




**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego
decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania
produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i
kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego
raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, luty 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	9
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	9
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	16
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	18
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	21
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	38
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	38
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	43
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	43
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	48
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	48
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	49
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	53
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	60
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	62
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	62
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	62
8. OGRANICZENIA ANALIZY	64
9. Dyskusja	65
10. WNIOSKI KOŃCOWE	66
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	67
12. Bibliografia	68
13. SPIS TABEL	75
14. SPIS RYSUNKÓW	76
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	77

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
EGFR-TKI	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors</i> ; Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSCLC / NDRP	ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuc (pol. NDRP)
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RDI	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w III i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP), z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej poddawani co najmniej 2 liniom systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na stosowaniu chemioterapii, tj. docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny lub winorelbiny w monoterapii (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak realizacji programu dla III i kolejnych linii leczenia NDRP) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.). W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia. Od momentu nowelizacji Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej [31] do chwili obecnej (luty 2021 r.) ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [68], [137] terapii ozymertynibem stosowanym w leczeniu EGFR-zależnego NDRP z obecnością mutacji T790M w 3 i kolejnych liniach leczenia co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii. Ze względu na brak informacji co do momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem ani jej kontynuacji u ww. pacjentów, w analizie podstawowej (w scenariuszu istniejącym) założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów. W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość stosowania ozymertynibu [REDACTED] w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych.

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych [136] ustalono, że stan kliniczny wskazany we Wniosku wynika jedynie z braku możliwości wdrożenia zalecanej ścieżki leczenia onkologicznego pacjentów z NDRP – wynika jedynie z nieplanowanych przeszkód uniemożliwiających zastosowanie EGFR-TKI starszej generacji w I linii czy ozymertynibu w II linii (np.

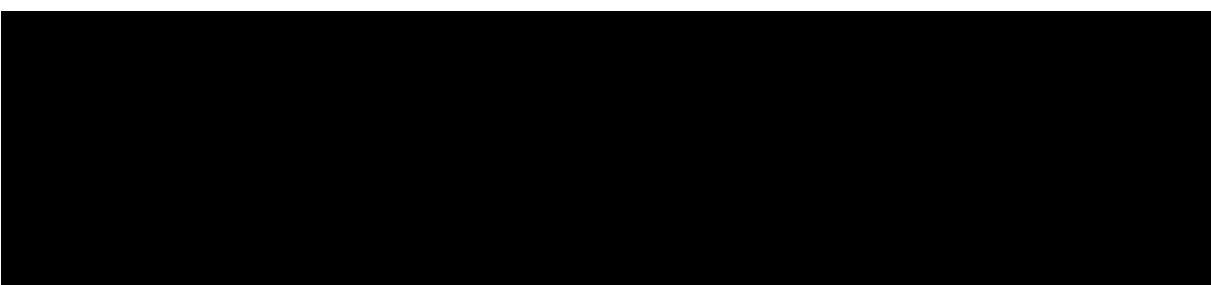
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR.



brak możliwości przeprowadzenia testu na obecność mutacji w genie EGFR przed rozpoczęciem leczenia celowanego, czy opóźnione wyniki testów genetycznych przy pogarszającym się stanie klinicznym pacjenta).

Potwierdzeniem powyższych opinii są również dane NFZ, które wyraźnie wskazują, że stosowanie EGFR-TKI starszych generacji w II linii leczenia pacjentów z NDRP spada w kolejnych latach realizacji programu kosztem wykorzystania tych leków w I linii leczenia [108].

Wśród pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR nie ma innej zalecanej opcji terapeutycznej niż wnioskowana technologia [40]. Niemniej jednak w chwili obecnej (przy braku dostępu do ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia) test na obecność mutacji T790M nie jest przeprowadzany. Pacjenci, którzy po teście kwalifikowaliby się do stosowania wnioskowanej technologii, poddawani są leczeniu tak jak pacjenci bez potwierdzonej obecności mutacji T790M. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualne postępowanie terapeutyczne w Polsce opierające się na stosowaniu chemioterapii, tj. docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny lub winorelbiny w monoterapii.



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

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu: opublikowanych analiz baz danych NFZ [108], opinii 4 ekspertów klinicznych z Polski [136], wyników analizy wpływu na budżet finansowania ozymertynibu w I linii leczenia [116] i wyników zagranicznych badań w zakresie oceny odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji T790M w genie EGFR [55], [59].

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [136].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba pacjentów z NDRP i mutacją T790M w genie EGFR, którzy mogliby rozpocząć leczenie ozymertynibem w III lub kolejnych liniach leczenia wyniesie (wartości zaokrąglone):

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Ustalono, że najwyższy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące: liczebności populacji docelowej, momentu włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego, skuteczności klinicznej ozymertynibu (tj. uwzględnienie opcjonalnych źródeł danych na temat PFS, OS) oraz liczby pacjentów z analizowanej populacji stosujących ozymertynib w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Świadczy to,

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR.



że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie miała istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego, natomiast pozwoli uwzględnić wysoce niezaspokojoną potrzebę leczenia pacjentów, u których stan kliniczny wskazany we Wniosku wynika z braku możliwości wdrożenia zalecanej ścieżki leczenia onkologicznego pacjentów z NDRP.

Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad różnymi schematami chemioterapii, niezależnie od linii leczenia [41]. Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [68].

Przeprowadzona w analizie ekonomicznej [136] ekstrapolacja dostępnych danych przeżycia całkowitego (nawet bez korekty efektu *cross-over*) wskazuje, że: zastosowanie ozymertynibu może zapewnić prawie dwukrotne przedłużenie dalszego życia chorego (o około 1,5 roku, co stanowi około 92,7% średniego dalszego przeżycia pacjentów z grupy komparatora); różnica w medianach dalszego przeżycia całkowitego pomiędzy grupami pacjentów stosujących ozymertynib i chemioterapię wyniosła 9,3 miesiąca.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w III i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP), z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej poddawani co najmniej 2 liniom systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na stosowaniu chemioterapii, tj. docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny lub winorelbiny w monoterapii (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków

publicznych stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia NDRP z mutacją T790M w genie EGFR) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia. Od momentu nowelizacji Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej [31] do chwili obecnej (luty 2021 r.) ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [68], [137] terapii ozymertynibem stosowanym w leczeniu EGFR-zależnego NDRP z obecnością mutacji T790M w 3 i kolejnych liniach leczenia co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii. Ze względu na brak informacji co do momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem ani jej kontynuacji u ww. pacjentów, w scenariuszu istniejącym analizie podstawowej założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów. W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość stosowania ozymertynibu [REDACTED] w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [136].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekových [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

W związku z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT w sprawie ratunkowego dostępu do wnioskowanej technologii lekowej [68], firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o rozszerzenie wskazań objętych refundacją produktu leczniczego Tagrisso® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie EGFR [40].

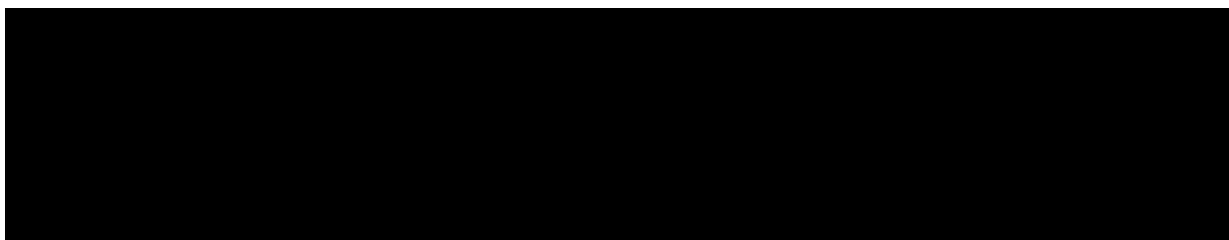
Wnioskowana technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w innych wskazaniach (w I linii leczenia pacjentów z mutacją EGFR oraz po niepowodzeniu leczenia standardowymi EGFR-TKI, w II linii leczenia wśród chorych z mutacją T790M) [37].

