyjęto na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę] ceny leków są cenami wynikającymi z komunikatu DGL (ceny obliczono na podstawie informacji odnośnie liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwoty refundacji przeznaczanej na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. dane z aktualnego komunikatu DGL pomniejszone o dane z poprzedniego komunikatu DGL). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych DDD, mg, ml lub innych jednostek podstawowych. Przyjęte w analizie koszty oparto na oszacowanym koszcie 1 DDD, 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej, który pomnożono tak, by otrzymać wielkość zdefiniowaną przez model. W modelu uwzględniono komunikat DGL za marzec 2019 rok. W trakcie tworzenia analizy dostępne były dane z kwietnia 2019, przy czym w komunikacie DGL z kwietnia i maja 2019 nie raportowano liczby zrefundowanych opakowań, co uniemożliwiło wykorzystanie tych komunikatów w analizie.

Intensywność dawkowania wszystkich substancji analizowanych w ramach I linii leczenia przyjęto na poziomie 100%. Powyższe założenie przyjęto ze względu na brak odpowiednich danych.

W przypadku analizy kosztów substancji czynnych w arkuszu „Medical Costs\_Drugs” oraz kosztów związanych z monitorowaniem stanu zdrowia do progresji choroby oraz monitorowaniem stanu zdrowia po progresji choroby (w tym kosztów ponoszonych na BSC) w arkuszu „Medical Costs\_MRU”, należy zaznaczyć opcję *User directly specify cost per cycle*. W przypadku szacowania kosztów substancji czynnych w modelu dostępna była również opcja uwzględnienia/nieuwzględnienia dzielenia opakowań – opcja dostępna jedynie w przypadku szacowania kosztów na podstawie uwzględnienia kosztu poszczególnych analizowanych leków.

## **2.5.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia**

### **2.5.1.1 Koszt dakomitynibu**

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Vizimpro®:

- tabletki powlekane 15 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 30 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 45 mg x 30 tabletek.

Cenę zbytu netto preparatów Vizimpro® wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę.

Zgodnie z ChPL oraz zapisem wnioskowanego programu lekowego, zalecany sposób dawkowania dakomitynibu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 45 mg raz na dobę [ChPL Vizimpro]. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, możliwe jest zmniejszenie dawki do 30 mg, a następnie do 15 mg raz na dobę. W badaniu ARCHER 1050, dawkę 30 mg stosowało 38% pacjentów, natomiast dawkę 15 mg stosowało 28% pacjentów [Wu 2017].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


### 2.5.1.2 Koszt technologii opcjonalnych (afatynib, erlotynib, gefitynib)

Koszt dwóch uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. afatynibu oraz erlotynibu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za marzec 2019. Na podstawie informacjami przedstawionych w aktualnych Obwieszczeniu MZ ustalono jakie preparaty, zawierające analizowane substancje, są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku gefitynibu ze względu na wejście do refundacji (od 1.09.2019) odpowiedników o znacznie niższej cenie niż cena raportowana w danych NFZ DGL, w analizie przyjęto koszt gefitynibu na poziomie limitu z aktualnego Obwieszczenia MZ. Szczegółowe informacje odnośnie preparatów refundowanych w przypadku poszczególnych analizowanych substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe - Polska”. W ramach niniejszej analizy, w przypadku wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych przyjęto cenę za mg stanowiącą średnią ważoną wielkością sprzedaży poszczególnych preparatów refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Informacje odnośnie dawkowania poszczególnych analizowanych substancji opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- afatynib – zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę [ChPL Giotrif];
- erlotynib – zalecana dawka wynosi 150 mg raz na dobę [ChPL Tarceva];
- gefitynib – zalecana dawka wynosi 250 mg raz na dobę [ChPL Iressa].

W Tab. 16 podsumowano koszty ponoszone przez NFZ na technologie opcjonalne uwzględnione w ramach niniejszej analizy.





[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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





[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 2.5.3 Koszt najlepszego leczenia wspomagającego

Najlepsze leczenie wspomagające stosowane jest przez pacjentów, którzy nie kwalifikują się do aktywnego leczenia w ramach II i III linii leczenia, oraz przez wszystkich pacjentów, u których wystąpi progresja podczas III linii leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted table header]

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

#### 2.5.4 Koszt podania leczenia

Wszystkie substancje analizowane w ramach I linii leczenia tj. dakomitynib, afatynib, erlotynib i gefitynib oraz ozymertynib stosowany w ramach II linii leczenia stosowane są doustne, w związku z czym przyjęto, że nie generują kosztów podania, wydawane są w ramach monitorowania prowadzonego we wnioskowanym programie lekowym.

Leki stosowane w ramach chemioterapii podawane są dożylnie (z wyjątkiem winorelbiny, którą można podać również doustnie). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA dla alektynibu [AWA alektynib], w przypadku chemioterapii 35% podań realizowanych jest w ramach hospitalizacji jednodniowej (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków), natomiast pozostałe 65% podawane jest ambulatoryjnie (kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii). Koszt powyższych świadczenia opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1e do Zarządzenia Nr 81/2019/DGL.









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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



## 2.5.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów oraz informacje przedstawione w zarządzeniu nr 99/2019/DGL oraz 81/2019/DGL. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę procedur nr 5.08.05.0000013, 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia). Zgodnie z załącznikiem 1j do zarządzenia nr 99/2019/DGL procedury te wyceniono na 54,08 PLN za każdy osobdzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 557,02 PLN za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 501,32 PLN – dane przedstawione w załączniku 1e do zarządzenia nr 81/2019/DGL.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w pierwszym cyklu analizy. Założono, że wszystkie zdarzenia wymagające hospitalizacji, zostaną wyleczone w trakcie jej trwania. W przypadku zdarzeń niepożądanych, które nie wymagają hospitalizacji (zmęczenie), na podstawie wyników ankiety oszacowano standardowe koszty ponoszone na ich leczenie.

W Tab. 29 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie, której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. *adverse event*). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.

**Tab. 29. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia AE 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/ zakwaterowanie [PLN]	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]	
Anemia	S05 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	12 885	14	5,13	277,21	2 736,86	3 479,07*	
	S06 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	23 357	4					
	S07 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	17 176	0					
Spadek apetytu	K27A zaburzenia odżywienia > 17 r.ż.	29 574	5	5	270,40	2 673,72	2 944,12	
Trądzikowe zapalenie skóry	J38 ciężkie choroby dermatologiczne	7 488	5	5	270,40	2 673,72	2 944,12	
	J39 duże choroby dermatologiczne	28 382	5					
Biegunka	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	11 527	5	5	270,40	2 673,72	2 944,12	
Zmęczenie	Pacjenci nie wymagają hospitalizacji, pacjenci stosują terapię deksametazonem oraz omeprazolem – patrz 2.5.7.2							39,83 zł
Hipokaliemia	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	11 527	5	5	270,40	2 673,72	2 944,12	
Leukopenia	S05 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	12 885	14	5,13	277,21	2 736,86	3 014,07	
	S06 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	23 357	4					
	S07 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	17 176	0					
Nudności	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	11 527	5	5	270,40	2 673,72	2 944,12	
Neutropenia	S05 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	12 885	14	3,205,13	277,21	2 736,86	3 014,07	
	S06 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	23 357	4					
	S07 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	17 176	0					
Zanokcica	J46 duże choroby infekcyjne skóry	9 985	6	6	324,48	3 175,04	3 499,52	
Wysypka	J38 ciężkie choroby dermatologiczne	7 488	5	5	270,40	2 673,72	2 944,12	

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia AE 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/ zakwaterowanie [PLN]	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
	J39 duże choroby dermatologiczne	28 382	5				
Zapalenie jamy ustnej	C57 inne choroby gardła, uszu i nosa	49984	3	3	162,24	1 671,07	1 833,31
Wymioty	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	11 527	5	5	270,40	2 673,72	2 944,12

\* w ramach kosztów ponoszonych na leczenie anemii uwzględniono również koszty związane z przetoczeniem krwi – patrz 2.5.7.1.

