



IGNORANTIA NOCET

Rozlytrek[®] (entrektynib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 25.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

25 marca 2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.3.2021.ALW.6 z dnia 12 marca 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 25 września 2020 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
7.2.1. Modelowanie krzywej PFS	25
7.2.2. Modelowanie krzywej OS	27
7.2.3. Modelowanie krzywej TTOT	28
7.3. Jakość życia w modelu podzielonego przeżycia.....	30
7.4. Horyzont czasowy w modelu	31
7.5. Dyskontowanie.....	34
8. Analiza kosztów.....	35

8.1. Koszt leków.....	36
8.1.1. Dawkowanie leków.....	36
8.1.2. Ceny leków	37
8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	39
8.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	39
8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	40
8.5. Koszty po progresji choroby	42
8.6. Całkowity koszt różniący	43
9. Założenia i dane wejściowe	45
10. Wyniki analizy	52
10.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	52
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	53
10.3. Analiza CUR	56
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	58
11.1. Analiza wartości skrajnych	58
11.2. Analiza scenariuszy	67
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	93
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	93
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	94
13. Walidacja modelu	96
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	96

13.2. Walidacja konwergencji.....	99
13.3. Walidacja zewnętrzna	100
14. Ograniczenia i założenia	101
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	103
16. Dyskusja	105
17. Załączniki	107
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	107
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	107
17.1.2. Strategia wyszukiwania	107
17.1.3. Selekcja badań.....	108
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	110
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	110
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	114
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	114
17.2.2. Strategia wyszukiwania	115
17.2.3. Selekcja badań.....	116
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	118
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	118
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	119

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	120
18. Spis tabel	123
19. Spis rysunków	127
20. Bibliografia.....	128

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BICR	ang. <i>blinded independent central review</i> – ocena zaślepionej, niezależnej komisji
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	cisplatyna
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
dL	decylitr
DOC	docetaksel
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	Elektrokardiografia
ENT	entrektytib
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analogue Scale</i> - europejski kwestionariusz do oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GPT	aminotransferaza alaninowa

Skrót	Rozwinięcie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HGFR	ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor</i> – receptor czynnika wzrostu hepatocytów
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia
IA	ang. <i>investigator assessment</i> – ocena badacza
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
KM	Kaplana-Meiera
KRYZ	kryzotynib
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie oparte na dostosowaniu porównywanych grup
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NBP	Narodowy Bank Polski
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NTRK	ang. <i>neurotrophic tyrosine kinase receptor</i> – receptor kinazy tyrozynowej dla neurotrofin
OIRR	ang. <i>intracranial overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD-1	ang. <i>programmed death receptor 1</i> – receptor programowanej śmierci 1
PEM	pemetreksed
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe

Skrót	Rozwinięcie
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
RON RTK	ang. <i>recepteur d'Origine nantais receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi
ROS1	ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTK	ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TK	tomografia komputerowa
TRKA	ang. <i>tyrosine receptor kinase A</i> – receptor kinazy tyrozynowej A
TRKB	ang. <i>tyrosine receptor kinase B</i> – receptor kinazy tyrozynowej B
TRKC	ang. <i>tyrosine receptor kinase C</i> – receptor kinazy tyrozynowej C
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
TTOT	ang. <i>time to off treatment</i> – czas do zakończenia leczenia
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce entrektytibu (Rozlytrek®) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.

W Polsce jedyną dedykowaną i refundowaną opcją terapeutyczną dla chorych z NDRP z rearanzacją ROS1 jest obecnie kryzotylib, dla którego brakuje skutecznej alternatywy. Dodatkowo wśród chorych istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza w zakresie dostępu do terapii wykazujących aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Blisko u 40% chorych stwierdza się przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie rozpoznania nowotworu, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i znacznym obniżeniem jakości życia. Podczas gdy kryzotylib wykazuje nieoptymalną penetrację do OUN, entrektytib wykazuje stabilny stosunek stężenia w przypadku bariery krew-mózg. Dzięki temu poziom odpowiedzi na leczenie entrektytibem u chorych z przerzutami do OUN jest zbliżony do odpowiedzi chorych bez takich przerzutów, czego nie zaobserwowano wśród chorych leczonych kryzotylibem. Stosowanie entrektytibu ma na celu również wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie entrektytib porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. kryzotylibem.

Do oceny opłacalności stosowania entrektytibu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są

lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA-372-001*, *PROFILE 1001*, tzn. wykonano porównanie wyników badań jednoramiennych po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu podzielonego przeżycia uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty po progresji. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ENT vs KRYZ

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie entrektytynu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie entrektytynu zamiast kryzotylibu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Rozlytrek®, wagę problemu zdrowotnego, niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną chorych oraz wyniki analizy opłacalności, finansowanie entrektytynu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie entrektytynu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce entrektytibu (Rozlytrek®) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.

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

Populacja:

- chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1 od 18 r.ż.

Interwencja:

- entrektytib (ENT).

Komparator:

- kryzotynib (KRYZ).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla entrektytibu względem kryzotyntibu stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model podzielonego przeżycia zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 30-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie ENT vs KRYZ

[Redacted text block]

W ramach niniejszej analizy wykazano, że w przypadku chorych leczonych entrektytibem mediana OS nie została jeszcze osiągnięta ze względu na małą liczbę zgonów. Fakt ten może stanowić o skuteczności analizowanej interwencji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotylib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej względem chorych włączonych do zbiorczej analizy badań ALKA 372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla entrektytibu świadczą o dłuższej medianie PFS

w grupie ENT w porównaniu z grupą KRYZ (19,0 vs 8,82 mies.). **Wartość parametru HR wynosząca 0,44 (95% CI: 0,27; 0,74) dowodzi o niższym ryzyku progresji choroby lub zgonu w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Wynik na korzyść ENT był istotny statystycznie.** Mediana czasu do zakończenia leczenia w grupie ENT była dłuższa w porównaniu z grupą KRYZ (14,6 vs 8,8 mies.). W populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca parametr TTD jest skorelowany z punktem końcowym PFS. W związku z powyższym dłuższa mediana TTD świadczy o wyższej skuteczności entrekty nibu względem kryzoty nibu.

Zbiorcza analiza badań jednoramiennych

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego, 9-miesięcznego, 12-miesięcznego i [REDACTED] przeżycia wśród chorych leczonych ENT było wysokie i wynosiło odpowiednio 91%, 86%, 81% i [REDACTED]

W przypadku **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)**, w tym **odpowiedzi mierzonej w obrębie czaszki (OIRR) odnotowano wynik istotny klinicznie**, tj. częstość odpowiedzi wyniosła $\geq 50\%$. W związku z powyższym u większości chorych leczonych ENT stwierdzono klinicznie istotną odpowiedź na leczenie w obrębie zmian docelowych, w tym wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania. Częstość występowania ORR w populacji ogólnej, podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz bez przerzutów do OUN na początku badania była zbliżona i mieściła się w zakresie od ok. 62% do 70%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi dla chorych ogółem wyniosła 15,7 mies.

Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej, 9-miesięcznej, 12 miesięcznej i [REDACTED] odpowiedzi na leczenie wyniosło kolejno 83%, 75%, 63% i [REDACTED] w populacji ogólnej.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie ENT vs KRYZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zbiorcza analiza badań jednoramiennych

Wszystkie zgony odnotowane łącznie podczas trzech badań – ALKA-372 001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla wnioskowanej populacji oceniono jako niezwiązane z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 11% chorych poddanych terapii ENT. Natomiast **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** raportowano u 93,3% chorych – w większości były to **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. i 4. stopniu** nasilenia wystąpiły odpowiednio u 30,6% i 3,7% chorych. Wśród 33,6% chorych wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skutkowało redukcją dawki, natomiast u 5,2% oraz u 27,6% chorych odpowiednio zakończeniem (ang. *discontinuation*) i przerwaniem (ang. *interruption*) leczenia.

Ogółem **zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia** odnotowano u wszystkich chorych, a zdarzenia prowadzące do zakończenia leczenia, przerwania leczenia i redukcji dawki wystąpiły kolejno u 9,0%, 44,8% i 34,3% chorych.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy*

o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania entrektyribu względem kryzotyribu w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model podzielonego przeżycia otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1 565 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 1 565 cyklom, co przekłada się na 30-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 365.

W modelu uwzględniono trzy stany:

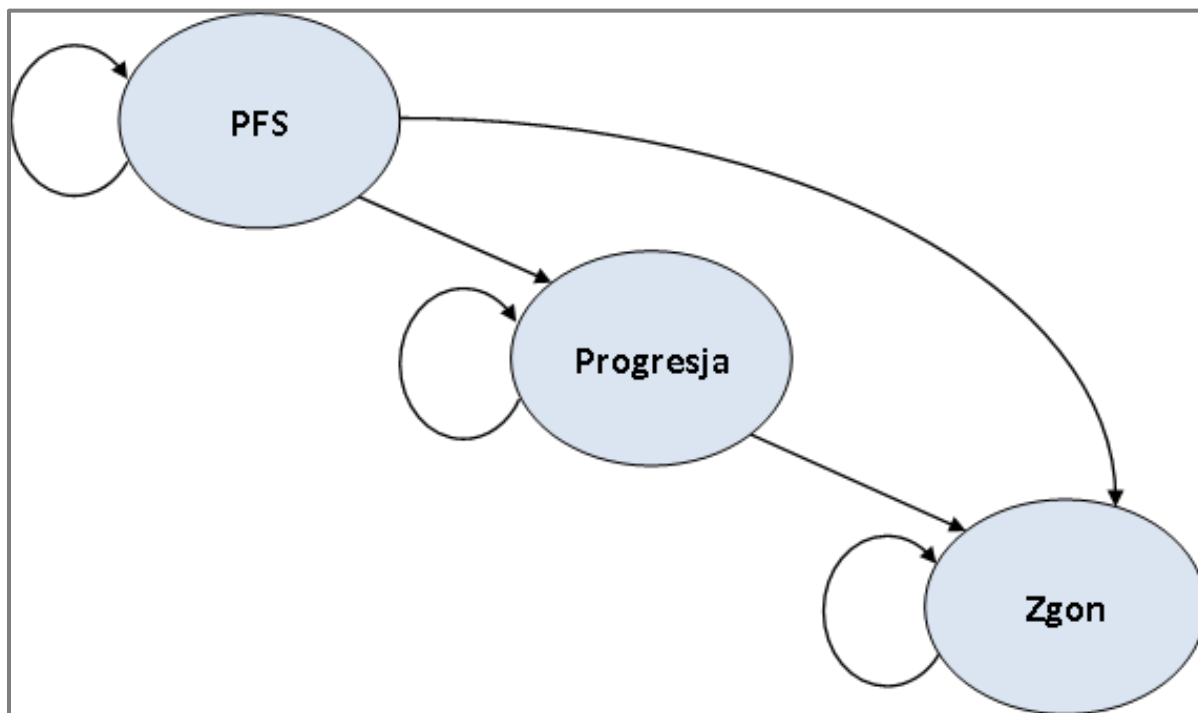
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

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

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PROG ze stanu PFS. W stanie PROG chory otrzymuje leczenie w postaci chemioterapii i pozostaje w tym stanie do śmierci (stan ZGON).