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]



Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Tagrisso®
Substancja czynna	Osimertinibum
Kod ATC	L01XE35 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	2 lutego 2016 r.
Postać farmaceutyczna	tabletki
Zawartość opakowania	30 tabletek po 40 lub 80 mg
Kod(y) EAN	5000456012058, 5000456012065
Kategoria dostępności	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	istniejąca, „1169.0, Ozymertynib”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	[REDACTED]
Sposób kalkulacji limitu finansowania	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), z mutacją T790M w genie EGFR.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie ozymertynibu w dawce 80 mg na dzień.

W opracowaniu uwzględniono względną intensywność w/w standardowego dawkowania (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) określone na podstawie:

- wyników badania AURA2 (98,4%; dane dostarczone z modelem [55]),

- wyników badania AURA3 (98,2%; dane dostarczone z modelem [55]);
- na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń – marzec 2019 roku (RDI= 99,0% określone przy uwzględnieniu sprzedaży 3 opakowań Tagrisso® 40MG i 141,067 opakowań Tagrisso® 80MG [49]).

W opracowaniu założono, że redukcja RDI wynika wyłącznie ze stosowania dawki 40 mg/d w miejsce zalecanej dawki 80 mg/d. Na podstawie wskaźnika RDI określono wypadkowe wykorzystanie poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii, które w następnej kolejności wykorzystano przy ocenie średniego kosztu dobowej dawki ozymertynibu (por. rozdział 2.7.).

W opracowaniu uwzględniono stosowanie ozymertynibu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu, zgodnie założeniami poprzedniej analizy dla ozymertynibu [55] oraz warunków podawania ozymertynibu w badaniu Nie i wsp., 2018 [67]. W analizie podstawowej oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu przed progresją (PFS) pomniejszonego o odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych.

Proponowany program lekowy zakłada możliwość stosowania ozymertynibu również po progresji u niektórych pacjentów, niemniej jednak brakuje odpowiednich danych umożliwiających ocenę efektów klinicznych takiego postępowania. W badaniu Nie i wsp., 2018 [67] terapię ozymertynibem przerywano w momencie progresji – w niniejszej analizie uwzględniono korelację zużycia ozymertynibu z obserwowanymi efektami klinicznymi.

W niektórych badaniach klinicznych stosowanie ozymertynibu było dozwolone po progresji choroby o ile obserwowana była korzyść kliniczna dla pacjenta (np. badanie AURA3). W ramach niektórych scenariuszy wykorzystujących dane z badania AURA3 [55] uwzględniono podawanie ozymertynibu przez dłuższy okres, również po progresji choroby w takim stopniu jak obserwowano w badaniu.

Uwzględnienie danych z badania AURA3 przedłużało okres stosowania ozymertynibu, gdyż w badaniu AURA3 zaobserwowano, że u części pacjentów leczenie jest kontynuowane po badaniu stwierdzającym progresję choroby (decyzja lekarza prowadzącego terapię, ale również przez opóźnienia wynikające z oceny progresji choroby przez centralny komitet badania i/lub opóźnienia administracyjne).

Na uwagę zasługuje fakt, iż ekstrapolacja danych dotyczących czasu do dyskontynuacji leczenia zakłada wydłużanie czasu stosowania ozymertynibu po progresji choroby u niektórych pacjentów (np. pacjentów stanowiących obserwacje odcięte w momencie kontynuowania stosowania EGFR-TKI po progresji).

Aspekt ten może odpowiadać za przeszacowanie ogólnej długości okresu leczenia EGFR-TKI po progresji choroby (zakłada takie samo ryzyko dyskontynuacji wśród pacjentów przed i po progresji choroby).

W polskiej praktyce klinicznej, ze względu na reżim programu lekowego, kontynuacja leczenia ozymertynibem po progresji choroby nie będzie obserwowana tak często jak w badaniu AURA3.

Drogą e-mailową zapytano eksperta klinicznego (ekspert nr 1 z badania ankietowego opisanego w Analizie ekonomicznej [136]) o częstotliwość występowania zdarzeń pozwalających na kontynuowanie leczenia ozymertynibem po progresji choroby[†]. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku uwzględnienia stosowania ozymertynibu u tych pacjentów przez średni okres stosowania tego leku w badaniu AURA3 (w tym badaniu pacjenci kontynuowali leczenie po progresji przez średnio 4,1 miesiąca) dodatkowe nakłady finansowe wzrastały o około 0,6% w 1. roku oraz 1,2% w roku 2. Nawet w przypadku skrajnego scenariusza zakładającego stosowanie ozymertynibu po progresji wśród tych pacjentów przez cały okres życia (tj. do zgonu bez oceny korzyści klinicznych leczenia) zmiana wyników była niewielka i nie przekraczała wzrostu na poziomie 2,6% względem wyników analizy podstawowej. Niemniej jednak ww. scenariusze nie uwzględniały wpływu kontynuacji leczenia ozymertynibem po progresji na wyniki zdrowotne pacjentów. W chwili obecnej nie są dostępne informacje pozwalające na przeprowadzenie modelowania uwzględniającego wpływ kontynuacji leczenia ozymertynibem po progresji choroby zdefiniowanej jako pojedynczy przerzut, przy jednoczesnej odpowiedzi na leczenie w innych ogniskach choroby na wyniki zdrowotne pacjentów.

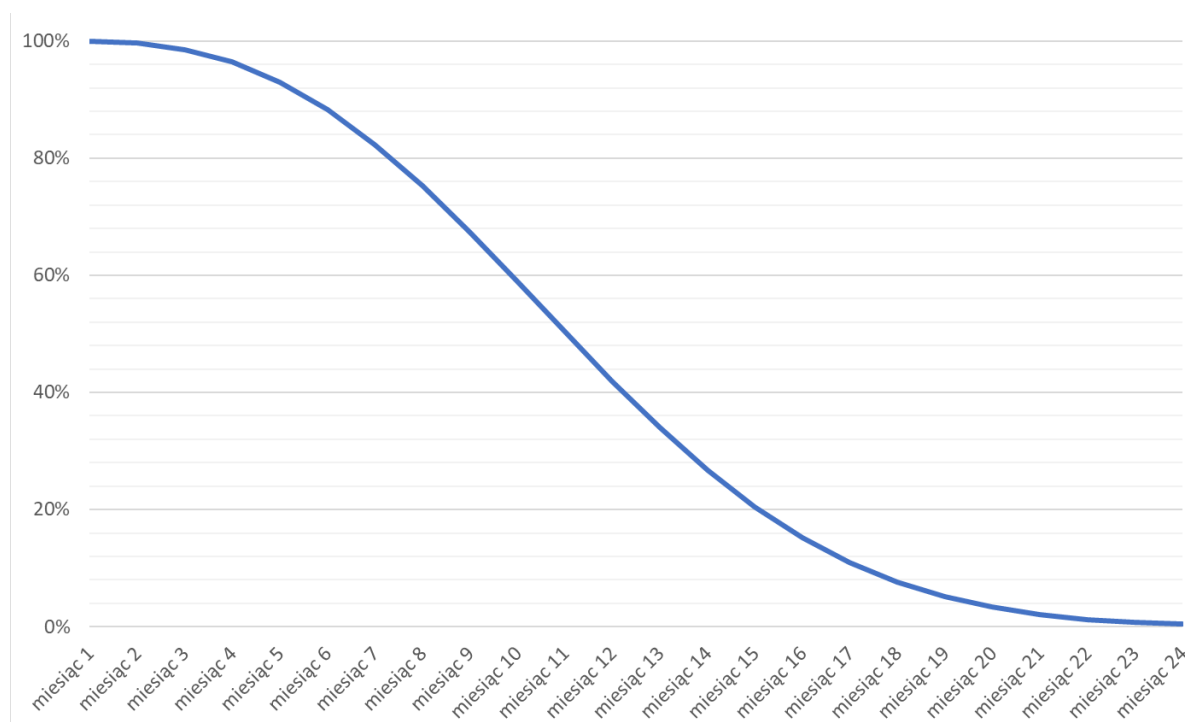
W analizie podstawowej wykorzystano założenia długości stosowania ozymertynibu zgodnie z danymi źródłowymi wykorzystanymi do oceny wyników zdrowotnych analizowanej populacji chorych. Niemniej jednak, jak wskazano powyżej, ograniczenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych z badania Nie i wsp., 2018 [67] (1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych; wśród 73 pacjentów mediana okresu obserwacji wyniosła 10,2 miesiąca; współczynnik występowania zdarzenia określono na poziomie 0,0013 zdarzenia na osobomiesiąc leczenia) w analizie podstawowej oraz na podstawie danych z AURA3