### 2.5.7.1 Koszt leczenia anemii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 2.5.7.2 Koszt leczenia zmęczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

## 2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

### 2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

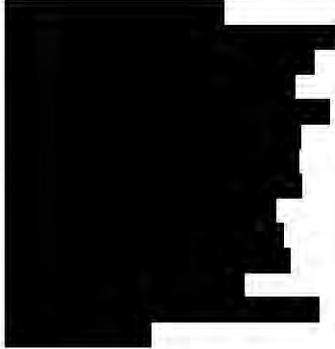
- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. źródło danych odnośnie analizy skuteczności, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS;
- wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. W Tab. 32 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

**Tab. 32. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty: 0% Efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytocznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6
B	Horyzont czasowy	Dożywni horyzont czasowy (15 lat)	3 lata	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badań, na podstawie których szacowano wartości parametrów z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ARCHER 1050, rozdział 1.6



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
C	Źródło danych odnośnie analizy skuteczności – scenariusz uwzględniony jedynie w przypadku porównania dakomitynibu z gefitynibem	Badanie ARCHER 1050	Wyniki NMA	Jako główne źródło danych dla porównania dakomitynibu z gefitynibem wykorzystano dane pochodzące z badania bezpośrednio porównującego obie interwencje, w ramach analizy wrażliwości jako źródło danych dla porównania dakomitynibu z gefitynibem testowano wyniki uzyskane z NMA (wyniki uzyskane z NMA stanowiły główne źródło danych dla porównania dakomitynibu z pozostałymi komparatorami), rozdział 2.3.1
D	Sposób oceny PFS	PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający	PFS oceniane przez badacza	PFS oceniane przez IRC stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ARCHER 1050, rozdział 2.3.2.2
E1	Model parametryczny dla OS i PFS	Weibulla	Gompertza	
E2			Uogólniony gamma	
F	Wartości użyteczności dla pacjentów stosujących aktywne leczenie w II linii	TKI: 0,805 Chemioterapia: 0,778	TKI: 0,740 Chemioterapia: 0,740	W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności raportowane w publikacji Betranou 2017 – analiza ekonomiczna, w której raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EGFR+ NDRD, stosujących ozymertynib lub chemioterapię w ramach II linii leczenia (pacjenci po progresji podczas leczenia TKI w ramach I linii) – populacja zgodna z uwzględnioną w modelu. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości raportowane w badaniu Chouaid 2013 – wartości użyteczności raportowane dla populacji pacjentów z NDRP leczonych w ramach II linii (brak rozróżnienia wartości użyteczności dla TKI i dla chemioterapii), rozdział 2.4

EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); IRC – Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*).

## 2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity*

*analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować w komórce I8 w arkuszu „PSA”): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 139 953 PLN/QALY).

W Tab. 33 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

**Tab. 33. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.**

Rozkład*	Parametr
Normalny	Parametry rozkładu wykładniczego
Log normalny	Wyniki porównania pośredniego dla OS i PFS
Beta	Wartości użyteczności, odsetek pacjentów kwalifikujących się do kolejnych linii aktywnego leczenia
Gamma	Mediana czasu trwania leczenia w ramach kolejnych linii leczenia (II i III linia leczenia), koszt terapii poszczególnymi lekami stosowanymi w ramach I linii leczenia (koszt jednego cyklu leczenia), koszt podania leków stosowanych w ramach I linii leczenia oraz w ramach kolejnych linii leczenia, koszt monitorowania leczenia do progresji choroby, koszt monitorowania leczenia po progresji choroby, koszt BSC, koszt opieki terminalnej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (koszt dla poszczególnych analizowanych substancji)
Choleskiego	Parametry poszczególnych analizowanych modeli parametrycznych (z wyjątkiem modelu wykładniczego)

OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

## 2.8 Walidacja modelu

### 2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).
2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania afatynibowi oraz erlotynibowi skuteczności dakomitynibu, tj. przyjęcia po stronie wyżej wymienionych technologii opcjonalnych wyników z NMA uzyskanych dla porównania dakomitynibu z gefitynibem oraz przyjęcia dla afatynibu i erlotynibu wartości użyteczności dla dakomitynibu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY (tj. w przypadku wszystkich interwencji uzyskano QALY na poziomie 1,89).

Natomiast dla porównania dakomitynibu z gefitynibem, w przypadku przypisania gefitynibowi skuteczności dakomitynibu, tj. przyjęciu po stronie gefitynibu parametrów krzywych Kaplana-Meiera oszacowanych dla dakomitynibu oraz przyjęcia dla gefitynibu wartości użyteczności dla dakomitynibu, również uzyskano brak różnic w zakresie QALY (tj. w przypadku obu interwencji uzyskano QALY na poziomie 1,95).

### **2.8.2 Walidacja zewnętrzna**

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano dakomitynib stosowany w populacji dorosłych, uprzednio nieleczonych farmakologicznie z powodu zaawansowanego nowotworu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR [AEK Vizimpro], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. [REDACTED]

### **2.8.3 Walidacja konwergencji**

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, w których oceniano dakomitynib stosowany w I linii leczenia EGFR+ NDRP, analizę opublikowaną na stronie agencji NICE oraz na stronie agencji CADTH [NICE 2019, CADTH 2019]. W przypadku analizy NICE 2019 zamieszczono szczegółowe wyniki przedstawione w dokumencie. W przypadku analizy CADTH 2019 wykazano, że leczenie dakomitynibem było droższe od leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, ale zawsze wiązało się z przyrostem QALY – wnioski zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdział 3).