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

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.2.1. Modelowanie krzywej PFS

[Redacted content]

Tabela 1.

[Redacted content]

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

Ekstrapolację poza okres obserwacji klinicznej przeprowadzono poprzez dopasowanie rozkładu parametrycznego do danych obserwowanego czasu do wystąpienia zdarzenia z badania na grupę terapeutyczną. W celu ekstrapolacji danych użyto kilku funkcji parametrycznych: wykładniczej, Weibulla, log-logistycznej, log-normalnej, Gamma i Gompertza.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych. Rozkłady parametryczne oceniano pod kątem ich zgodności z danymi przy użyciu kryteriów Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criteria (BIC), graficznej oceny każdej funkcji parametrycznej. Niskie wartości AIC i BIC wskazują na lepszą matematyczną ocenę dopasowania funkcji parametrycznej do rzeczywistych danych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zgodności AIC i BIC dla funkcji używanych do modelowania PFS. Im niższe wartości AIC lub BIC, tym lepsze dopasowanie modelu. Można zauważyć, że w oparciu o statystyki AIC i BIC, najlepsze ogólne dopasowanie można by uzyskać za pomocą funkcji wykładniczej, co ostatecznie zostało przyjęte w analizie podstawowej modelu. W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe rozkłady, a także modelowanie przy uwzględnieniu krzywych KM z modelowanym ogonem krzywą parametryczną.

Tabela 2.
Wielkości AIC, BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych PFS

7.2.2. Modelowanie krzywej OS

[Redacted content]

7.2.3. Modelowanie krzywej TTOT

[Redacted text block]

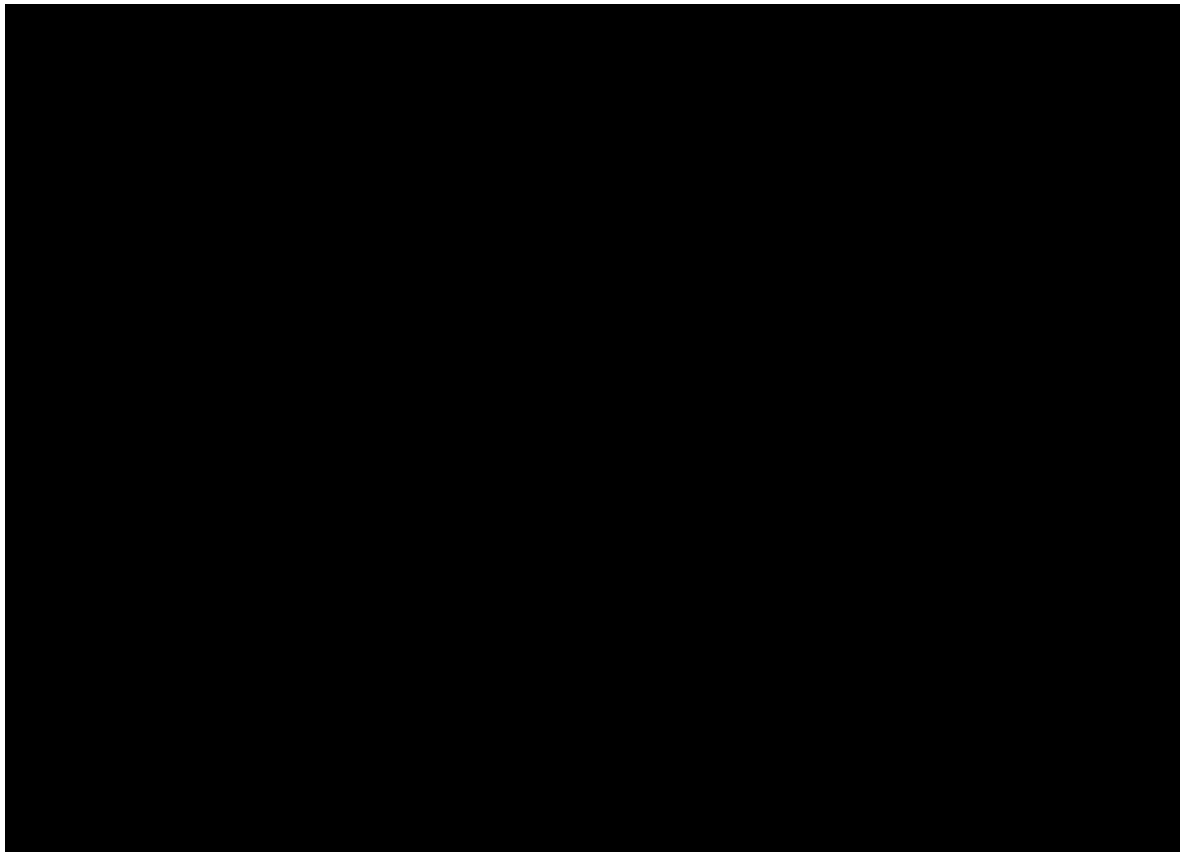
Tabela 5.
Wielkości AIC, BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych TTOT

[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]

Rysunek 2.



7.3. Jakość życia w modelu podzielonego przeżycia

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

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność,

samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań: *STARTRK-2* oraz *PROFILE 1007*. Przyjęcie w ramach analizy podstawowej użyteczności z badania *STARTRK-2* wynika z faktu, iż było to jedyne badanie entrektynibu, w którym oceniano jakość życia chorych. W żadnym z badań dotyczących entrektynibu nie oceniano jakości życia chorych po progresji, w związku z czym do określenia użyteczności chorych w tym stanie wykorzystano dane ze zbliżonego badania dla kryzotybinu – *PROFILE 1007*, wskazaniu NDRP z fuzją genu ALK. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w publikacjach: *Labbe 2016* oraz *Sivignon 2020*. Uwzględnienie publikacji *Labbe 2016* uzasadnione jest faktem, iż przedstawiono w niej wyniki jakości życia chorych z mutacją w genie ALK, tj. analogicznie jak w przypadku użyteczności po progresji choroby z wariantu podstawowego niniejszej analizy. Z kolei jakości życia z publikacji *Sivignon 2020* zostały uwzględnione ze względu na aktualność wyników (najnowsza publikacja odnaleziona w ramach przeglądu do oceny jakości życia) oraz zgodność ze stanami z niniejszej analizy, tj. przeżycie wolne od progresji oraz progresja choroby. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 18.).

7.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 30-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1565 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 1565 cyklom, co przekłada się na 30-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie 30-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

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

Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywe dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane w analizie interwencje.

Fakt zbiegania się krzywych w czasie znajduje swoje odzwierciedlenie w przeprowadzonym modelowaniu wnioskodawcy, a więc i w wynikach analizy.

Rysunek 3.



Fakt zbiegania się krzywych nie świadczy jednak o zanikającym efekcie zdrowotnym. Jeśli np. jednakowe prawdopodobieństwo zgonu (np. 10% na cykl) przyłożymy do 30% chorych, którzy dożywają danego okresu i kontynuują terapię z wykorzystaniem technologii A oraz do 10% chorych, którzy dożywają tego samego okresu i kontynuują terapię z wykorzystaniem technologii B, to krzywe będą się zbiegały pomimo tego samego prawdopodobieństwa zgonu (na technologii A do stanu zgon przejdzie $10\% \cdot 30\% = 3\%$ chorych, na technologii B $10\% \cdot 10\% = 1\%$ chorych, nie świadczy to jednak o zanikającej przewadze technologii A).

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywočním) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywočním, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości

innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty po progresji choroby.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz koszt testowania ROS1-dodatniego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 6.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 6.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt testowania ROS1-dodatniego	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Sprawozdania NFZ za IV kwartał 2019 r.* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, chemioterapia, programy lekowe przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna (a) i (b), Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia*].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

ENTREKTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rozlytrek®* określono, że w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, entrektytib podawany jest doustnie w dawce wynoszącej 600,00 mg raz na dobę. W analizie podstawowej przyjęto dobową dawkę entrektytibu wynoszącą 600,00 mg, w analizie wrażliwości testowano wielkość dobowej dawki na [REDACTED]. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 18.).

KRYZOTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* określono, że w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, kryzotynib podawany jest w dawce wynoszącej 250,00 mg dwa razy na dobę. W analizie podstawowej przyjęto dobową dawkę kryzotynibu wynoszącą 500,00 mg, w analizie wrażliwości testowano wielkość dobowej dawki na [REDACTED]. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 18.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 7.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
Entrektytib	600,00	4 200,00
Kryzotylib	500,00	3 500,00

8.1.2. Ceny leków

ENTREKTYNIB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. W związku z powyższym przyjęto, że lek Rozlytrek® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

[Redacted content]

Tabela 8.

[Redacted content]

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

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

Kryzotynib jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W wariantcie bez RSS w analizie uwzględniono ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych*. Natomiast w wariantcie z RSS ceny oszacowane na podstawie danych refundacyjnych ze sprawozdań NFZ, tj. kosztem płatnika wynoszącym 0,75 PLN za 1 mg substancji [*Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r.*], a następnie wyznaczono wstecznie wynikające z tego kosztu ceny hurtowe, urzędowe i zbytu netto.