[†] Ekspertowi zadano pytanie: U jakiego odsetka pacjentów z progresją (wg RECIST) w trakcie stosowania ozymertynibu w III lub kolejnych liniach leczenia będzie możliwa kontynuacja stosowania ozymertynibu w myśl proponowanego kryterium wyłączenia: "Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według aktualnych kryteriów RECIST, z wyjątkiem wystąpienia pojedynczych przerzutów w jednym narządzie (w tym progresji w obrębie OUN) przy jednoczesnej odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu, umożliwiającej zastosowanie leczenia miejscowego (radioterapii lub chirurgicznego leczenia)". Innymi słowy: jaki odsetek progresji (wg RECIST) w trakcie stosowania ozymertynibu stanowią pojedyncze przerzuty w jednym narządzie (w tym progresji w obrębie OUN), przy jednoczesnej odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu, umożliwiającej zastosowanie leczenia miejscowego (radioterapii lub chirurgicznego leczenia).

w analizie wrażliwości (współczynnik występowania zdarzenia określono na poziomie 0,0078 zdarzenia na osobomiesiąc leczenia).

Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach terapii ozymertynibem przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie ozymertynibem. Na podstawie analizy podstawowej [136].

W ramach analizy ekonomicznej [136] ustalono także, że roczne ryzyko dyskontynuacji ozymertynibu wynosi 66,04% (wartość ta została wykorzystana przy ocenie liczby pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych latach od rozpoczęcia leczenia; por. rozdział 2.5.2.).

W analizie wrażliwości testowano również alternatywne scenariusze długości stosowania wnioskowanej technologii (np. różne źródła danych klinicznych, różne dane dotyczące ryzyka dyskontynuacji oraz czas do dyskontynuacji w miejsce PFS przy ocenie czasu leczenia ozymertynibem). Szczegółowe informacje na temat tych scenariuszy przedstawiono w Analizie ekonomicznej [136].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Tagrisso® w ramach części B „Leki stosowane w ramach programów lekowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej wyniki analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [136] wskazują na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

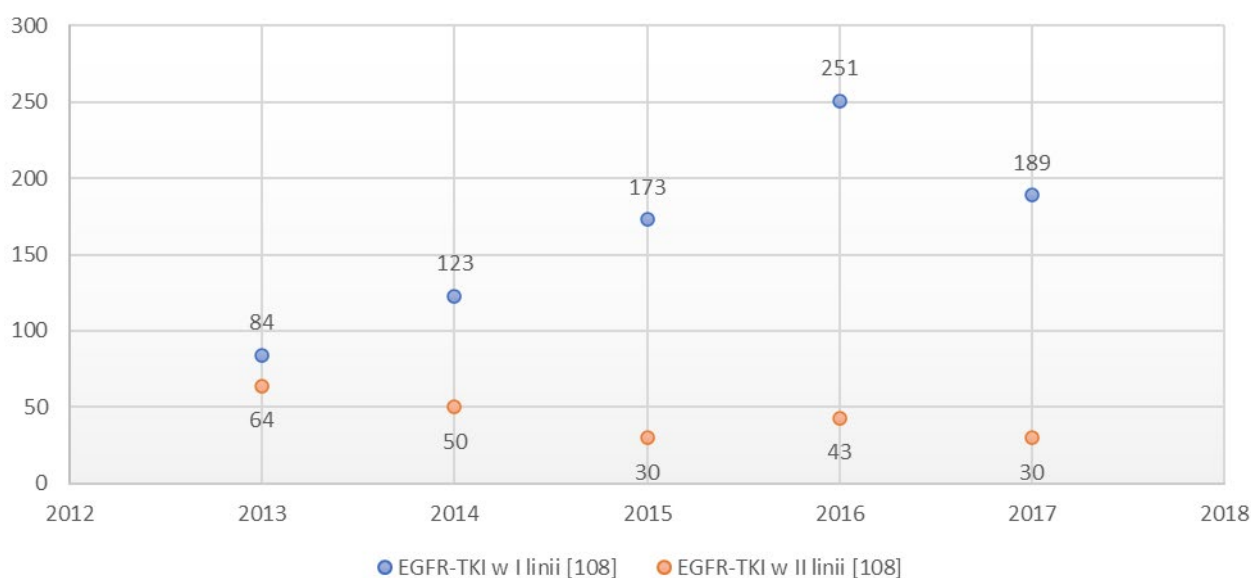
Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Tagrisso® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).

Ustalono, że ze względu na charakter wnioskowanej technologii (EGFR-TKI najnowszej generacji, refundowany obecnie w II linii leczenia, oraz od 1 stycznia 2021 roku – również w I linii leczenia) moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko i na tej podstawie przyjęto, że będzie to okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [136] oraz arkusz „Ankiety” modelu) ustalono, że stan kliniczny wskazany we Wniosku wynika jedynie

z braku możliwości wdrożenia zalecanej ścieżki leczenia onkologicznego pacjentów z NDRP – jest konsekwencją nieplanowanych przeszkód uniemożliwiających zastosowanie EGFR-TKI starszej generacji w I linii czy ozymertynibu w II linii (np. brak możliwości przeprowadzenia testu na obecność mutacji w genie EGFR przed rozpoczęciem leczenia celowanego, czy opóźnione wyniki testów genetycznych przy pogarszającym się stanie klinicznym pacjenta).

Potwierdzeniem powyższych opinii są również dane NFZ, które wyraźnie wskazują, że stosowanie EGFR-TKI starszych generacji w II linii leczenia pacjentów z NDRP spada w kolejnych latach realizacji programu kosztem wykorzystania tych leków w I linii leczenia [108]. Oznacza to, że w miarę wzrostu stopnia stosowania się do zaleceń klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem płuc i mutacjami w genie EGFR (EGFR-TKI w I linii) zmniejszać się może liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w kolejnych liniach leczenia (mniej pacjentów po II linii leczenia z wykorzystaniem EGFR-TKI starszej generacji). Co więcej, jak opisano w rozdziale 2.5., możliwa jest również refundacja ozymertynibu w I linii leczenia pacjentów z rakiem płuc i mutacjami w genie EGFR. W przypadku zastosowania ozymertynibu w I linii leczenia takich pacjentów, liczebność populacji chorych mogących stosować ozymertynib w III i kolejnych liniach leczenia również ulegnie zmniejszeniu.