W obu powyżej wymienionych analizach ekonomicznych uwzględniono model ekonomiczny, wykorzystany również w ramach niniejszej analizy. Przy czym model wykorzystany w kanadyjskiej submisji w zdecydowanej większości pokrywał się z założeniami modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. W przypadku modelu ocenianego w submisji złożonej do NICE wykorzystano inne dane odnośnie źródeł wartości użyteczności tj. w modelu kanadyjskim oraz w modelu ocenianym w ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości użyteczności dla I oraz kolejnych linii leczenia NDRP, natomiast w modelu ocenianym przez NICE wykorzystano wartości użyteczności dla I linii leczenia oraz dla progresji choroby (inne podejście do zastosowanego zestawu wartości użyteczności). Ponadto w modelu złożonym

do NICE w analizie podstawowej wykorzystano wyniki NMA opartej o model ryzyka opisany kilkoma parametrami z wykorzystaniem wielomianów cząstkowych pierwszego lub drugiego rzędu (*Fractional polynomial NMA*) – analiza oparta na wartości HR zależnego od czasu. Autorzy modelu rekomendowali wykorzystanie wyników z powyższej NMA jedynie w ramach analizy wrażliwości, w ramach analizy podstawowej rekomendowali wykorzystanie wyników z podstawowej Bayesowskiej NMA (analiza oparta na stałej wartości HR). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w 2.3.3, ze względu na różnice w zakresie badań uwzględnionych w NMA przez autorów modelu względem badań uwzględnionych w NMA w analizie klinicznej załączonej do niniejszego wniosku [AEK Vizimpro], w modelu uwzględniono wyniki pochodzące z analizy klinicznej Vizimpro, tj. uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z klasycznej Bayesowskiej NMA. Ze względu na różnice między modelem ekonomicznym ocenianym przez NICE, a modelem ekonomicznym uwzględnionym w niniejszej analizie, w niniejszym dokumencie nie omawiano szczegółowych uwag komisji EGR dotyczących modelu (uwagi dotyczyły przede wszystkim sposobu modelowania PFS i OS oraz wykorzystanych wartości użyteczności dla progresji choroby i nie dotyczyły modelu uwzględnionego w niniejszej analizie).

W przypadku kanadyjskiej agencji, zaznaczono, że krzywa OS z badania ARCHER 1050 (porównanie dakomitynibu względem gefitynibu), krzyżuje się po około 3 latach (co może wiązać się z przeszacowaniem OS dla dakomitynibu względem gefitynibu), co nie zostało uwzględnione w modelu (w modelu przyjęto, że założenie proporcjonalnego hazardu zostało spełnione tj. uwzględniono stały HR w całym horyzoncie analizy). Ponadto analitycy agencji CADTH zaznaczyli, że data odcięcia uwzględniona w modelu dla dopasowania krzywych PFS wynosi 33 miesiące, przy czym z dostępnych danych wynika, że po 36 miesiącach obserwacji PFS dla dakomitynibu wynosi 0, co może wiązać się z przeszacowaniem PFS dla dakomitynibu w przypadku wszystkich analizowanych krzywych parametrycznych. Jak zaznaczono w rozdziale 2.3.3, autorzy testowali założenie proporcjonalnego hazardu dla krzywych OS i PFS z badania ARCHER 1050 i wykazali, że nie zostało ono naruszone. Pozostałe uwagi analityków agencji CADTH nie dotyczyły modelu ocenianego w ramach niniejszej analizy ekonomicznej (dotyczyły m.in. sposobu oszacowania kosztów opieki terminalnej, rodzaju schematów uwzględnionych w ramach kolejnych linii leczenia, horyzontu analizy [parametr testowany w ramach analizy wrażliwości przedstawionej w niniejszym dokumencie], oraz uwzględnienia intensywności dawkowania leków – w ramach niniejszej analizy w przypadku wszystkich substancji przyjęto intensywność dawkowania na poziomie 100%).

## 3 Wyniki

### 3.1 Dakomitynib vs gefitynib

W celu porównania dakomitynibu z gefitynibem, w modelu w arkuszu „Settings”, w polu wyboru komparatorów należy zaznaczyć jedynie dakomitynib i gefitynib. Tylko przy takich ustawieniach możliwe jest uwzględnienie w przypadku obu interwencji danych dla OS i PFS z badania ARCHER 1050 – scenariusz podstawowy dla porównania dakomitynibu względem gefitynibu.

#### 3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

[REDACTED]

### 3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

### 3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### **3.2 Dakomitynib vs afatynib**

#### **3.2.1 Wyniki analizy podstawowej**

[Redacted]





### 3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted content]







[Redacted Title]

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

[Redacted Subtitle]

### 3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.3 Dakomitynib vs erlotynib

#### 3.3.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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











[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

### 3.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z afatynibem oraz erlotynibem, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania dakomitynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki porównania pośredniego. Ze względu na umiarkowaną jakość badania CTONG0901, stanowiącego porównanie erlotynibu z gefitynibem [REDACTED], przez co konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej. Porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością, niż dowody pochodzące z porównań bezpośrednich, co stanowi ograniczenie danych odnośnie skuteczności analizowanych interwencji uwzględnionych w modelu ekonomicznym.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy – horyzont zbliżony do horyzontu badania ARCHER 1050.
- W modelu uwzględniono opcję aktywnego leczenia pacjentów w II linii leczenia (pacjenci po progresji podczas I linii leczenia) i III linii leczenia (pacjenci po progresji podczas II linii leczenia), przy czym nie uwzględniono skuteczności kolejnych linii leczenia. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności. Ze względu na krótkie przeżycie pacjentów po progresji choroby oraz ograniczone dane odnośnie wpływu kolejnych linii leczenia na OS, progresję lub jakość życia pacjentów, powyższe założenie można uznać za zasadne.
- W modelu jako główne źródło danych o częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku poszczególnych analizowanych substancji tj. dakomitynibu, gefitynibu, afatynibu oraz erlotynibu wykorzystano dane raportowane w badaniach bezpośrednio porównujących powyżej wymienione substancje. W przypadku erlotynibu, wykorzystano dane przedstawione w badaniu CTONG901. Jednym z ograniczeń profilu bezpieczeństwa przedstawionego w badaniu CTONG901 jest fakt, że w powyższym badaniu uwzględniono zarówno pacjentów leczonych w I jak i w II linii (przedmiotem niniejszego wniosku jest jedynie I linia leczenia EGFR+

NDRP) i dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu. należy jednak podkreślić, że większość pacjentów włączonych do badania CTONG901 - tj. 65% -otrzymywała I linię leczenia.

- W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla uprzednio nieleczonych farmakologicznie z powodu zaawansowanego nowotworu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR. Wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z NDRP lub raportowane były dla kolejnej linii leczenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I linii, oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniu ARCHER 1050. Na podstawie wyników badania ARCHER 1050 oszacowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących dakomitynib oraz gefitynib. W przypadku pozostałych substancji tj. afatynibu oraz erlotynibu, ze względu na brak innych danych przyjęto, takie same wartości użyteczności jak dla pacjentów stosujących dakomitynib lub gefitynib. W przypadku afatynibu przyjęto taką samą wartość użyteczności jak dla dakomitynibu, natomiast w przypadku erlotynibu uwzględniono taką samą wartość użyteczności jak dla gefitynibu. Afatynib podobnie jak dakomitynib należy do inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji, natomiast erlotynib podobnie jak gefitynib należy do inhibitorów kinazy tyrozynowej I generacji, w związku z czym przyjęte założenia, w świetle braku innych danych, należy uznać za słuszne podejście. [REDACTED]

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania dakomitynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [dakomitynib, afatynib, gefitynib oraz erlotynib], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia, opieki terminalnej) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii oraz przy kosztach premedykacji ponoszonych przed zastosowaniem niektórych analizowanych schematów chemioterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie). W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

## 5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Vizimpro® (dakomitynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*) oraz aktywującą mutacją w genie EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*), u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Vizimpro®:

- tabletki powlekane 15 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 30 mg x 30 tabletek;
- tabletki powlekane 45 mg x 30 tabletek.