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania / koszt świadczeniodawcy
Kryzotynib z RSS	Xalkori® - kaps. twarde 200 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	9 059,76
Kryzotynib bez RSS	Xalkori® - kaps. twarde 200 mg	22 645,46	24 457,10	25 679,96	20 543,97
Kryzotynib z RSS	Xalkori® - kaps. twarde 250 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	11 324,70
Kryzotynib bez RSS	Xalkori® - kaps. twarde 250 mg	22 645,46	24 457,10	25 679,96	25 679,96

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w miesięcznym² okresie. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

² Miesiąc = 30,4375

Tabela 10.

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

8.2. Koszty przepisania i podania leków

W niniejszej analizie przyjęto, iż rozliczenie kosztów przepisania i podania leków zależec będzie od postaci w jakiej występują. Zarówno entrektytib jak i kryzotynib występują w formie kapsulek, w związku z czym założono, że koszt podania obu tych substancji wynosic będzie 0,00 PLN. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie kosztu podania leku w ramieniu interwencji oraz komparatora w oparciu o *Zarządzenie programu lekowe* zgodnie ze świadczeniem „*Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*”, którego koszt wynosi 108,16 PLN.

W przypadku leków stosowanych w ramach chemioterapii ze względu na formę w jakiej występują przyjęto, iż koszt ich podania będzie rozliczany w ramach świadczenia „*Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*”, którego koszt wynosi 167,11 PLN na podstawie *Zarządzenia chemioterapia*.

8.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określona została na podstawie *Analizy klinicznej* oraz publikacji *Shaw 2019*. [REDACTED]

przedstawione zdarzenia niepożądane będą rozliczane w ramach świadczenia „*W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*” zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna (a)*. Wynika to z faktu, iż zdarzenia te związane są z koniecznością zaczerpnięcia porady lekarskiej w czasie, której określone zostanie dalsze postępowanie

lecnicze. Szczegóły dotyczące częstości występowania oraz kosztu leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Szczegóły dotyczące wyceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych

8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Ze względu na wysoką zbieżność *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* z *Wnioskowanym programem lekowym* założono, iż koszt monitorowania skuteczności leczenia w stanie przeżycia wolnego od progresji rozliczany będzie w ramach świadczenia „*Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*” na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Szczegóły kosztowe dotyczące wyceny monitorowania skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Szczegóły dotyczące wyceny monitorowania skuteczności leczenia w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Roczny koszt diagnostyki	Koszt diagnostyki na cykl
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00	75,26

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

W celu wyznaczenia kosztu monitorowania skuteczności leczenia w stanie po progresji choroby uwzględniono zestaw badań diagnostycznych wykonywanych w ramach *Wnioskowanego programu lekowego*. Wycenę poszczególnych badań przyjęto zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna (a) i (b)*. Tabela poniżej przedstawia szczegóły wyceny monitorowania skuteczności leczenia w stanie po progresji choroby.

Tabela 14.
Podsumowanie kosztów monitorowania skuteczności leczenia w stanie po progresji choroby

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

8.5. Koszty po progresji choroby

W analizie przyjęto, że chorzy, którzy doświadczyli progresji choroby i zakończyli leczenie kryzotyribem lub entrektyribem będą mogli otrzymywać leczenie w postaci chemioterapii. Zgodnie z wytycznymi *ESMO 2019 [Analiza problemu decyzyjnego]*, u chorych z przerzutowym NDRP w stadium IV z rearanżacją w genie ROS1 zaleca się stosowanie kryzotyribu w monoterapii (III A). W przypadku chorych, którzy otrzymali kryzotyrib jako 1. linię leczenia można zastosować chemioterapię opartą na platynie. Zatem w analizie podstawowej przyjęto, że chorzy po progresji otrzymają chemioterapię opartą na platynie, czyli pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną. Rozkład pomiędzy odsetkami chorych stosującymi poszczególne chemioterapie przyjęto równy, tj. 50% chorych będzie stosowało pemetreksed z cisplatyną i 50% docetaksel z cisplatyną. W analizie wrażliwości testowano również skrajne warianty, w których wszyscy chorzy przyjmują pemetreksed z cisplatyną lub docetaksel z cisplatyną. Dodatkowo przetestowano również warianty z innymi możliwymi chemioterapiami stosowanymi w NDRP, tj. gemcytabina, winorelbina, pemetreksed w monoterapii i docetaksel w monoterapii. W analizie wrażliwości testowano skrajne warianty stosowania przez wszystkich chorych najdroższej i najtańszej spośród wymienionych terapii w przeliczeniu na cykl modelu.

W tabeli poniżej zestawiono koszty terapii po progresji choroby w przeliczeniu na 7-dniowy cykl modelu uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Tabela 15.
Koszty chemioterapii po progresji choroby w przeliczeniu na 7-dniowy cykl modelu uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości (PLN)

9. Założenia i dane wejściowe

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

[Redacted]					

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

scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta³. Parametry te określono w rozdziale 9.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w [REDACTED]

³ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 24.











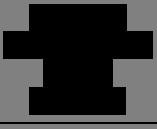


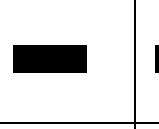
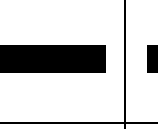
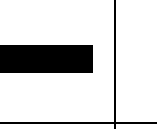

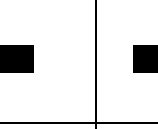
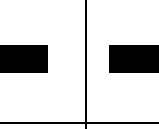
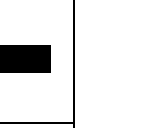

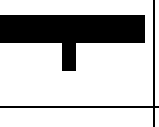

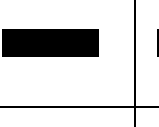
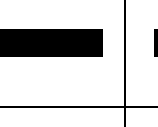
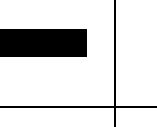

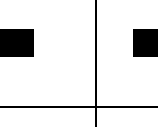
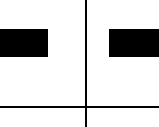
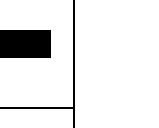


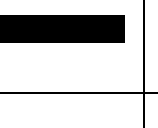
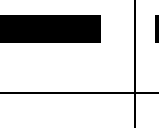
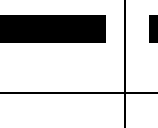
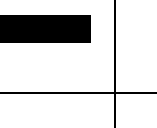

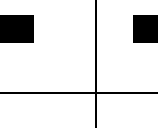
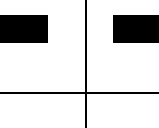
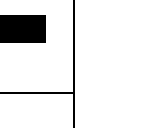






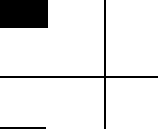
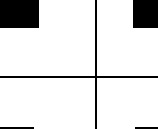
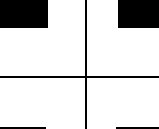
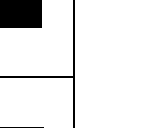
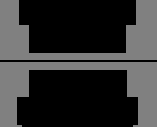




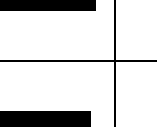
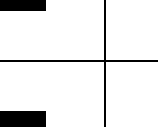
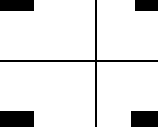
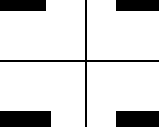
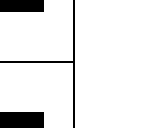







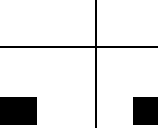
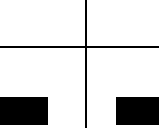
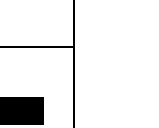
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]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






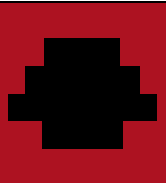

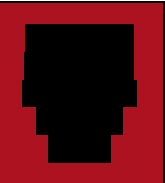









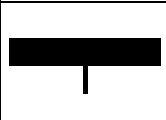


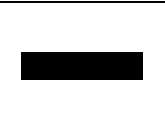
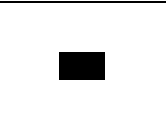


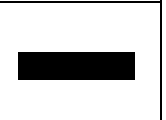

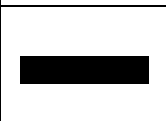



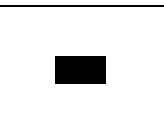






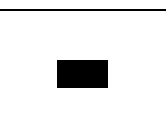





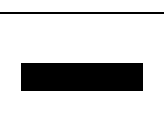
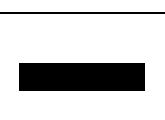
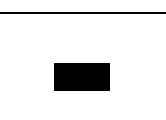
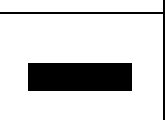


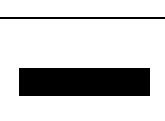

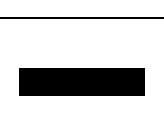



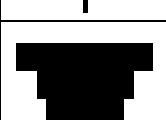
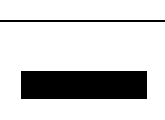
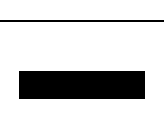
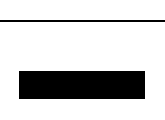
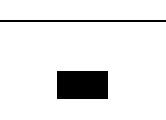


11.2. Analiza scenariuszy

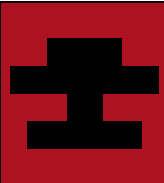





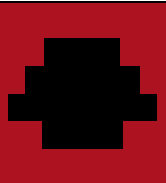












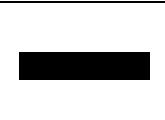

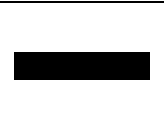
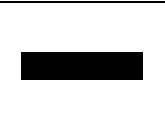
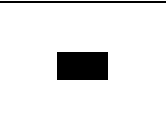




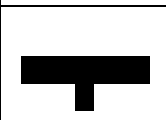
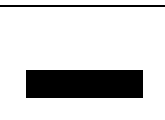


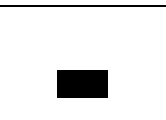

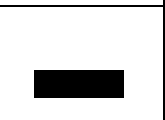
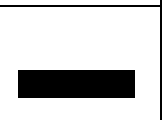

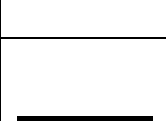
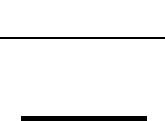

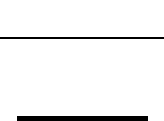











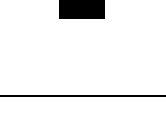
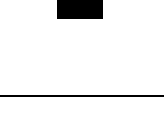








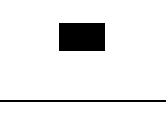



W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.