Rysunek 2. Liczba pacjentów stosujących EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) w I i w II linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacjami w genie EGFR. Dane SMTP raportowane w (niepełne dane za 2017 rok) [108].

Przedstawione informacje oznaczają, że pacjent z analizowanej populacji będzie prawdopodobnie leczony w ośrodkach realizujących program lekowy dla ozymertynibu w I i/lub II linii i jego identyfikacja odbywać się będzie w znacznie szybszym tempie niż w przypadku leczenia II linii (np. otrzymanie opóźnionego pozytywnego wyniku testu na obecność mutacji T790Mw trakcie chemioterapii II linii). Co

więcej, realizacja programu lekowego dla ozymertynibu w II linii leczenia oznacza, że lekarze prowadzący terapię NDRP są zaznajomieni z wnioskowaną technologią, co również przyspieszy wdrożenie pacjenta do proponowanego w niniejszym opracowaniu leczenia.

Zasadność przyjęcia 2-letniego okresu potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Tagrisso®, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia. Przy kolejnych decyzjach przedłużających okres refundacji wnioskowanej technologii warunki finansowania ulegną prawdopodobnie zmianom. Tym bardziej zasadne jest ograniczenie horyzontu czasowego do długości obowiązywania rozpatrywanej decyzji refundacyjnej.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Tagrisso® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia NDRP z mutacją T790M w genie EGFR) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Wśród pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR nie ma innej zalecanej opcji terapeutycznej niż wnioskowana technologia [40].

Niemniej jednak w chwili obecnej (przy braku dostępu do ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia) test na obecność mutacji T790M nie jest przeprowadzany. Pacjenci, którzy po teście kwalifikowaliby się do stosowania wnioskowanej technologii, poddawani są obecnie leczeniu tak jak pacjenci bez potwierdzonej obecności mutacji T790M. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualne postępowanie terapeutyczne w Polsce opierające się na stosowaniu chemioterapii, tj.

docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny lub winorelbiny w monoterapii (uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [40] oraz Analizie ekonomicznej [136]). Wykorzystanie poszczególnych schematów chemioterapii (██████ docetaksel, ██████ pemetreksed, ██████ winorelbina i ██████ gemcytabina) ustalono na podstawie opinii ekspertów (por. rozdział 2.3. Analizy ekonomicznej [136]).

Dawkowanie i długość podawania schematów chemioterapii określono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [136] oraz arkusz „Ankiety” modelu). Uwzględniono:

- pemetreksed w dawce 500 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli;
- gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pow. ciała podawaną raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli;
- docetaksel w dawce 75 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 4 lub 6 cykli (uwzględniono 5 cykli);
- winorelbinę w dawce 30 mg/m² pow. ciała, podawaną czterokrotnie w 28-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli.

Uwzględniono podawanie schematów chemioterapii do zakończenia leczenia, zgonu lub progresji choroby. Długość stosowania ww. opcji terapeutycznych określono na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [136].

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia. Od momentu nowelizacji Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej [31] do chwili obecnej (luty 2021 r.) ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [68], [137] terapii ozymertynibem stosowanym w leczeniu EGFR-zależnego NDRP z obecnością mutacji T790M w 3 i kolejnych liniach leczenia co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii. Ze względu na brak informacji co do momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem lub jej kontynuacji u ww. pacjentów, w scenariuszu istniejącym analizy podstawowej założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów.

Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów. W analizie wrażliwości uwzględniono ██████████ mogących rozpocząć leczenie ozymertynibem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych.

Brak powszechnych testów na obecność mutacji T790M w genie EGFR po II lub kolejnych liniach leczenia w chwili obecnej oznacza, że liczebność populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku

w chwili obecnej jest niewielka. Wg ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [136] oraz arkusz „Ankiety” modelu) stan kliniczny wskazany we Wniosku nie jest diagnozowany obecnie, gdyż nie wymaga tego dostępna ścieżka leczenia (nawet z obecnością mutacji T790M pacjent nie może zastosować ozymertynibu – z powodu braku refundacji w III i kolejnych liniach leczenia). Z tego względu obecnie u co najwyżej kilku pacjentów z analizowanej populacji w Polsce można by zastosować ozymertynib (pacjenci z opóźnionym wynikiem testu genetycznego, pacjenci oceniani pod względem kwalifikacji do procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowej).

Tym samym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono symulację liczebności populacji, która kwalifikowałaby się do wnioskowanego leczenia w sytuacji rozpowszechnienia testów genetycznych na obecność mutacji T790M w genie EGFR na takim samym poziomie jak w przypadku II linii leczenia.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.) w przypadku jej refundacji w programie lekowym.

W analizie uwzględniono wszystkie koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po ich zakończeniu (od włączenia do obserwacji, tj. rozpoczęcia stosowania leczenia III i kolejnych linii leczenia, do zgonu lub do końca horyzontu czasowego BIA).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Schematy III i kolejnych linii leczenia	Chemioterapia (monoterapie: docetaksel, pemetreksed, winorelbina i gemcytabina)	Ozymertynib
Stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia	Przyjęto brak możliwości	Tak, zamiast chemioterapii
Inne różnice	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy między w/w prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3]. Niemniej jednak na uwagę zwraca fakt, iż w chwili obecnej stan kliniczny wskazany we Wniosku nie jest diagnozowany, więc nie istnieją wyodrębnione kategorie wydatków z budżetu NFZ na opiekę pacjentów z analizowanej populacji.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują dwa wskazania:

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

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu wszystkich pacjentów kwalifikujący się do leczenia ozymertynibem w obrębie 1. wskazania (od 1 stycznia 2021 roku) oraz większości pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w obrębie 2. wskazania, z ograniczeniem do II linii leczenia po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji w I linii (od 1 listopada 2017 roku) [37].

Niniejszy problem decyzyjny dotyczy niektórych pacjentów należących do populacji zgodnej z drugim zarejestrowanym wskazaniem, u których w II linii leczenia nie stosowano ozymertynibu. Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach dla leku Tagrisso® [68].

W opracowaniu wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [136]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

W analizie uwzględniono dane dostępne z modelu oryginalnego dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badania AURA3 [55] (średnia powierzchnia ciała 1,667 m²; średnia masa ciała 61,9 kg).

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od momentu zastosowania pierwszej dawki ozymertynibu (lub chemioterapii w przypadku braku dostępu do ozymertynibu) w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. Uwzględniono pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w III lub kolejnych liniach leczenia, w zależności od czasu jaki upłynął od momentu wystąpienia możliwości zastosowania leczenia III linii.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [136].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [136] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych miesiącach należących do pierwszych 2 lat okresu od rozpoczęcia leczenia (horyzont BIA, w którym pacjent może być obecny maksymalnie przez 2 lata).

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu informacji z baz danych SMTP (stosowanie EGFR-TKI starszych generacji z podziałem na linie leczenia) przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [108], opinii 4 ekspertów klinicznych z Polski [136], wyników badania FLAURA [80] w zakresie rocznego prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu w trakcie stosowania EGFR-TKI starszej generacji, wyników analizy wpływu na budżet

finansowania ozymertynibu w I linii leczenia [116] i wyników zagranicznych badań w zakresie oceny odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji T790M w genie EGFR [55], [59].

2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3]

Brakuje w pełni wiarygodnych informacji na temat chorobowości NDRP w Polsce. Na podstawie danych NFZ [55] ustalono, że w 2016 roku w Polsce żyło 77 472 chorych na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca (ICD-10: C34).