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, w których oceniano dakomitynib stosowany w I linii leczenia EGFR+ NDRP, analizę opublikowaną na stronie agencji NICE oraz na stronie agencji CADTH [NICE 2019, CADTH 2019]. W przypadku analizy NICE 2019 zaczerniono szczegółowe wyniki przedstawione w dokumencie. W przypadku analizy CADTH 2019 wykazano, że leczenie dakomitynibem było droższe od leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, ale zawsze wiązało się z przyrostem QALY – wnioski zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6 Wnioski końcowe

[REDACTED]. Należy mieć również na uwadze, że aktualne postępowanie medyczne nie pokrywa w pełni potrzeb medycznych w obszarze zapotrzebowania chorych z NDRP z mutacją EGFR. Późna diagnoza uniemożliwia podjęcie leczenia radykalnego, czego efektem jest złe rokowanie u tej grupy pacjentów. Również jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL) u pacjentów z NDRP jest upośledzona ze względu na obciążenie objawowe (zmęczenie, problemy ze snem, kaszel, ból). Co więcej, obserwowany jest spadek jakości życia wraz z postępem choroby oraz w wyniku chemioterapii. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba udostępnienia leczenia wpływającego szczególnie na przeżycie całkowite, jak również przeżycie wolne od progresji oraz wzrost jakości życia w grupie pacjentów chorych na NDRP.

# Aneks 1. Przegląd użyteczności

## Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych, uprzednio nieleczonych farmakologicznie z powodu zaawansowanego nowotworu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a w szczególności pacjentów z aktywną mutacją w genie EGFR;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, tj. choroba bez progresji, progresja choroby – wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w II/III linii oraz pacjentów stosujących BSC;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 49.

**Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 14.08.2019.**

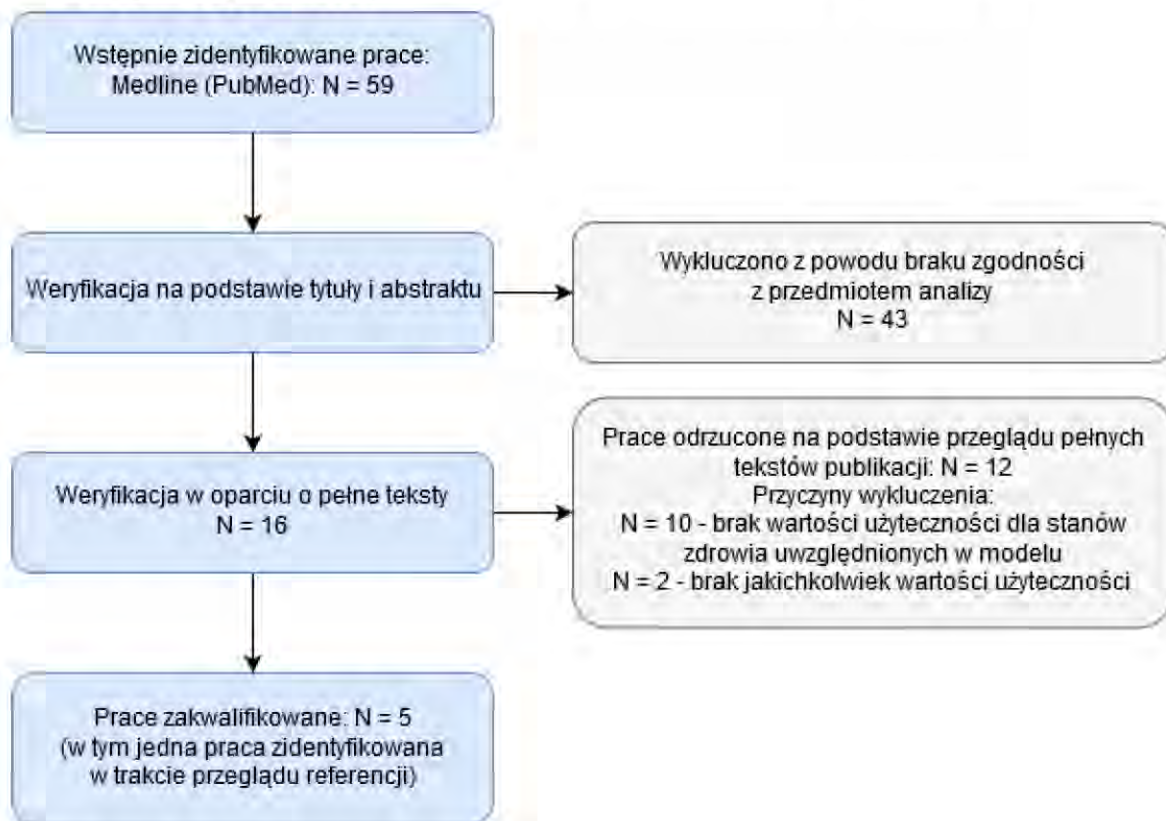
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH Terms]	48944
#2	Carcinoma, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	48945
#3	Carcinomas, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	1
#4	Lung Carcinoma, Non*Small*Cell [Text Word]	48945
#5	Lung Carcinomas, Non*Small*Cell [Text Word]	55690
#6	Non*Small*Cell Lung Carcinomas [Text Word]	965
#7	Nonsmall Cell Lung Cancer [Text Word]	2487
#8	Non*Small*Cell Lung Carcinoma [Text Word]	50465
#9	Carcinoma, Non*Small Cell Lung [Text Word]	48945
#10	Non*Small Cell Lung Cancer [Text Word]	51059
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	68868
#12	Euroqol [Text Word]	4984
#13	EQ-5D [Text Word]	7139
#14	#12 OR #13	9388
#15	#11 AND #14	59

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). W toku przeszukiwań baz danych 59 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 5 prac, z czego jedną zidentyfikowano w trakcie przeglądu referencji.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 22.

**Rys. 22. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.**



W Tab. 50 oraz Tab. 51 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

**Tab. 50. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja
Bertranou 2017	Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. <i>J Med Econ.</i> 2018 Feb;21(2):113-121.
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 Aug;8(8):997-1003.

Kod badania	Publikacja
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. (z referencji)
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 Qual Life Outcomes. 2018 Sep 12;16(1):179.
Taipale 2017	Taipale K, Winfree KB, Boye M, Basson M, Sleilaty G, Eaton J, Evans R, Chouaid C. A cost-effectiveness analysis of first-line induction and maintenance treatment sequences in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in France. Clinicoecon Outcomes Res. 2017 Aug 16;9:505-518.

**Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2008 Dec;62(3):374-80.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz pacjentów znajdujących się w stanie stabilnym (wartości użyteczności raportowane niezależnie od stosowanej linii leczenia).
Griebsch 2014	Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. BMJ Open. 2014 Oct 31;4(10):e005762.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano zmiany wartości użyteczności w stosunku do wartości wejściowej dla pacjentów z progresją choroby oraz bez progresji choroby, przy czym nie podano jaka była wejściowa wartość użyteczności, w związku z czym nie można było oszacować wartości użyteczności możliwych do wykorzystania w modelu.
Iyer 2013	Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. Lung Cancer. 2013 Aug;81(2):288-93.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I lub II linii, bez wyróżnienia wartości użyteczności dla stanu wolnego od progresji choroby czy też stanu po progresji choroby.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Novello 2015	Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M; LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2015 Feb;51(3):317-26.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych nintedanibem, nie wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów w stanie wolnym od progresji oraz pacjentów po progresji choroby.
Reck 2016	Reck M, Thomas M, Kropf-Sanchen C, Mezger J, Socinski MA, Depenbrock H, Soldatenkova V, Brown J, Krause T, Thatcher N. Necitumumab plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Therapy in Patients with Stage IV EGFR- Expressing Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: German Subgroup Data from an Open-Label, Randomized Controlled Phase 3 Study (SQUIRE). Oncol Res Treat. 2016;39(9):539-47.	Brak wartości użyteczności.
Reck 2016a	Reck M, Socinski MA, Luft A, Szczesna A, Dediu M, Ramlau R, Losonczy G, Molinier O, Schumann C, Gralla RJ, Bonomi P, Brown J, Soldatenkova V, Chouaki N, Obasaju C, Peterson P, Thatcher N. The Effect of Necitumumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin on Tolerability and on Quality of Life: Results from the Phase 3 SQUIRE Trial. J Thorac Oncol. 2016 Jun;11(6):808-18.	Brak wartości użyteczności.
Reck 2017	Reck M, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Morrissey L, Dastani H, Orsini L, Gralla RJ. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. J Thorac Oncol. 2018 Feb;13(2):194-204.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych niwolumabem lub docetakselem, nie wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów w stanie wolnym od progresji oraz pacjentów po progresji choroby.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Reck 2018	Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Dastani H, Spigel DR, Gralla RJ. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. <i>Eur J Cancer</i> . 2018 Oct;102:23-30.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych niwolumabem lub docetaksem, nie wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów w stanie wolnym od progresji oraz pacjentów po progresji choroby.
Schuetz 2012	Schuetz W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. <i>BMC Cancer</i> . 2012 Jan 13;12:14.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych pemetreksedem, nie wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów w stanie wolnym od progresji oraz pacjentów po progresji choroby.
Shen 2018	Shen Y1, Wu B2, Wang X1, Zhu J1. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. <i>J Comp Eff Res</i> . 2018 May;7(5):443-452. doi: 10.2217/ce-2017-0069. Epub 2018 May 18.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I, II oraz III lub późniejszej linii, bez wyróżnienia wartości użyteczności dla stanu wolnego od progresji choroby czy też stanu po progresji choroby.
Trippoli 2001	Trippoli S, Vaianni M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2001;19(8):855-63.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności w zależności od analizowanej grupy pacjentów tj. wartości użyteczności w zależności od płci, wieku pacjentów, czasu jaki upłynął od postawionej diagnozy, stanu chorego, stosowanego leczenia.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Yang 2018	Yang SC, Lin CC, Lai WW, Chang SM, Hwang JS, Su WC, Wang JD. Dynamic changes in quality of life after three first-line therapies for EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2018 Feb 5;10:1758834018755072.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W modelu raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych afatynibem, gefitynibem oraz erlotynibem, nie wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów w stanie wolnym od progresji oraz pacjentów po progresji choroby.

## Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EGFR+ NDRP, leczonych w ramach I linii inhibitorami kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI). Zidentyfikowano tylko jedną pracę – analiza ekonomiczna, w której raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EGFR+ NDRP, leczonych w II linii ozymertynibem lub chemioterapią (pacjenci po progresji podczas leczenia EGFR-TKI). Pozostałe zidentyfikowane prace dotyczyły ogólnie populacji pacjentów z NDRP. W Tab. 45 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

**Tab. 52. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.**

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Bertranou 2017	Analiza ekonomiczna porównująca ozymertynib z chemioterapią stosowaną w II linii leczenia EGFR+ NDRP, w populacji pacjentów po progresji podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI). W analizie wykorzystano wartości użyteczności zbierane w badaniu AURA2 oraz badaniu IMPRESS. W obu powyżej wymienionych badaniach wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.	II linia leczenia: pacjenci bez progresji leczenia ozymertynibem: 0,805 pacjenci bez progresji leczenia schematami chemioterapii: 0,778
Paracha 2018	Opracowanie wtórne, w którym podsumowano badania, w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z NDRP. W powyższym opracowaniu uwzględniono m.in. badanie Chouaid 2013 oraz badanie Nafees 2008, jak również badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Ponadto w Paracha 2018 uwzględniono również wartości użyteczności raportowane w abstraktach (kryterium włączenia do niniejszej analizy stanowiły publikacje pełnotekstowe) oraz wartości użyteczności oszacowane za pomocą innych metod niż przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D (m.in. bezpośrednie metody pomiaru użyteczności tj. metoda handlowania czasem).	Wartości użyteczności raportowane w Nafees 2008 oraz Chouaid 2013. Wartości użyteczności przedstawione w pozostałych badaniach nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.



Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Chouaid 2013	Prospektywne badanie jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP przeprowadzone w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji. HRQOL oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQol (EQ-5D) i narzędzia EQ-5D, oceniano także wyniki EQ-VAS.	Wartości użyteczności EQ-5D: średnia (SD): pacjenci bez progresji, leczenie I linii: 0,71 (0,24) progresja choroby, leczenie I linii: 0,67 (0,20) pacjenci bez progresji, leczenie II linii: 0,74 (0,18) progresja choroby, leczenie II linii: 0,59 (0,34) pacjenci bez progresji, leczenie III/IV linii: 0,62 (0,29) progresja choroby, leczenie III/IV linii: 0,46 (0,38) progresja choroby: 0,70 (0,25) pacjenci bez progresji: 0,58 (0,32)
Nafees 2008	Celem tego badania było uzyskanie wartości użyteczności w UK dla różnych stadiów NDRP i różnych toksyczności stopnia III/IV powszechnie związanych z leczeniem chemioterapią. W Nafees 2008 określono także wartości dekrementu użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi.	Wartości użyteczności EQ-5D VAS: progresja choroby: 0,473
Taipale 2017	Analiza ekonomiczna odnośnie pierwszej linii leczenia indukcyjnego i leczenia podtrzymującego u pacjentów z zaawansowanym nieplaskonabłonkowym NDRP we Francji.	Wartości za opracowaniem Nafees 2008

EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*);  
NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

## Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dakomitynibu w populacji dorosłych, uprzednio nieleczonych farmakologicznie z powodu zaawansowanego nowotworu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania dakomitynibu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. afatynibu, gefitynibu oraz erlotynibu i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 53 i Tab. 54.

**Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 13.08.2019.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	PF 00299804 [Supplementary Concept]	98
#2	PF*00299804[Text Word]	104
#3	PF00299804[Text Word]	12
#4	dacomitinib[Text Word]	161

#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	194
#6	Economics[MeSH Terms]	581 858
#7	Economic*[Text Word]	644 820
#8	cost*[Text Word]	543 832
#9	#6 OR #7 OR #8	1 184 911
#10	#5 AND #9	1

**Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 13.08.2019.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	PF*00299804	1
#2	PF00299804	1
#3	dacomitinib	68
#4	#1 OR #2 OR #3	68
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 815
#6	Economic*	29 544
#7	cost*	75 089
#8	#5 OR #6 OR #7	85 948
#9	#4 AND #8	3

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej spełniającej założone kryteria włączenia.