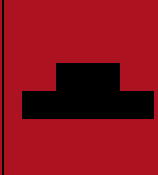
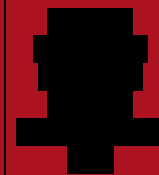
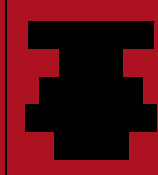
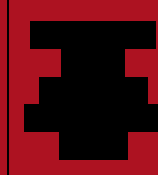
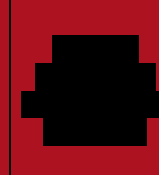
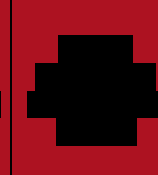
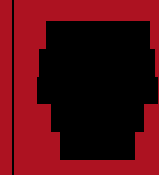
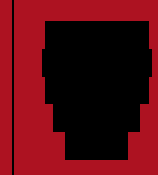
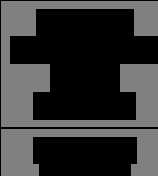
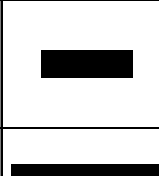
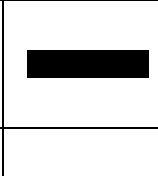
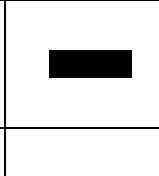
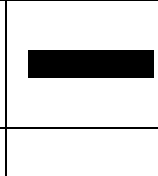
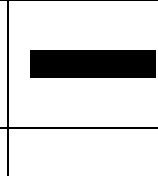
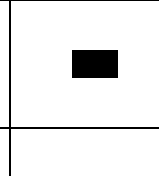
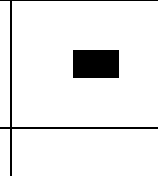
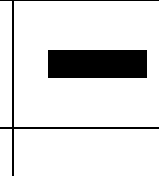
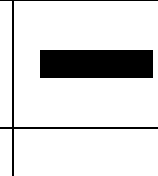
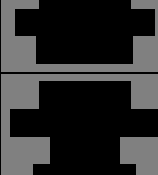
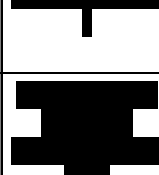
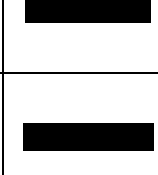
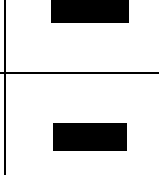


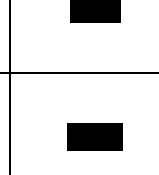
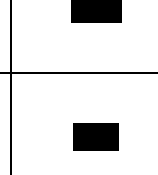


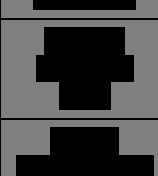
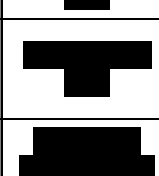
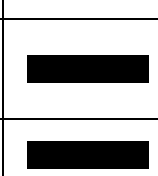
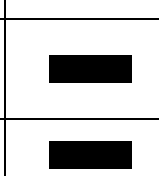
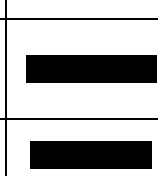
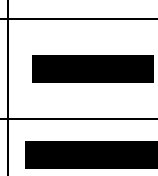
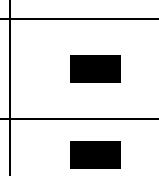
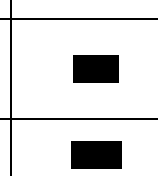
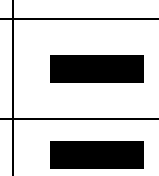
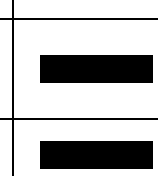
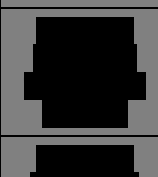
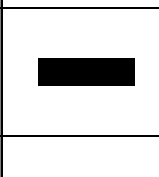
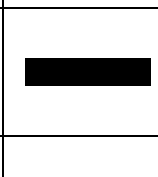
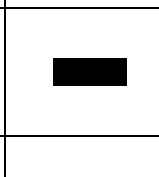
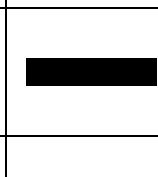
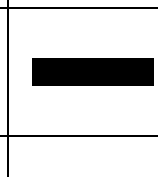
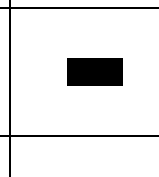
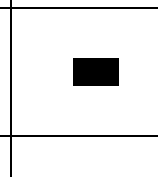
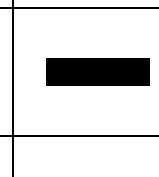
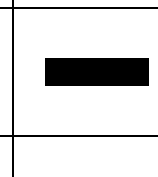
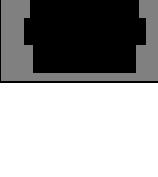
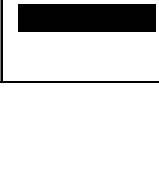
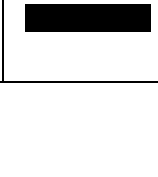
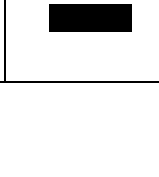


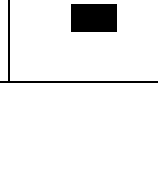
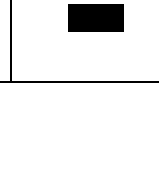
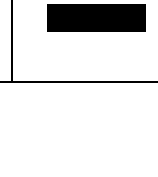
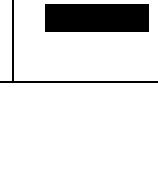
Tabela 29.





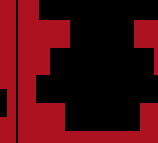
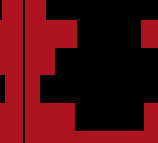





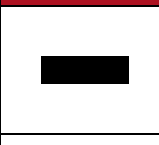

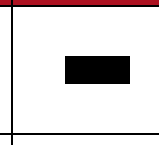
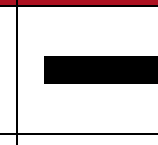
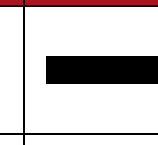
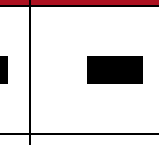
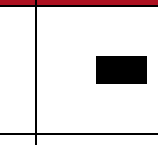
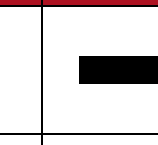
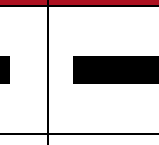
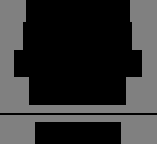
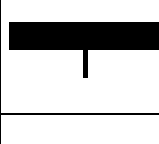

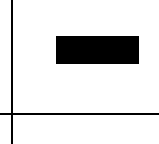
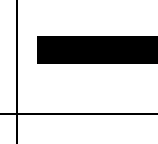
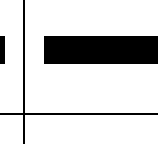
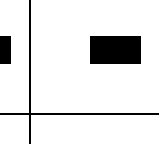
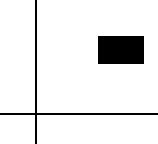
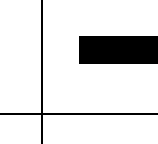
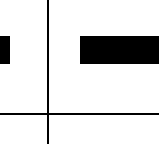
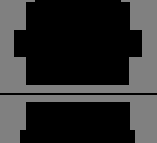

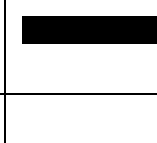
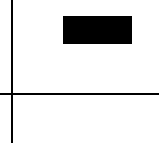
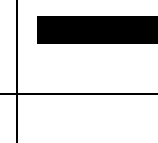
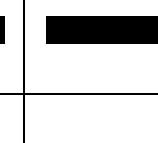
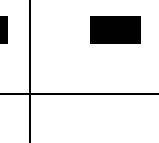
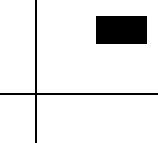
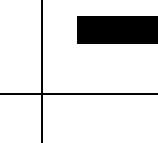
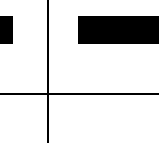
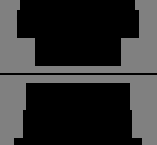
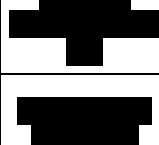

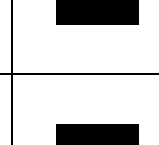
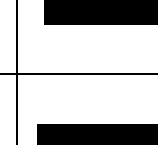

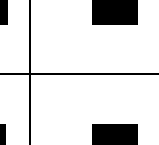
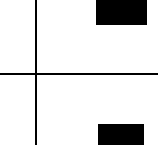
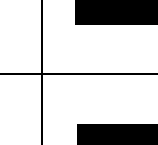
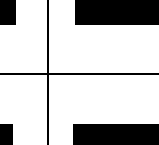
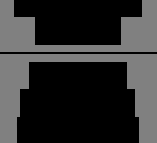


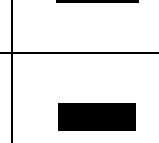
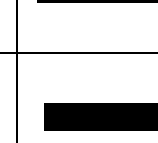
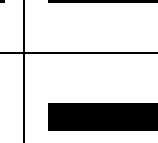
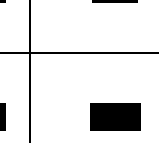
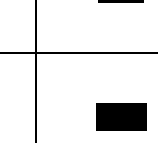