Liczba pacjentów stosujących aktualnie refundowane EGFR-TKI w leczeniu NDRP została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba pacjentów stosujących aktualnie refundowane EGFR-TKI w leczeniu NDRP.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Uchwały Rady NFZ [98], [99], [106], [107] (wszystkie unikatowe nr PESEL w obrębie programu, niezależnie od czasu leczenia w programie; pacjent może być kilkakrotnie uwzględniany w obrębie leków)							
<i>Erlotinibum</i>	-	-	-	231	237	265	268
<i>Gefitynibum</i>	-	-	-	140	162	188	185
<i>Afatinibum</i>	-	-	-	157	242	276	258 lub 231*
<i>Osimertinibum</i>	-	-	-	-	16	108	162
Dane SMTP przedstawione w AWA [108] – pacjenci stosujący leki w I linii leczenia							
<i>Erlotinibum</i>	28	67	91	82	65 (do listopada)	-	-
<i>Gefitynibum</i>	56	56	49	68	50 (do listopada)	-	-
<i>Afatinibum</i>	-	-	33	101	74 (do listopada)	-	-
Dane SMTP przedstawione w AWA [108] – pacjenci stosujący leki w II linii leczenia							
<i>Erlotinibum</i>	64	40	18	27	17 (do listopada)	-	-
<i>Gefitynibum</i>	-	10	12	16	13 (do listopada)	-	-
<i>Afatinibum</i>	-	-	-	-	-	-	-

* dane dotyczą liczby pacjentów leczonych afatynibem w programie B.63. (realizowany do lipca 2019 roku) oraz liczby pacjentów w programie B.6 (afatynib w programie B.6 od lipca 2019 roku) – pacjenci kontynuujący leczenie w lipcu 2019 roku uwzględnieni w obydwu wartościach

2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

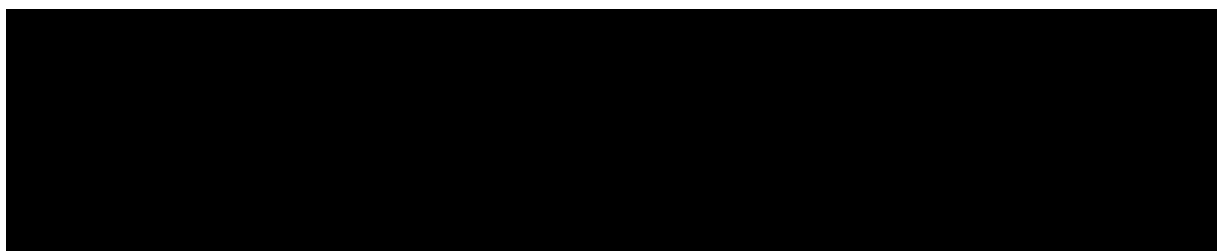
Populacja pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania obejmuje: I linię leczenia pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie EGFR oraz pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR w kolejnych liniach leczenia (por. rozdział 2.5.1.).

Rozważyć można 3 podstawowe subpopulacje pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami:

- I linia leczenia pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie EGFR;
- II linia leczenia pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR (aktualnie refundowane wskazanie);
- III i kolejne linie leczenia pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR.

Liczebność wszystkich ww. populacji wpływa na kolejną, jeżeli ozymertynib zostałby zastosowany w I linii leczenia, to w kolejnych liniach leczenia nie zostałby zastosowany, nawet po potwierdzeniu mutacji T790M w genie EGFR [37], [116].

Tym samym w ramach oceny liczebności populacji pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami osobno oceniono liczebność populacji pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w I linii oraz osobno – wśród pacjentów z mutacją T790M, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w II lub kolejnych liniach leczenia.



Liczebność populacji pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR oceniono na podstawie dostępnych danych z Uchwał Rady NFZ [98], [99], [106], [107] w latach 2017 – 2019 oraz na podstawie modelowania farmakoepidemiologicznego opisanego poniżej (obliczenia dla grupy 1., której liczebność związana jest z liczbą pacjentów stosujących ozymertynib w II linii leczenia) w kolejnych latach.

Zidentyfikowano 3 grupy pacjentów należących do wnioskowanej populacji (NDRP z mutacją T790M w genie EGFR, III i kolejne linie leczenia):

- **grupa 1.** uwzględnia chorych leczonych EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) w I linii leczenia, u których w kolejnych liniach leczenia (co najmniej w II linii) zastosowano chemioterapię. Grupa uwzględnia również pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną po niepowodzeniu leczenia I linii, ale u których w II linii leczenia nie stosowano ozymertynibu, niezależnie od przyczyny.
- **grupa 2.** uwzględnia chorych po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib) stosowanych w II linii leczenia i ewentualnie schematy chemioterapii w kolejnych liniach. U tych pacjentów w pierwszej linii leczenia stosowano chemioterapię, zazwyczaj opartą na lekach pemetreksedu;

- **grupa 3.** uwzględnia chorych po przebytych co najmniej 2 liniach leczenia, u których dotychczas nie stosowano EGFR-TKI. Grupa uwzględnia chorych, u których ozymertynib byłby pierwszym stosowanym EGFR-TKI (pacjenci stosujący chemioterapię lub inne leki w I i II linii leczenia).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1 Analizy ekonomicznej [136] oraz arkusz „Ankiety” modelu) są to wyczerpujące grupy pacjentów, u których ozymertynib miałby potencjalne zastosowanie w III i kolejnych liniach leczenia.

Przy ocenie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii (grupa 1 i grupa 2) w pierwszej kolejności oceniono oczekiwaną liczebność populacji pacjentów stosujących EGFR-TKI starszej generacji w I i w II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacjami w genie EGFR (ozymertynib w I linii refundowany dopiero od 1 stycznia 2021 roku – brak danych na temat wykorzystania tego leku w praktyce klinicznej; uwzględniono dane dotyczące sytuacji sprzed 1 stycznia 2021 roku).

Ze względu na brak standardowej ścieżki leczenia wśród pacjentów z grupy 3., liczebność tej grupy została określona na podstawie opinii ekspertów i liczebności pozostałych grup pacjentów.