Ze względu na niezidentyfikowanie żadnej analizy ekonomicznej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, dodatkowo przejrzano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji/organizacji działających na rzecz ochrony zdrowia. Strony przejrzano uwzględniając kryteria włączenia wymienione poniżej tj. poszukiwano analiz ekonomicznych, w których:

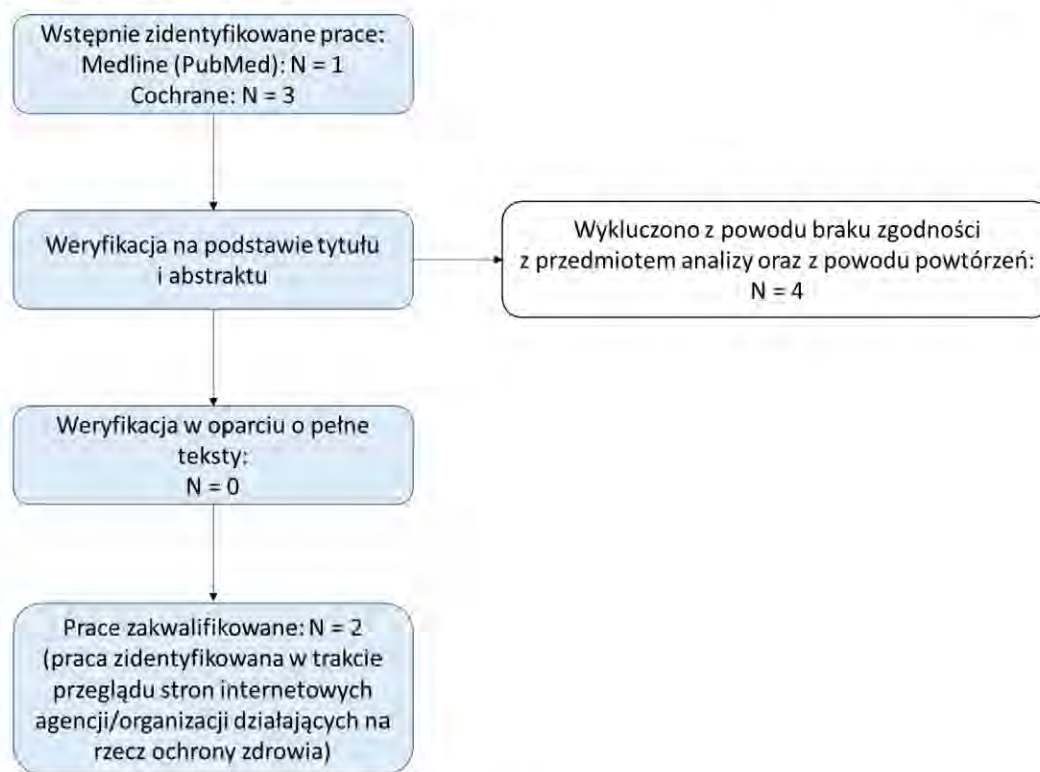
- dakomitynib porównano względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie;
- analizowaną populację stanowiła populacja wnioskowana;
- opisanych w języku polskim lub angielskim

W toku przeszukiwania stron internetowych wyżej wymienionych instytucji, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. na stronie brytyjskiej agencji NICE oraz na stronie kanadyjskiej agencji CADTH omówiono modele ekonomiczne dotyczące stosowania dakomitynibu we wnioskowanej populacji pacjentów [NICE 2019, CADTH 2019].

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 23.

**Rys. 23. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



## Omówienie włączonych badań

W przypadku porównania dakomitynibu ze wszystkimi analizowanymi technologiami opcjonalnymi tj. z afatynibem, erlotynibem oraz gefitynibem, w przypadku wyników z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie, leczenie dakomitynibem było droższe od leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, ale zawsze wiązało się z przyrostem QALY. W przypadku wyników z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii, szczegółowe wyniki były zaczerpnięte, w raporcie podano jedynie wartości ICER.

W Tab. 55 omówiono wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

**Tab. 55. Omówienie wyników zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.**

Parametr	NICE 2019	CADTH 2019
Wskazanie	Dorośli, uprzednio nieleczeni farmakologicznie pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR	Dorośli, uprzednio nieleczeni farmakologicznie pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR
Kraj	Wielka Brytania	Kanada
Porównanie	Dakomitynib vs <ul style="list-style-type: none"> <li>erlotynib;</li> </ul>	Dakomitynib vs <ul style="list-style-type: none"> <li>erlotynib;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gefitynib;</li> <li>• afatynib.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gefitynib;</li> <li>• afatynib.</li> </ul> Dodatkowo analizie wrażliwości wykonano porównanie z ozymertynibem.
Perspektywa	Płatnik	Płatnik
Źródło danych klinicznych	Badania: ARCHER 1050 oraz wyniki NMA	Badania: ARCHER 1050 oraz wyniki NMA
Stany wyróżnione w modelu	Choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon	Choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon
Źródło wartości użyteczności	PFS: badanie ARCHER 1050, progresja: badanie Labbé 2017	I linia leczenia: ARCHER 1050 Kolejne linie leczenia: Chouaid 2013, Bertranou 2017 oraz Nafees 2008
Horyzont obserwacji	Dożywni (15 lat)	Dożywni (15 lat)
Długość cyklu	28 dni	28 dni
Wyniki (ICUR/ICER)	<p>Wyniki zaczerpnięte, podane jedynie ogólne wartości ICER: W przypadku wyników przedstawionych przez wnioskodawcę, oszacowane wartości ICER znajdowały się poniżej 30 000 £/QALY. W przypadku wyników przedstawionych przez NICE, oszacowane wartości ICER znajdowały się powyżej 30 000 £/QALY.</p>	<p>Wyniki dostarczone przez wnioskodawcę:</p> <p><b>Dakomitynib vs erlotynib:</b>  inkrement QALY: 0,29  inkrement kosztów: 18 544 \$  ICER: 65 007 \$/QALY</p> <p><b>Dakomitynib vs afatynib:</b>  inkrement QALY: 0,17  inkrement kosztów: 12 243 \$  ICER: 73 532 \$/QALY</p> <p><b>Dakomitynib vs gefitynib:</b>  inkrement QALY: 0,32  inkrement kosztów: 23 349 \$  ICER: 73 761 \$/QALY</p> <p>Wyniki analityków agencji CADTH:</p> <p><b>Dakomitynib vs erlotynib:</b>  inkrement QALY: 0,33  inkrement kosztów: 34 145 \$  ICER: 103 979 \$/QALY</p> <p><b>Dakomitynib vs afatynib:</b>  inkrement QALY: 0,15  inkrement kosztów: 27 360 \$  ICER: 188 631 \$/QALY</p> <p><b>Dakomitynib vs gefitynib:</b>  inkrement QALY: 0,34  inkrement kosztów: 38 521 \$  ICER: 114 350 \$/QALY</p>