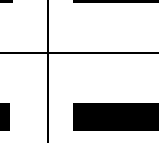
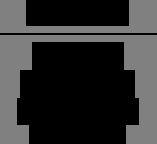
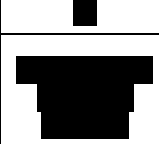
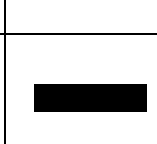
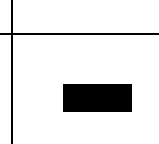
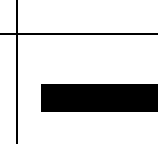
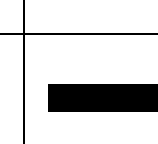
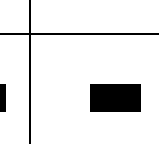
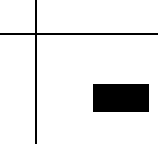
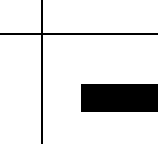
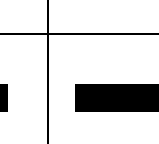
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

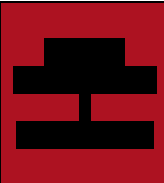

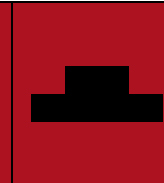

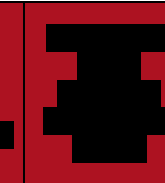
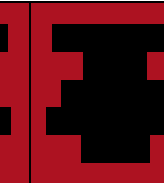

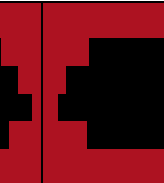
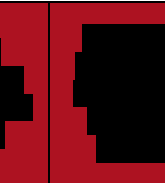
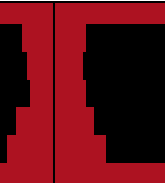




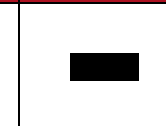
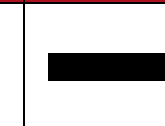
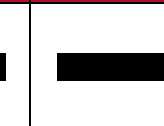
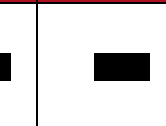
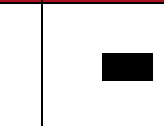
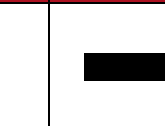
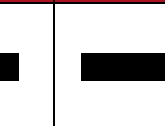

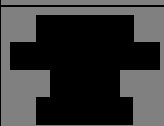
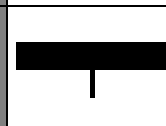
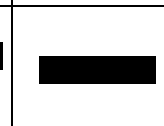
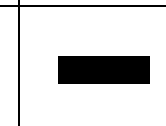
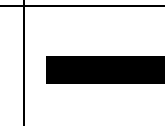
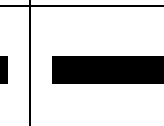
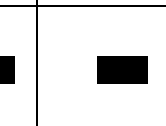
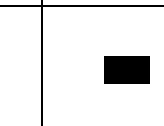
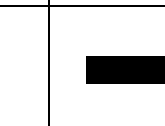
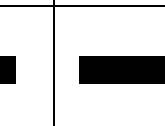


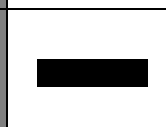
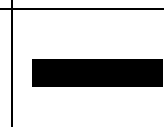
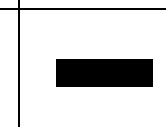
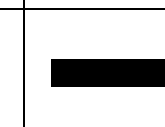
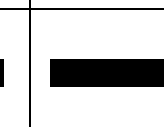
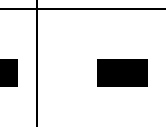
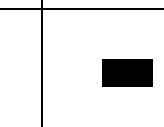
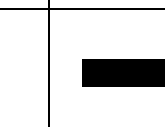
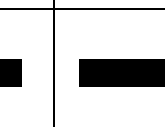


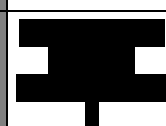


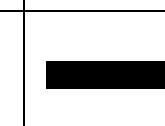
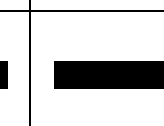
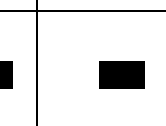
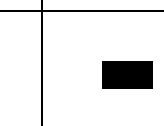
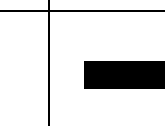
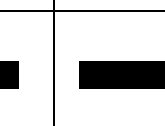


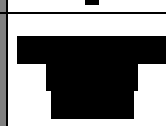
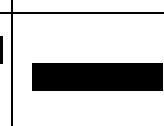
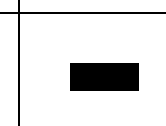
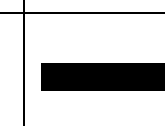
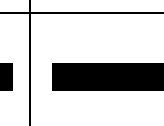
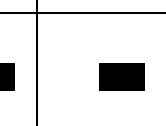
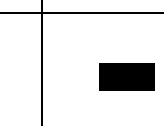
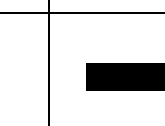
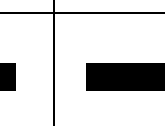

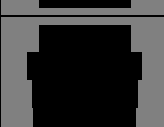


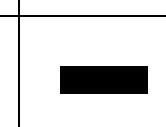
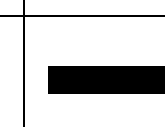
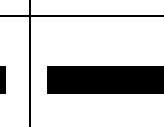
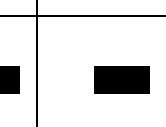
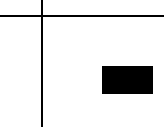
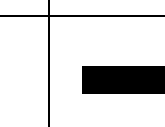
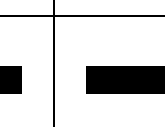


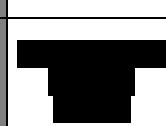
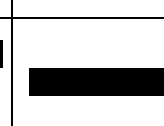
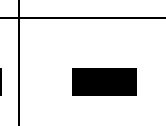
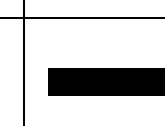
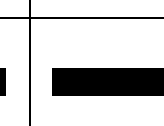
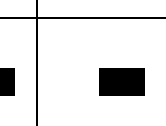
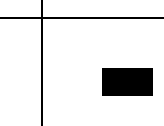
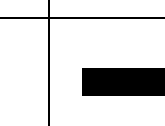
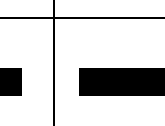

									
									
									
									
									
									
									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Na podstawie analizy wrażliwości/scenariuszy wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[Redacted text block]

I

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Tabela 33.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Wartości przyjmowane przez zmienne dla krzywych parametrycznych i kosztowych modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe. Dla wartości użyteczności w wielowymiarowej analizie wrażliwości wybrano rozkład gamma. Powyższe rozkłady są zgodne z zaleceniami w literaturze (*Briggs 2000*).

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

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

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

Tabela 34.

[Redacted content]

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

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

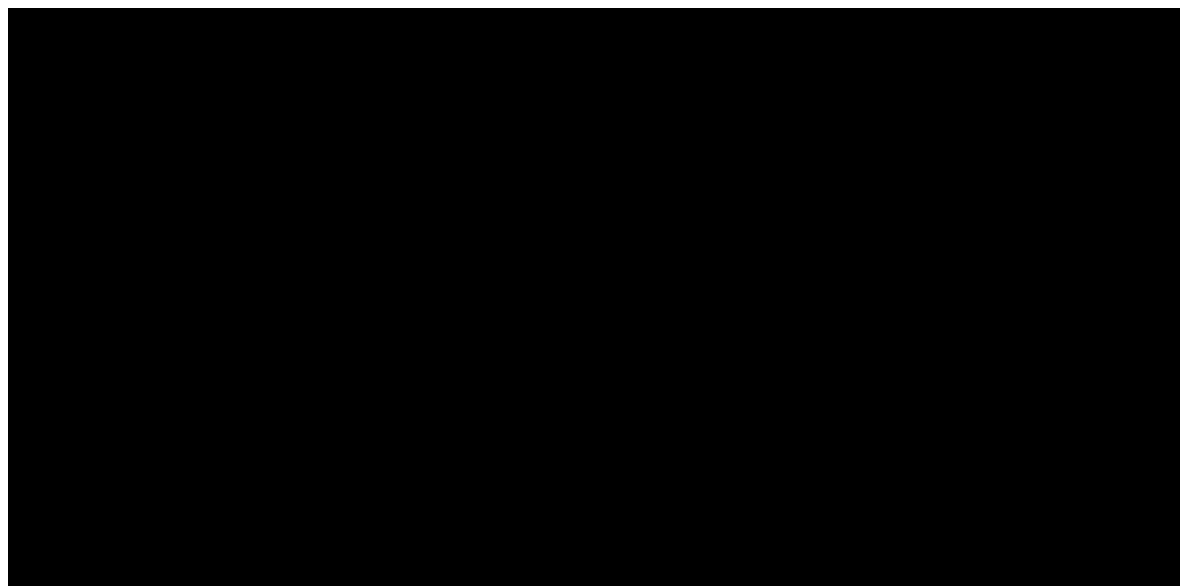
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

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

[Redacted content]

Rysunek 4.

[Redacted content]



Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 155 514 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [REDACTED]

Rysunek 5.