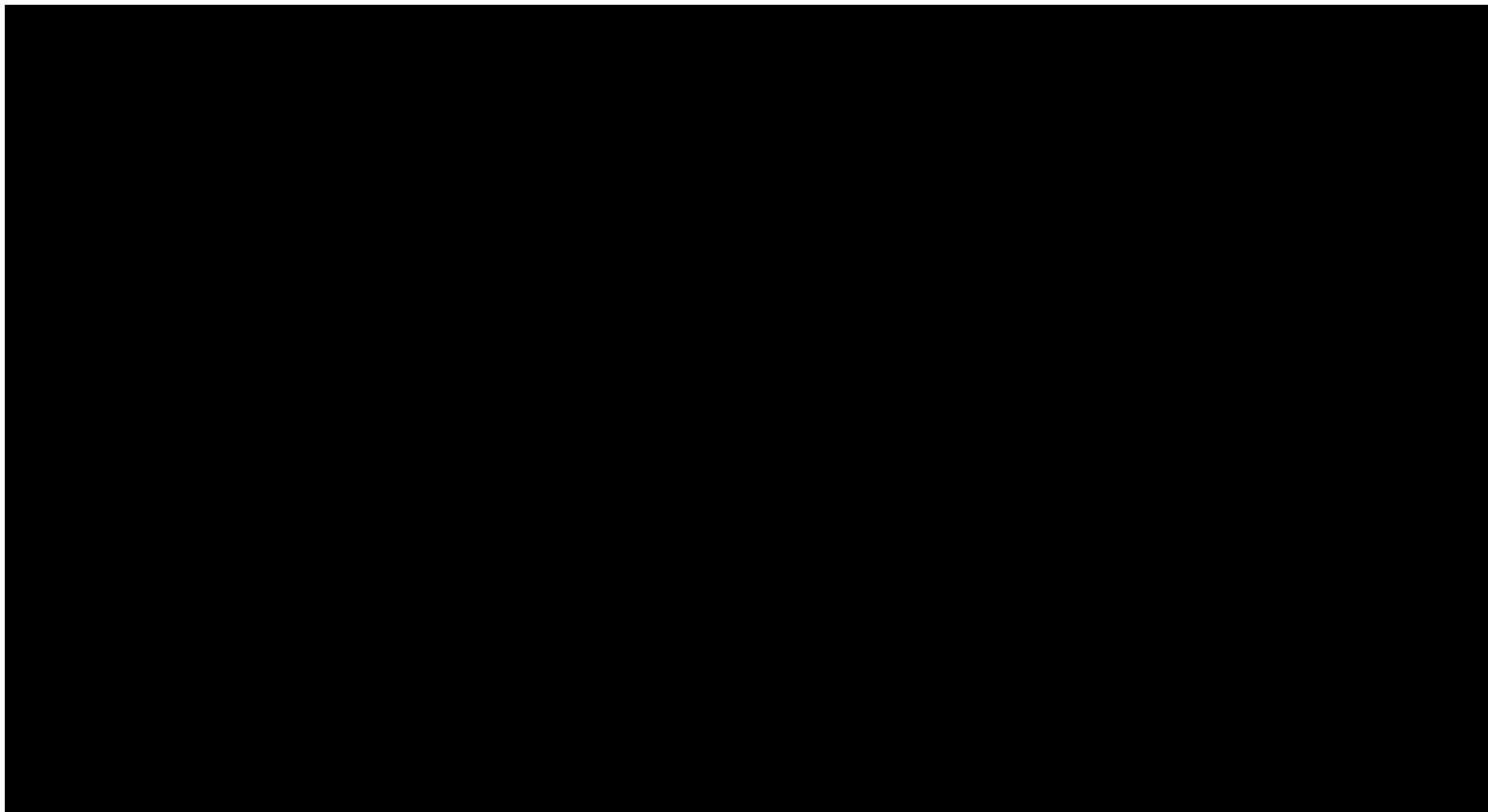
Eksperti wskazali, że grupa 3. jest najmniej liczna i taki stan kliniczny występuje bardzo rzadko. Jeden z ekspertów wskazuje, że sytuacja kliniczna, w której dotychczas nie stosowano EGFR-TKI dotyczyć może jedynie pacjentów z mutacją T790M jako pierwszą (*de novo*) w genie EGFR (dotyczy [REDACTED] wszystkich chorych wg ankietowanego eksperta). Pozostali eksperci wskazali, że do leczenia ozymertynibem mogą kwalifikować się pojedynczy pacjenci zgodnie ze ścieżką leczenia wskazaną dla grupy 3. lub może ich nie być wcale.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR.

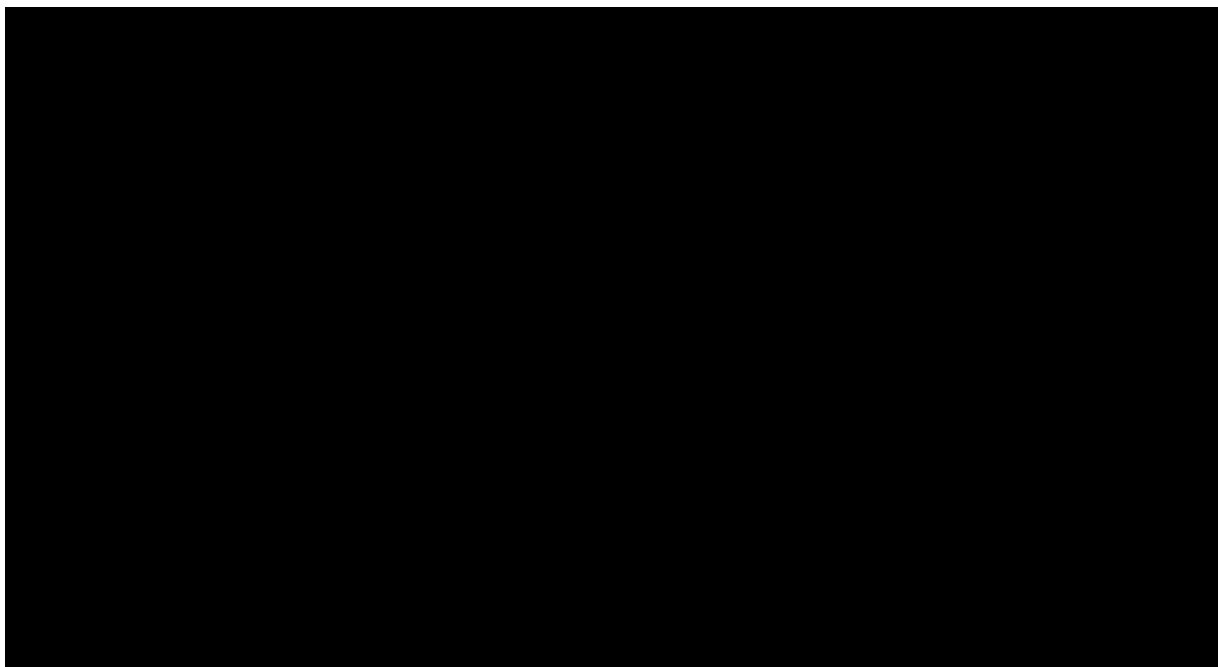


Przedstawiony algorytm oceny liczebności grupy 1. pozwalał określić, przy stosunkowo nieznacznej liczbie parametrów, liczbę pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie, którzy stosowali EGFR-TKI starszej generacji w I linii leczenia, a u których:

- nie zastosowano ozymertynibu w II linii leczenia nawet przy potwierdzonej mutacji T790M (np. w przypadku opóźnionego wyniku testu i potrzeby szybkiego wdrożenia leczenia);
- nie przeprowadzono testu na obecność mutacji T790M przed II linią leczenia (np. zaniechanie diagnostyki lub stan pacjenta wymagający pilnego leczenia).

Ww. stany kliniczne mogły pojawiać się corocznie w ciągu kilku ostatnich lat, więc w ramach niniejszej analizy uwzględniono również odsetek pacjentów, u których te stany wystąpiły w poprzednich latach i którzy mogą przeżyć do momentu zastosowania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji w programie lekowym (niezależnie od tego czy podjęli kolejne linie leczenia czy też nie).

Ponieważ od 1 stycznia 2021 roku, ozymertynib refundowany jest w I linii leczenia, obok EGFR-TKI starszej generacji – przy ocenie liczebności grupy 1., odrzucono także pacjentów, którzy będą stosować ozymertynib w I linii leczenia. Z uwagi na brak danych dotyczących wykorzystania ozymertynibu w praktyce klinicznej w I linii leczenia, przy ocenie liczby pacjentów stosujących ozymertynib wykorzystano wyniki analiz dla I linii [116].



Przedstawiony algorytm oceny liczebności grupy 2. pozwalał określić, przy stosunkowo nieznacznej liczbie parametrów, liczbę pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie, którzy nie mogli zastosować

EGFR-TKI w I linii leczenia i stosowali EGFR-TKI starszej generacji w II linii leczenia. U tych pacjentów ozymertynib mógłby być zastosowany najwcześniej w III linii leczenia.