b.d. – brak danych; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

## Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 56. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywni, 15 lat	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Populacja	Ogólna populacja tj. uprzednio nieleczeni farmakologicznie z powodu zaawansowanego nowotworu pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP oraz aktywująca mutacją w genie EGFR	Nie	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, rozdział 1.3
<b>Dane demograficzne pacjentów</b>			
Wiek [lata]	■	Nie	dane demograficzne pacjentów biorących udział w badaniu ARCHER 1050, rozdział 1.3
Odsetek mężczyzn	40%		
Powierzchnia ciała pacjentów z rakiem płuca	1,78 m <sup>2</sup>		
<b>Parametry dotyczące skuteczności leczenia</b>			
Źródło danych	Dakomitynib vs gefitynib: dopasowanie parametryczne tj. krzywe Kaplana-Meiera z badania ARCHER 1050 z dopasowanymi modelami parametrycznymi Dakomitynib vs afatynib/ertotyynib: HR uzyskany z NMA: krzywa Kaplana-Meiera dla gefitynibu z dopasowanym modelem parametrycznym, krzywe dla pozostałych substancji uzyskano poprzez zastosowanie HR (HR dla porównania względem gefitynibu) do krzywych gefitynibu.	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Badanie ARCHER 1050 oraz wyniki NMA, rozdział 2.3.1
Krzywe parametryczne	OS: Weibulla PFS: Weibulla	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości oraz w PSA (w PSA testowano parametry poszczególnych krzywych)	■
PFS	PFS oceniane przez IRC	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	PFS oceniane przez IRC stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ARCHER 1050, rozdział 2.3.2.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych				
Czas do przerwania leczenia	Czas leczenia ograniczony PFS	Nie	Założenia wnioskowanego programu lekowego, w którym pacjenci leczeni są do momentu progresji choroby, rozdział 2.3.2.3				
Wyniki porównania pośredniego (HR)	Dakomitynib vs gefitynib: OS: 0,76 PFS oceniane przez IRC: 0,59 PFS oceniane przez INV: 0,62 Afatynib vs gefitynib: OS: 0,88 PFS oceniane przez IRC: 0,84 PFS oceniane przez INV: 0,74 Erlotynib vs gefitynib: OS: 1,03 PFS oceniane przez IRC: 0,86 PFS oceniane przez INV: 0,69	Tak, testowane w PSA	Wyniki przeprowadzonej NMA, rozdział 2.3.3				
<b>Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia</b>							
Częstość występowania AEs >3 stopnia	<b>AEs</b>	<b>DAK [%]</b>	<b>GEF [%]</b>	<b>AFA [%]</b>	<b>ERL [%]</b>	Nie	Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych opracowano na podstawie danych raportowanych w badaniu ARCHER 1050, Lux-Lung 7 oraz CTONG901, rozdział 2.3.5
	Anemia	0,9	2,2	NR	NR		
	Spadek apetytu	3,1	0,3	0,6	NR		
	Trądzikowe zapalenie skóry	13,7	0,0	NR	NR		
	Biegunka	8,8	0,8	13,1	0,0		
	Zmęczenie	NR	0,0	5,6	NR		
	Hipokaliemia	4,8	1,0	1,9	NR		
	Leukopenia	NR	NR	NR	NR		
	Nudności	1,3	0,3	1,3	NR		
	Neutropenia	NR	0,0	0,6	NR		
	Zanokcica	7,5	1,0	1,9	NR		
	Wysypka	4,4	1,0	9,4	2,3		
	Zapalenie jamy ustnej	3,5	0,3	4,4	NR		
Wymioty	0,9	0,3	0,0	NR			
<b>Wartości użyteczności</b>							
<b>Kolejne linie leczenia</b>							

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Zużycie zasobów i koszty</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe – Polska”.

Model zawiera arkusze podzielone na 7 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem niebieskim):
  - „Cover” – arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu;
  - „Instructions” – arkusz zawierający informacje na temat kodowania kolorów komórek tj. informacje odnośnie, które komórki są modyfikowalne;
  - „Background” – arkusz zawierający opis struktury modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem pomarańczowym):
  - „Settings” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu tj. analizowana populacja, waluta, horyzont czasowy, stopy dyskontowania, analizowane technologie opcjonalne, źródła danych z zakresu skuteczności porównywanych interwencji, analizowane kategorie kosztów;
  - „Clinical inputs” – arkusz, w którym definiowane są dane kliniczne tj. modele parametryczne dopasowane do poszczególnych analizowanych krzywych Kaplana-Meiera tj. OS oraz PFS, podsumowane są wartości HR uzyskane dla porównania analizowanych TKI względem gefitynibu, definiowane są opcje odnośnie czasu leczenia w modelu;
  - „Subsequent Tx”, „Medical Costs\_Drugs”, „Medical Costs\_MRU” – arkusze podsumowujące dane kosztowe uwzględnione w modelu;
  - „Adverse Events” – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu dakomitynibu, gefitynibu, afatynibu oraz erlotynibu;
  - „Utility” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
  - „Dane kosztowe - Polska” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce;
  - „DGL” – podsumowanie danych z aktualnych komunikatów DGL;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem granatowym):
  - „Base case Results” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki analizy podstawowej;

- „DSA” – arkusz z wykresem tornado, podsumowujący wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości;
- „SA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
- „PSA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
- arkusz obliczeniowy (oznaczony kolorem czarnym):
  - „Model Engine” – główne obliczenia dla wszystkich analizowanych interwencji;
- oznaczone kolorem żółtym arkusze zawierające dane niezbędne do wygenerowania parametrycznych modeli przeżycia tj. krzywe Kapłana-Meiera dla PFS, OS i TTD z badania ARCHER 1050, parametry niezbędne do wygenerowania modeli parametrycznych, podsumowane wyniki z NMA – dane odnośnie HR uzyskanego dla porównania analizowanych interwencji względem gefitynibu;
- arkusz „Parameters” – podsumowanie wszystkich parametrów uwzględnionych w modelu wraz z zaznaczeniem, które z parametrów uwzględniono w ramach PSA;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem szarym):
  - „Life tabel” – arkusz z tablicami przeżycia dla populacji Polski;
  - „Scenario”, „Reset ranges” – arkusze z wartościami domyślnymi dla scenariusza podstawowego. Uruchomienie przycisków „Reset This Sheet” umieszczonych na poszczególnych arkuszach z danymi wprowadzającymi, umożliwia przywrócenie ustawień zdefiniowanych w ramach analizy podstawowej.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: „SA”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce I8 w arkuszu „PSA”, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 1000). Czas takiej analizy to kilka minut. W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

W celu wygenerowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości, przygotowano własne makro umożliwiające przeprowadzenie analizy wrażliwości. Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami *SA Gefitynib* oraz *SA Afatynib i Erlotynib*) umieszczono w arkuszu „SA”. Czas takiej analizy to kilka minut.