13. Walidacja modelu

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

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

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

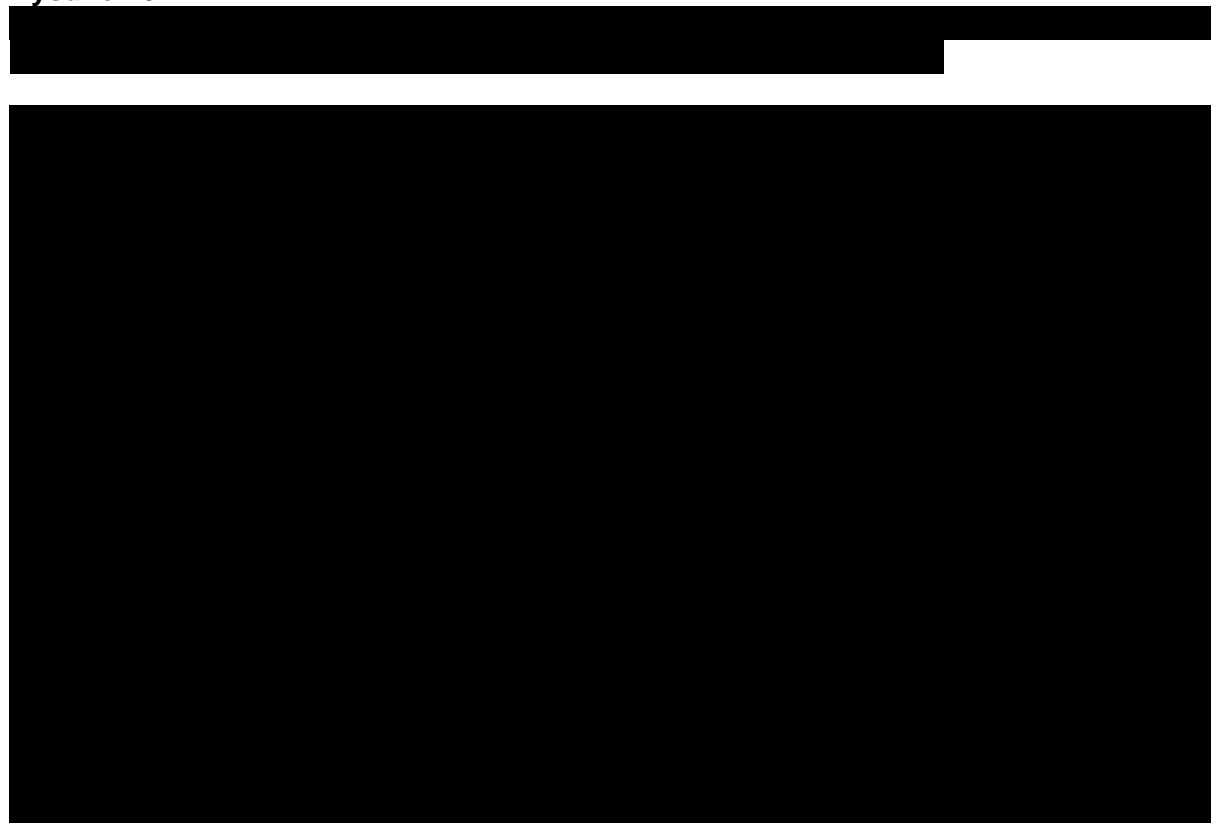
W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- odsetek chorych w stanie PFS + skumulowany odsetek chorych po progresji = odsetek chorych w stanie OS;
- odsetek chorych w stanie OS + odsetek chorych w stanie zgon = 1 ;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

Rysunek 6.



Analizując powyższe wykresy należy uznać, że krzywe parametryczne są dobrze dopasowane do danych KM. Ponadto ekstrapolowana część krzywych parametrycznych wyraźnie oddaje trend z ogona danych KM i nie ma podstaw żeby wnioskować, że jej przebieg jest niewiarygodny. Uwzględnienie krzywej parametrycznej eliminuje ograniczenie związane z

okresową oceną skuteczności leczenia i tym samym pozwala na obliczenie rzeczywistej użyteczności chorych (chorzy w rzeczywistości progresują w sposób ciągły).

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [NICE 2020], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. W publikacji NICE 2020 zawarta została ocena modelu ekonomicznego. Model ten w został oparty na poprzedniej dacie odcięcia danych niż model uwzględniony w niniejszej analizie. Dodatkowe rozbieżności jakie wystąpiły między modelami spowodowane są dostosowaniem niniejszego modelu do warunków polskich. A także faktu, że w przypadku krzywej TTOT w niniejszym modelu przyjęto bardziej konserwatywne założenie w ramieniu kryzotylibu. W ramach analizy NICE 2020 ze względu na brak odnalezienia danych dla krzywej TTOT z badania PROFILE 1001 przyjęto, że chorzy będą stosować kryzotylib aż do momentu progresji choroby, zatem w oparciu o krzywą PFS.

Na podstawie informacji udostępnionych w publikacji NICE 2020 określono, iż w ramieniu kryzotylibu całkowite koszty wyniosły 137 637 GBP (670 484,88 PLN⁴). Z kolei całkowity zysk LY oraz całkowite QALY wyniosły odpowiednio 3,79 oraz 2,63. Leczenie za pomocą kryzotylibu zostało zdominowane przez terapię entrektylibem.

Wyniki analizy NICE 2020 w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności nie są możliwe do porównania z wynikami niniejszego opracowania ze względu na rozbieżność w postaci zaktualizowanych danych klinicznych uwzględnianych w niniejszej analizie, a także dostosowania modelu do warunków polskich w zakresie analizy kosztów.

Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym, ponadto waliduje ona konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia.

⁴ Na podstawie danych NBP dotyczących kursu walutowego funta brytyjskiego z dnia 20.08.2020 r. - <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a162z200820>

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej należy dokonać oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Ze względu na brak odnalezienia długoterminowych badań odstąpiono od wykonywania walidacji zewnętrznej.

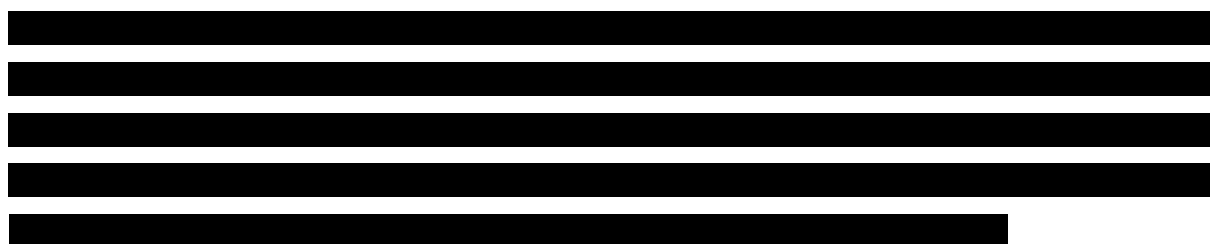
14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie scenariuszy.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie analizy zbiorczej *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA-372-001* związane jest z faktem, że nie są dostępne szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Nie jest to jednak ograniczenie, które rzutuje na wnioski w zakresie opłacalności i precyzję oszacowanych wyników analizy.

Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.

W ramieniu kryzotyribu nie odnaleziono krzywej czasu leczenia z badania *PROFILE 1001*.



W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty po progresji. Do kategorii kosztów nieróżniących zaliczono koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz koszt testowania ROS1-dodatniego.

Założono, iż koszt monitorowania skuteczności leczenia w stanie przeżycia wolnego od progresji będzie taki sam jak w przypadku *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* ze względu na wysoką zbieżność z *Wnioskowanym programem lekowym*.

Koszt monitorowania skuteczności leczenia w stanie po progresji choroby oszacowano na podstawie zestawu badań diagnostycznych wykonywanych w ramach *Wnioskowanego programu lekowego*.

[REDACTED]

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania entrektytibu względem kryzotylibu w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Sprawozdania NFZ za IV kwartał 2019 r.*, *Komunikatu DGL*, *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu entrektytibu zamiast kryzotylibu [REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie entrektytibu zamiast kryzotylibu jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. [REDACTED]

[REDACTED] oraz dłuższego czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych stosujących entrektytib.

Finansowanie entrektytibu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z

priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 36.

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

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

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

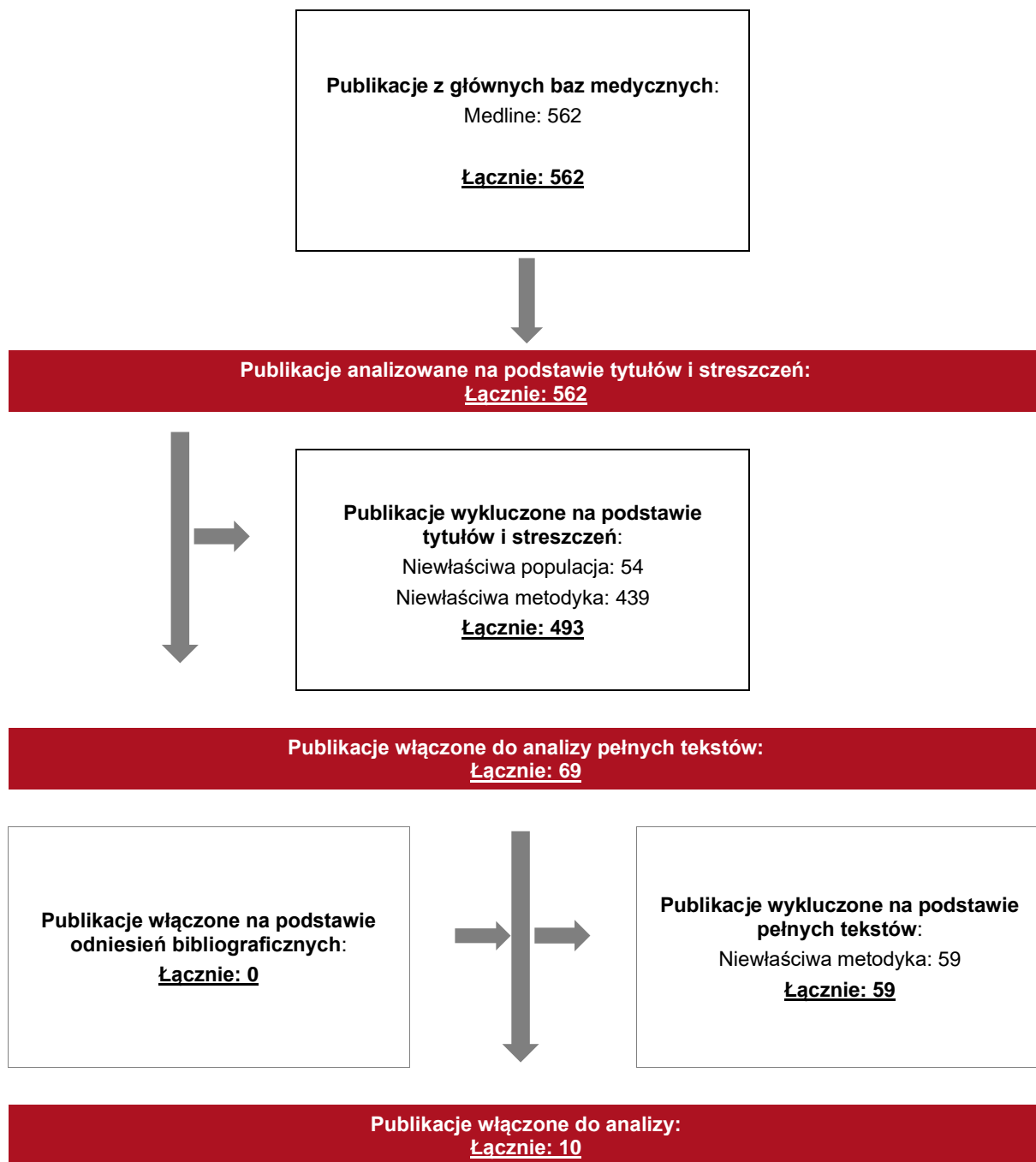
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 7.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 562 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 69 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Marine 2020*, *Sivignon 2020*, *Wood 2019*, *Huang 2018*, *Shen 2018*, *Huang 2016*, *Chouaid 2013*, *Paracha 2018*, *Bertranou 2017* oraz *Labbe 2016*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą populację lub metodykę.