Ponieważ ww. stan kliniczny mógł pojawiać się corocznie w ciągu kilku ostatnich lat, w ramach niniejszej analizy uwzględniono również odsetek pacjentów, u których ten stan wystąpił w poprzednich latach i którzy mogą przeżyć do momentu zastosowania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji w programie lekowym (niezależnie od tego czy podjęli kolejne linie leczenia czy też nie).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Liczebność populacji chorych rozpoczynających leczenie EGFR-TKI w danym roku

Przedstawione powyżej liczby pacjentów stosujących EGFR-TKI starszej generacji w I i II linii leczenia dotyczą zarówno pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI w danym roku, jak i pacjentów kontynuujących to leczenie, rozpoczęte w latach poprzednich [108].

[Redacted text block]

[REDACTED]

Zgodnie z założeniami analiz [116], dane z badania FLAURA dotyczące erlotynibu i gefitynibu odzwierciedlają również efekty kliniczne afatynibu. Założenie to potwierdzają informacje zawarte w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla afatynibu [58], informacje dotyczące oceny afatynibu przez NICE [85] oraz wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych: Haaland 2014 [94], Batson 2017 [97], Zhang 2018 [79], Haspinger 2015 [114]. Takie założenie również zostało przyjęte we wszystkich opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących stosowania EGFR-TKI w I linii leczenia: Aguiar 2018 [78], Ezeife 2018 [109], Wu 2018 [110], CADTH [111], Holleman 2018 [113].

W badaniu FLAURA, w grupie 277 pacjentów stosujących EGFR-TKI starszej generacji zaobserwowano 206 progresji lub zgonów przed progresją (192 progresje oraz 14 zgonów) przez medianę okresu PFS na poziomie 11,5 miesiąca (0,9583 roku). Skalkulowane na podstawie tych danych roczne prawdopodobieństwo [12], [13] progresji wśród pacjentów żyjących w danym roku wyniosło 51,5%; prawdopodobieństwo progresji lub zgonu przed progresją wyniosło 56,6%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pacjentów po progresji w trakcie leczenia EGFR-TKI starszych generacji w I linii oceniono pod kątem zastosowania ozymertynibu w II (aktualnie refundowane wskazanie), III lub kolejnych liniach leczenia; pacjentów po progresji w trakcie leczenia EGFR-TKI starszych generacji w II linii oceniono pod kątem zastosowania ozymertynibu w III lub kolejnych liniach leczenia.

Odsetek pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, odsetek spełnienia innych kryteriów oraz odsetek pacjentów przeżywających do momentu zastosowania leczenia ozymertynibem

Jedna z najnowszych opublikowanych danych, pochodząca z Tajlandii [59] wskazuje, że wśród 407 testowanych pacjentów, mutację T790M potwierdzono u 52,8%.

W analizie podstawowej uwzględniono odsetek pozytywnych testów na obecność mutacji T790M na podstawie opublikowanych informacji (52,8% w wariacie prawdopodobnym; od 50% do 55% w wariantach skrajnych). Przy braku informacji na temat odsetka pozytywnych testów na obecność mutacji T790M przeprowadzanych po II linii leczenia w analizie założono, że odsetek ten będzie taki sam jak w przypadku testów przeprowadzanych po I linii leczenia.

Dysponując informacjami na temat przeżycia całkowitego pacjentów z modelu analizy ekonomicznej (tabela poniżej – uwzględniono takie same przeżycie całkowite wśród pacjentów po dyskontynuacji EGFR-TKI starszych generacji stosowanych w I i II linii leczenia, na co wskazują również dane dotyczące

OS chemioterapii przedstawione w Analizie ekonomicznej [136]), dodatkowo oceniono jaki odsetek pacjentów przeżywa do momentu potencjalnego zastosowania ozymertynibu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

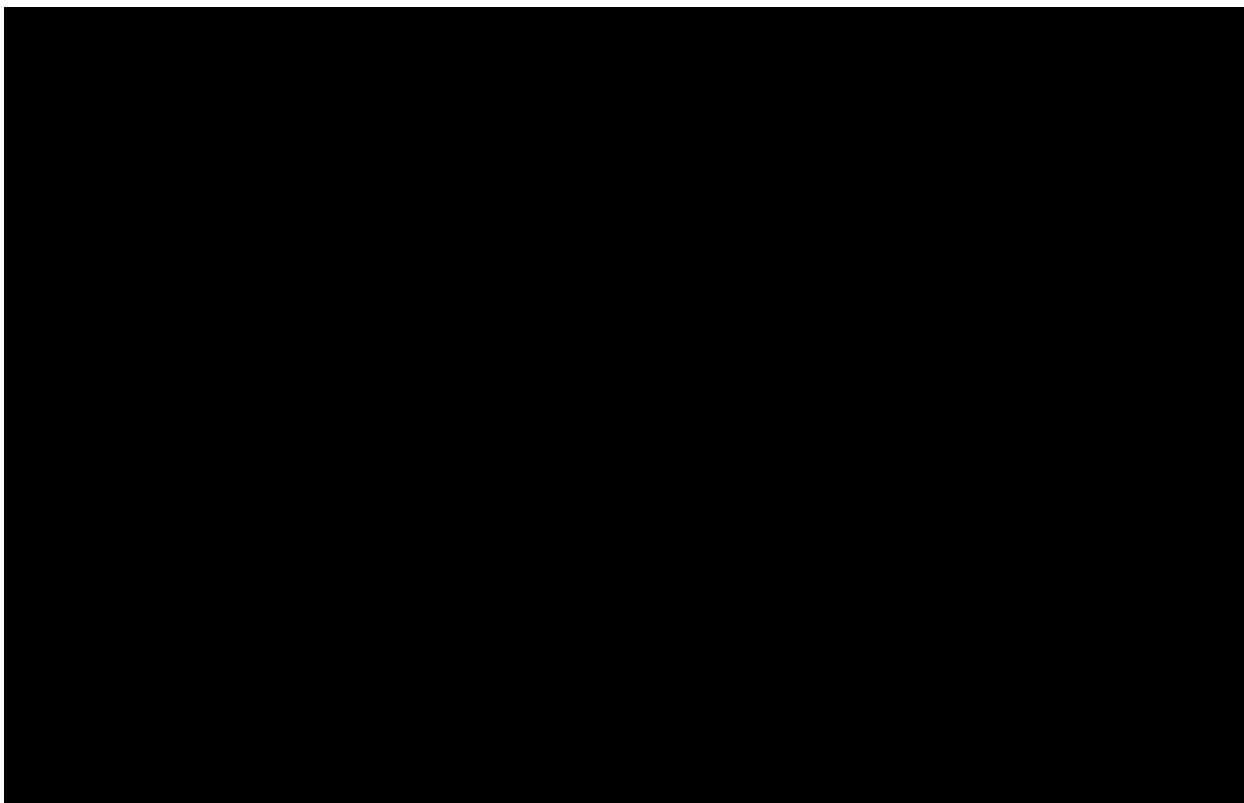
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