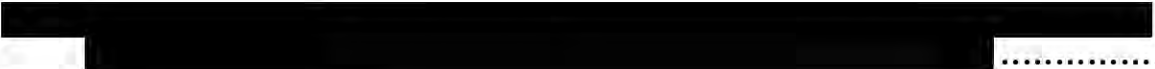
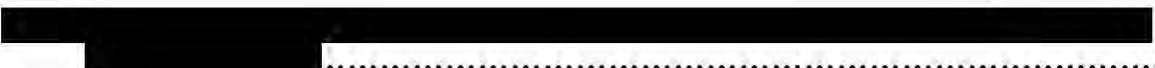











# Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu. ....	16
[Redacted] .....	20
[Redacted] .....	21
[Redacted] .....	24
[Redacted] .....	25
[Redacted] .....	27
[Redacted] .....	28
[Redacted] .....	32
[Redacted] .....	33
[Redacted] .....	74
[Redacted] .....	74
[Redacted] .....	75
[Redacted] .....	75
[Redacted] .....	82
[Redacted] .....	83
[Redacted] .....	83
[Redacted] .....	84
[Redacted] .....	90

[REDACTED]	91
[REDACTED]	91
[REDACTED]	92
Rys. 22. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności. ....	99
Rys. 23. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. ....	107

## Spis tabel

Tab. 1. Lista wartości $IC_{50}$ dla TKI EGFR wobec poszczególnych mutacji [Ou 2015]. .....	11
Tab. 2. Ceny preparatu Vizimpro® .....	12
.....	21
.....	22
.....	26
.....	26
.....	29
.....	29
Tab. 9. Wyniki NMA uwzględnione w modelu. ....	34
Tab. 10. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii leczenia. ....	35
Tab. 11. Czas trwania leczenia schematami stosowanymi w ramach kolejnych linii leczenia/cykl. ....	36
Tab. 12. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu. ....	37
Tab. 13. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu.....	38
.....	41
.....	42
Tab. 16. Koszt technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie.....	43
.....	43
.....	45
.....	49
.....	49
.....	51
.....	52
Tab. 23. Koszty podania.....	53
.....	55
Tab. 25. Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby. ....	55
.....	56
.....	57
Tab. 28. Koszt hospitalizacji w ramach opieki terminalnej.....	58

Tab. 29. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	60
 .....	62
 .....	62
Tab. 32. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	63
Tab. 33. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów. ....	65
 .....	68
 .....	71
 .....	71
 .....	72
 .....	73
 .....	76
 .....	79
 .....	79
 .....	80
 .....	81
 .....	84
 .....	87
 .....	87
 .....	88
 .....	89
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 14.08.2019.....	98
Tab. 50. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności. ....	99
Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności. ....	100
Tab. 52. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach. ....	103

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 13.08.2019.....	105
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 13.08.2019. ....	106
Tab. 55. Omówienie wyników zidentyfikowanej analizy ekonomicznej. ....	107
Tab. 56. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej. ....	109



## Bibliografia

- AEK Vizimpro** Dakomitynib (Vizimpro®) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016
- APD Vizimpro** Dakomitynib (Vizimpro®) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2019.
- AWA alektynib** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alelectensa (aletynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)” – III linia, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5656-148-2018-zlc>, dostęp online: 2018.11.26.
- AWA kryzotynib ALK 2017** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna 2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5185-150-2017-zlc>, dostęp online: 2019.03.12.
- AWA kryzotynib ROS1 2017** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna 2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4987-063-2017-zlc>, dostęp online: 2019.03.12.
- Batson 2017** Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk VC, Reguart N. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *OncoTargets and therapy* 2017; 10: 2473-82.
- CADTH 2019** <https://www.cadth.ca/dacomitinib-non-small-cell-lung-cancer-details>, dostęp online: 2019.04.03
- Chabowski 2017** Chabowski M, Polański J, Mazur G, et al. Sociodemographic and clinical determinants of quality of life of patients with non-small cell lung cancer. *Adv Exp Med Biol*. Epub ahead of print 2 June 2017.
- ChPL Carbomedac** Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5770>, dostęp online: 2019.04.03.
- ChPL Cisplatinum Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23986>, dostęp online: 2019.08.13.
- ChPL Cisplatin-Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum-Ebewe®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19540>, dostęp online: 2019.08.13.
- ChPL Docetaxel-Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22605>, dostęp online: 2019.08.13.
- ChPL Etoposid Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid Ebewe®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24786>, dostęp online: 2019.08.13.

<b>ChPL Gemcitabinum Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®, <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27850">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27850</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Giotrif</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Iressa</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Navelbine</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine®, <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4649">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4649</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Paclitaxel-Ebewe</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe®, <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17364">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17364</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Pemetrexed Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetrexed Accord®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Tagrisso</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Tarceva</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>ChPL Vizimpro</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vizimpro®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp online: 2019.08.13.
<b>Corral 2019</b>	Corral J, Mok TS, Nakagawa K, Rosell R, Lee KH, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Devgan G, Tan W, Quinn S, Wang T, Wu YL. Effects of dose modifications on the safety and efficacy of dacomitinib for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol.</i> 2019 Jul 17.
<b>GUS 2017</b>	Tablice trwania życia w 2017 roku: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html</a> , dostęp online: 2019.03.27.
<b>Holleman 2019</b>	Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJM, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Onco Targets Ther.</i> 2019; 12: 1413-1421.
<b>JGP</b>	<a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=MqwzxHsJqlg%3d">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=MqwzxHsJqlg%3d</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>Latimer 2011</b>	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.
<b>Labbe 2017</b>	Labbe C, Leung Y, Silva Lemes JG, et al. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2017;18(4):388-395.e384
<b>Lewandowski 2003</b>	Lewandowski T. Rak płuca. <i>Nowa Medycyna</i> 3/2003, <a href="http://www.czytelniamedyczna.pl/1511,rak-pluca.html">http://www.czytelniamedyczna.pl/1511,rak-pluca.html</a> , dostęp online: 2019.04.02.
<b>Mok 2017</b>	Mok TS, et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2017. 376(7): p. 629-640.

<b>Mok 2018</b>	Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Aug 1;36(22):2244-2250.
<b>Mok 2018a</b>	Mok T, Nakagawa K, Rosell R, Lee K, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Devgan G, Sbar E, Quinn S, Wang T, Wu Y. Effects of Dose Modifications on the Safety and Efficacy of Dacomitinib for Egfr Mutation-Positive Nscl. <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2018 13(10): S454.
<b>NICE 2019</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10350">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10350</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. Dostęp online: 30.08.2019, <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a>
<b>[REDAKOWANE]</b>	<b>[REDAKOWANE]</b>
<b>Ou 2015</b>	Ou SH, Soo RA. Dacomitinib in lung cancer: a "lost generation" EGFR tyrosine-kinase inhibitor from a bygone era? <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2015 Oct 15;9:5641-53.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Sacco 2010</b>	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 Jan 28;5(1):e8933.
<b>Sequist 2017</b>	Sequist LV., et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation-positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7, in European Society for Medical Oncology (ESMO). 2017: Madrid, Spain.
<b>SMC 2019</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dacomitinib-vizimpro-full-smc2184/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dacomitinib-vizimpro-full-smc2184/</a> , dostęp online: 2019.04.03.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Wu 2017</b>	Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Send to Lancet Oncol.</i> 2017 Nov;18(11):1454-1466.