W publikacji *Marine 2020* badano efektywność kosztową atezolizumabu względem docetakselu i niwolumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca jako terapii drugiej linii we Francji. W modelu skonstruowanym na potrzeby oceny opłacalności kosztowej stosowania atezolizumabu uwzględniono trzy stany: przeżycie wolne od progresji, przeżycie po progresji oraz śmierć. Horyzont czasowy analizy wyniósł 10 lat. Jakość życia wykorzystana w modelu wyniosła 0,704 dla chorych bez progresji oraz 0,701 dla chorych po progresji.

Publikacja *Sivignon 2020* jest oceną efektywności kosztowej stosowania alektynibu w porównaniu z leczeniem za pomocą kryzotylibu jako pierwszej linii leczenia ALK-dodatniego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Badanie to zostało przeprowadzone z perspektywy francuskiej. Horyzont czasowy analizy wyniósł 10 lat. W przypadku chorych bez progresji użyteczność wyniosła 0,831. Z kolei w grupie chorych z progresją w 2 oraz 3 linii leczenia użyteczności przyjęły wartości odpowiednio 0,743 oraz 0,586.

W publikacji *Wood 2019* opisane zostało badanie przeprowadzone na 1 030 Europejczykach oraz 427 opiekunach. Badanie miało na celu określenie wpływu zaawansowanego

niedrobnokomórkowego raka płuca na życie chorych oraz ich opiekunów. Poszczególne stadia choroby zostały sklasyfikowane za pomocą skali sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalającej określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową [ECOG]. W ramach skali wyróżnia się pięć grup chorych. Oznaczenia poszczególnych grup przyjmują odpowiednie wartości od 0 do 4. Im wyższa wartość tym cięższe stadium choroby. Użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D przedstawia Tabela 37.

Celem publikacji *Huang 2018* była analiza korzyści oraz ryzyka wynikających z zastosowania pembrolizumabu w grupie chorych z PD-1, zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W analizie wykorzystano wyniki z badania *KN024* przeprowadzonego na grupie 305 chorych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz z badania *KN010*, w ramach którego analizie poddano 1 034 chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Szczegóły dotyczące użyteczności poszczególnych grup chorych prezentuje Tabela 37.

W publikacji *Shen 2018* opisano badanie przeprowadzone w chińskim szpitalu Shanghai Chest Hospital na 232 chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium. Na podstawie kwestionariusza EQ-5D określono, iż użyteczności u chorych w stadium III oraz stadium IV choroby wynoszą odpowiednio 0,886 oraz 0,791.

Publikacja *Huang 2016* stanowi analizę efektywności kosztowej stosowania pembrolizumabu względem docetakselu wśród populacji z badania *KN010*, wykorzystanej również w publikacji *Huang 2018*. W przypadku publikacji *Huang 2016* zastosowano następujące stany choroby: brak progresji choroby, brak progresji choroby bez działań niepożądanych stopnia 3+ oraz progresja choroby.

W publikacji *Chouaid 2013* przedstawiono wyniki badania w ramach którego oceniano jakość życia wśród 263 dorosłych chorych z zaawansowaną postacią niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IIIB oraz stadium IV) z 25 szpitali w Europie, Kanadzie, Australii oraz Turcji.

Tabela 37.
Użyteczności przedstawione w poszczególnych badaniach

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby	Średnia jakość życia	SD / Zmienność jakości życia
Marine 2020	Brak progresji	0,704	0,310
	Progresja	0,701	0,301

Autor badania i rok publikacji		Stan choroby	Średnia jakość życia	SD / Zmienność jakości życia
Sivignon 2020		Brak progresji	0,831	0,828 – 0,935
		Progresja 2 linia	0,743	0,726 – 0,760
		Progresja 3 linia	0,586	0,469 – 0,631
Wood 2019		ECOG 0	0,84	0,2
		ECOG 1	0,74	0,23
		ECOG 2	0,57	0,31
		ECOG 3 lub 4	0,29	0,4
Huang 2018	Badanie KEYNOTE-024	Brak objawów	0,803	0,789 – 0,816
		Toksyczność	0,727	0,700 – 0,755
		Nawrót	0,716	0,690 – 0,742
	Badanie KEYNOTE-010	Brak objawów	0,775	0,679 – 0,740
		Toksyczność	0,710	0,765 – 0,785
		Nawrót	0,688	0,663 – 0,712
Shen 2018		Stadium III	0,886	0,090
		Stadium IV	0,791	0,177
Huang 2016		Brak progresji	0,761	0,751 – 0,771
		Brak progresji bez zdarzeń niepożądanych stopnia 3+	0,770	0,760 – 0,781
		Progresja	0,687	0,664 – 0,710
Chouaid 2013		Brak progresji	0,70	0,25
		Progresja	0,58	0,32

Publikacja *Paracha 2018* stanowi systematyczny przegląd mający na celu zbadanie użyteczności w przerzutowym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeszukane zostały bazy Medline, Embase oraz Cochrane do września 2016 roku. Spośród 1 883 wyszukiwań wybrano 36 publikacji. Publikacje spełniające kryteria niniejszego przeglądu przedstawia Tabela 38.

Tabela 38.
Użyteczności występujące w badaniach z przeglądu Paracha 2018

Autor badania i rok publikacji		Stan choroby	Średnia jakość życia	SD / Zmienność jakości życia
Chevalier 2013		Brak progresji 1 linia	0,69	0,26
		Progresja 1 linia	0,61	0,24
		Brak progresji 2 linia	0,70	0,22
		Progresja 2 linia	0,55	0,35
		Brak progresji 3/4 linia	0,61	0,3

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby	Średnia jakość życia	SD / Zmienność jakości życia
	Progresja 3/4 linia	0,42	0,4
Chouaid 2013	Brak progresji 1 linia	0,71	0,24
	Progresja 1 linia	0,67	0,2
	Brak progresji 2 linia	0,74	0,18
	Progresja 2 linia	0,59	0,34

Publikacja *Bertranou 2017* przedstawia analizę efektywności kosztowej ozymertynibu w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją EGFR-T790M przeprowadzoną w warunkach Wielkiej Brytanii. Użyteczności zastosowane w analizie pochodziły z kwestionariuszy EQ-5D pozyskanych podczas badania *AURA2* oraz *IMPRESS*. Wartości użyteczności zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Użyteczności zastosowane w poszczególnych scenariuszach analizy *Bertranou 2017*

Scenariusz	Stan choroby	Wartość użyteczności
AURA2 EQ-5D-5L Crosswalk Values	Brak odpowiedzi na leczenie, brak progresji	0,812
	Brak odpowiedzi na leczenie, progresja	0,751
	Odpowiedź na leczenie, brak progresji	0,808 – ozymertynib 0,781 – chemioterapia platynowo-dubletowa
	Odpowiedź na leczenie, progresja	0,751
AURA2 EQ-5D-5L England Valuation Set Values	Brak odpowiedzi na leczenie, brak progresji	0,874
	Brak odpowiedzi na leczenie, progresja	0,821
	Odpowiedź na leczenie, brak progresji	0,870 – ozymertynib 0,848 – chemioterapia platynowo-dubletowa
	Odpowiedź na leczenie, progresja	0,821
IMPRESS EQ-5D-3L Index Values	Brak odpowiedzi na leczenie, brak progresji	0,779
	Brak odpowiedzi na leczenie, progresja	0,679

W publikacji *Labbe 2016* opisano badanie przeprowadzone w Kanadzie na podstawie 1 571 wyników oceny użyteczności zdrowia pochodzących z kwestionariusza EQ5D-3L dla grupy 475 chorych z przerzutowym rakiem płuc w różnych stanach chorobowych. Chorzy zostali podzieleni ze względu na typ mutacji. Wyróżniono chorych z mutacjami w genach EGFR, ALK

oraz dziki typ niedrobnokomórkowego raka płuca, tj. chorzy, u których nie stwierdzono mutacji EGFR lub ALK. Wyniki dla poszczególnych grup zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Średnia wielkość oceny użyteczności zdrowia dla poszczególnych stanów nierobnokomórkowego raka płuca

Stan choroby	Rodzaj konwersji	Mutacja EGFR (Błąd standardowy)	Mutacja ALK (Błąd standardowy)	Dziki typ mutacji (Błąd standardowy)
Stan stabilny przy najbardziej odpowiedniej terapii	UK	0,77 (0,02)	0,73 (0,05)	0,73 (0,05)
	US	0,82 (0,01)	0,79 (0,03)	0,79 (0,02)
Progresja	UK	0,64 (0,03)	0,65 (0,07)	0,55 (0,03)
	US	0,73 (0,02)	0,74 (0,05)	0,67 (0,02)

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- **interwencja:** entrektytib;
- **komparatory:** kryzotylib;

- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 41.

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

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 42.

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

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

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

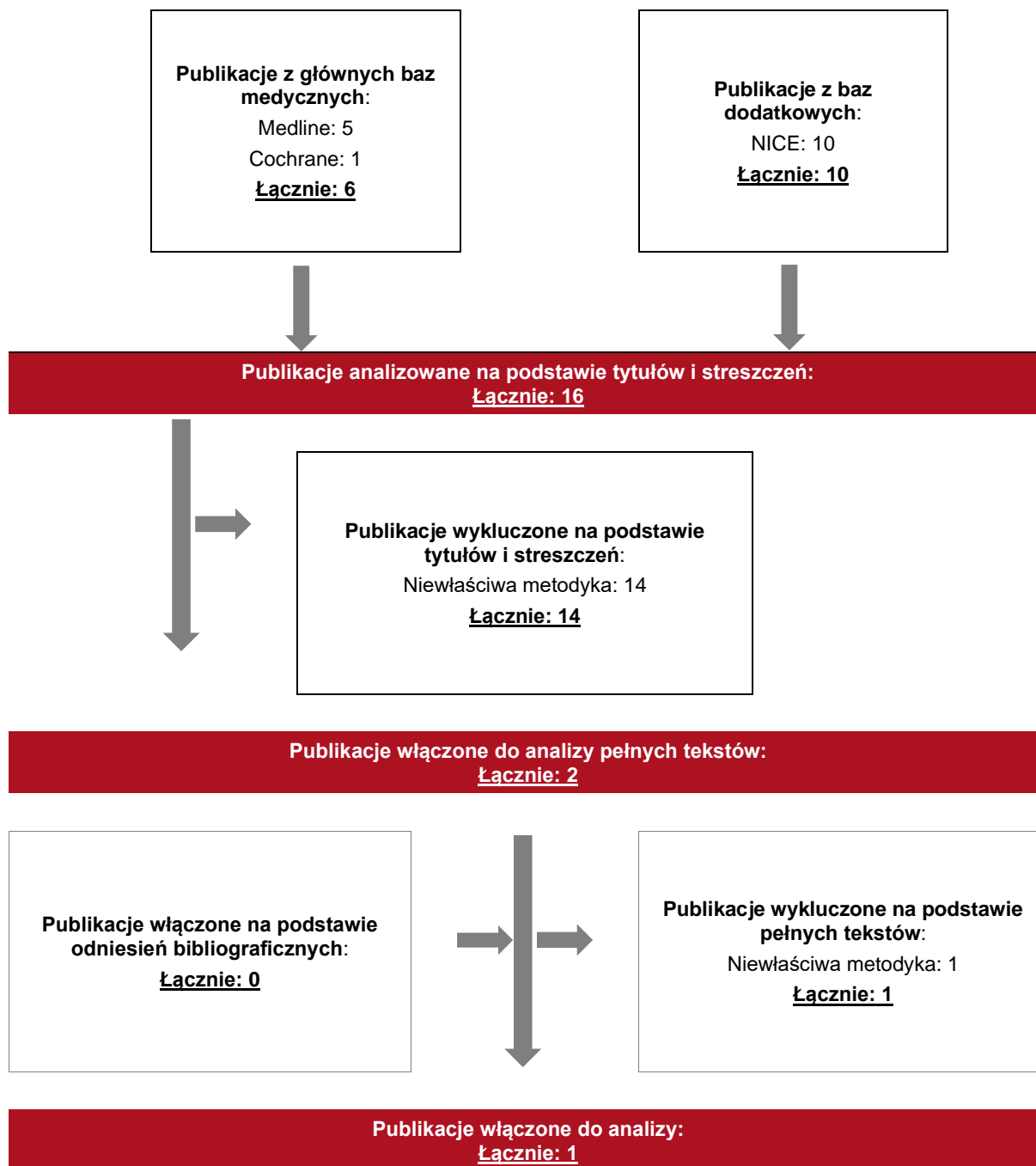
17.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 5 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 10 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację: *NICE 2020*, prezentującą wyniki innej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania entrektyribu w porównaniu z kryzotyribem u dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Rozlytrek® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Różnice w mechanizmie działania entrektyntibu względem komparatora zaprezentowano poniżej:

Tabela 43.
Mechanizm działania entrektyntibu i kryzotyntibu

Entrektytib	Kryzotyntib
Entrektytib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [NTRK] odpowiednio NTRK1 NTRK2 i NTRK3), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (ROS1) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC50 o wartości 0,1 do 2 nM.	Kryzotyntib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotyntib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met</i>), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK).

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

Dodatkowo w przypadku leku Rozlytrek® nie są także spełnione warunki określone w art. 15, ust. 3, pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak wpływu na utworzenie odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („[...] w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek

wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Rozlytrek® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

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

Tabela 44.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11. – 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	n/d
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	TAK, rozdział 10.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. [REDACTED]	
[REDACTED]	25
Tabela 2. Wielkości AIC, BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych PFS	27
Tabela 3. [REDACTED]	
[REDACTED]	28
Tabela 4. Wielkości AIC, BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych OS	28
Tabela 5. Wielkości AIC, BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych TTOT	29
Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	35
Tabela 7. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej	37
Tabela 8. [REDACTED]	37
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)	38
Tabela 10. [REDACTED]	
[REDACTED]	39
Tabela 11. Szczegóły dotyczące wyceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych	40
Tabela 12. Szczegóły dotyczące wyceny monitorowania skuteczności leczenia w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby	40
Tabela 13. Szczegóły dotyczące wyceny monitorowania skuteczności leczenia w stanie po progresji choroby	41
Tabela 14. Podsumowanie kosztów monitorowania skuteczności leczenia w stanie po progresji choroby	42
Tabela 15. Koszty chemioterapii po progresji choroby w przeliczeniu na 7-dniowy cykl modelu uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości (PLN)	43

Tabela 16.	[REDACTED]	[REDACTED]	43
Tabela 17.	[REDACTED]	[REDACTED]	44
Tabela 18.	[REDACTED]	[REDACTED]	46
Tabela 19.	Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości		50
Tabela 20.	[REDACTED]	[REDACTED]	52
Tabela 21.	[REDACTED]	[REDACTED]	53
Tabela 22.	[REDACTED]	[REDACTED]	55
Tabela 23.	[REDACTED]	[REDACTED]	56
Tabela 24.	[REDACTED]	[REDACTED]	57
Tabela 25.	[REDACTED]	[REDACTED]	59
Tabela 26.	[REDACTED]	[REDACTED]	61
Tabela 27.	[REDACTED]	[REDACTED]	63
Tabela 28.	[REDACTED]	[REDACTED]	65

Tabela 29.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	68
Tabela 30.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	73
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	79
Tabela 32.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	85
Tabela 33.	Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	93
Tabela 34.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	94
Tabela 35.	Wyniki walidacji wewnętrznej	97
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	108
Tabela 37.	Użyteczności przedstawione w poszczególnych badaniach	111
Tabela 38.	Użyteczności występujące w badaniach z przeglądu Paracha 2018	112
Tabela 39.	Użyteczności zastosowane w poszczególnych scenariuszach analizy Bertranou 2017	113
Tabela 40.	Średnia wielkość oceny użyteczności zdrowia dla poszczególnych stanów nierobnokomórkowego raka płuca	114
Tabela 41.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	115

Tabela 42. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	116
Tabela 43. Mechanizm działania entrektytibu i kryzotyntibu.....	119
Tabela 44. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	120

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	24
Rysunek 2. [REDACTED]	30
Rysunek 3. [REDACTED] [REDACTED]	33
Rysunek 4. [REDACTED]	94
Rysunek 5. [REDACTED] [REDACTED]	95
Rysunek 6. [REDACTED] [REDACTED]	98
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	109
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	117

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ALEX	<i>A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX)</i> - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840
Analiza kliniczna	[Redacted], Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1 dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	[Redacted], Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1 dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
AURA2	<i>Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours (AURA2)</i> - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094261
Bertranou 2017	Bertranou E., Bodnar C., Dansk V. i in., <i>Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer</i> , Journal of Medical Economics, 2017, 21:2, 113-121
Briggs 2000	Briggs A., <i>Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models</i> ; Pharmacoeconomics 2000
Chouaid 2013	Chouaid C., Agulnik J., Goker E. i in., <i>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> , Journal of thoracic oncology, 2013, 8(8):997-1003
ChPL Navelbine®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine®
ChPL Rozlytrek®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®
ChPL Taxotere®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere®
ChPL Xalkori®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori®
[Redacted]	[Redacted]
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
ESMO 2019	Planchard D., Popat S., Kerr K. i in., <i>CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , ESMO 2019, Ann Oncol 2018; 29 (suppl 4): iv192–iv237
Huang 2016	Huang M., Lou Y., Pellissier J. i in., <i>Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States</i> , Journal of Medical Economics, 2016, 20:2, 140-150

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Huang 2018	Huang M., Pietanza M.C., Samkari A. i in., <i>Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer</i> , <i>PharmacoEconomics</i> , 2018, 37(1):105-116
IMPRESS	<i>A Study of IRESSA Treatment Beyond Progression in Addition to Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone (IMPRESS)</i> - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01544179
KEYNOTE-010	<i>Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010)</i> - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657
KEYNOTE-024	<i>Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-024)</i> - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738
Komunikat DGL	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (czerwiec 2020 r.)
Labbe 2016	Labbe C., Leung Y., Lemes J.G. i in., <i>Real-World EQ5D Health Utility Scores for Metastatic Lung Cancer Patients by Molecular Alteration and Response to Therapy</i> , <i>Clinical Lung Cancer</i> , 2016, 18(4):388-395
Marine 2020	Marine S., Roze S., Plommet N. i in., <i>Cost-effectiveness of atezolizumab versus docetaxel and nivolumab in the treatment of nonsmall cell lung cancer as a second line in France</i> , <i>Journal of Medical Economics</i> , 2020, 23(5):464-473
NICE 2020	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Entrectinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer</i>
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Paracha 2018	Paracha N., Abdulla A., MacGilchrist K.S., <i>Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients</i> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 2018, 16: 179
Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (ICD-10 C 34) regulowany załącznikiem B.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Shaw 2019	Shaw A.T., Riely G.J., Bang Y.-J. i in., <i>Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001</i> , Annals of Oncology 2019; 30:1121-1126
Shen 2018	Shen Y., Wu B., Wang X. i in., <i>Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China</i> , Journal of Comparative Effectiveness Research, 2018, 7(5):443-452
Sivignon 2020	Sivignon M., Monnier R., Tehard B. i in., <i>Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France</i> , PLoS ONE, 2020, 15(1):e0226196
Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r.	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wnioskowany program lekowy	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją genu ROS-1”
Wood 2019	Wood R., Taylor-Stokes G., Smith F. i in., <i>The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden</i> , Quality of Life Research, 2019, 28:1849–1861
Wu 2018	Wu Y.L., Yang J.C., Kim D.W. i in., <i>Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , J Clin Oncol. 2018; 36(14):1405-1411
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna (a)	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna (b)	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie programu lekowe	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