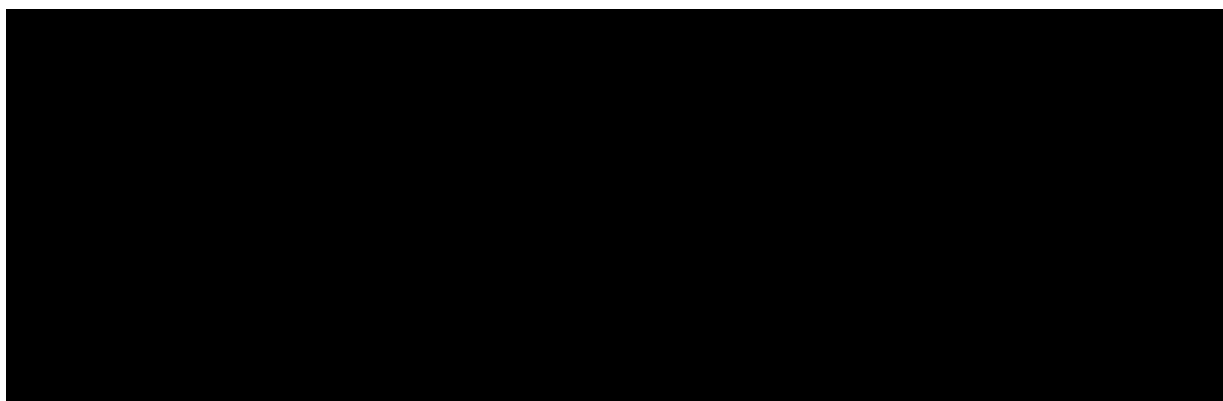
[Large redacted text block]

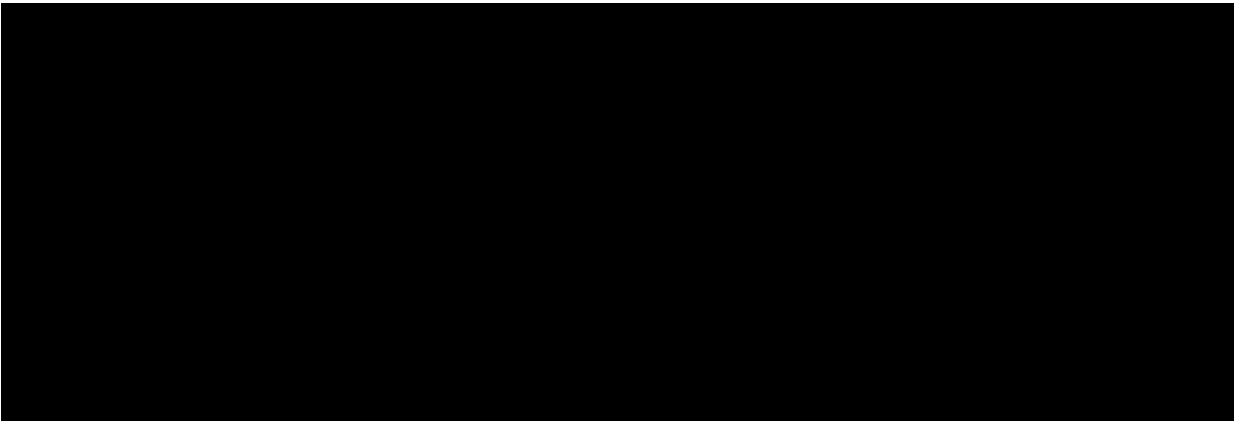
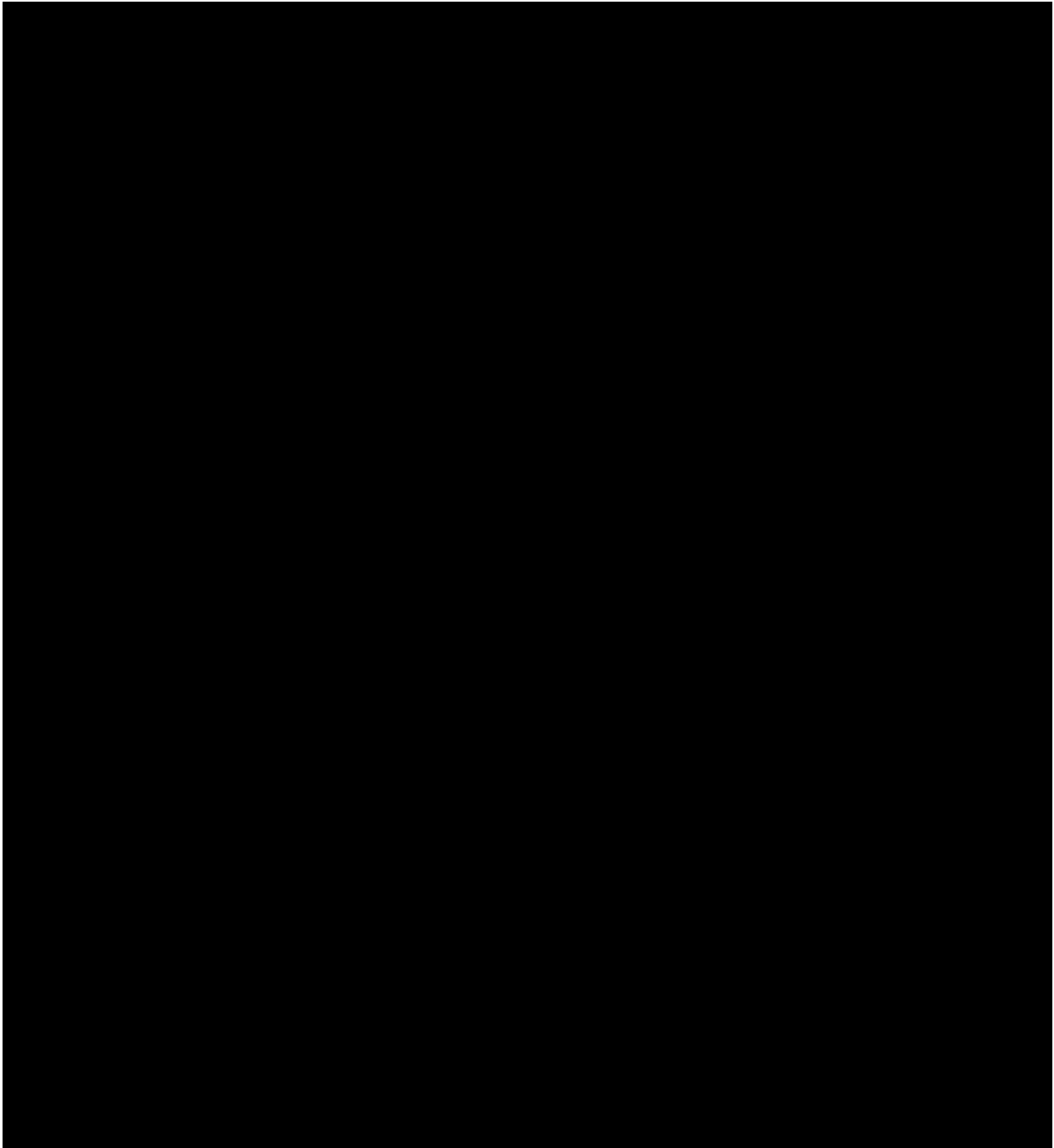
[Redacted text block]



Na uwagę zasługuje, że wyniki wariantów skrajnych są obarczone dużą niepewnością. Z uwagi na niskie rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku, wszystkie uwzględnione w analizie parametry cechuje znaczna zmienność. Skrajne warianty oceny liczebności populacji skonstruowano z uwzględnieniem całego zakresu zmienności wszystkich parametrów, co przy takiej niskiej liczebności populacji poskutkowało znacznym zakresem zmienności oszacowanej liczebności populacji docelowej pacjentów w każdym roku.

Przedstawione obliczenia pozwoliły określić także liczbę pacjentów, którzy będą w horyzoncie analizy włączani do leczenia II linii. Wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego przeprowadzonego w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia. Od momentu nowelizacji Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej [31] do chwili obecnej (luty 2021 r.) ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [68], [137] terapii ozymertynibem stosowanym w leczeniu EGFR-zależnego NDRP z obecnością mutacji T790M w 3 i kolejnych liniach leczenia co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii. Ze względu na brak informacji co do momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem lub jej kontynuacji u ww. pacjentów, w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia wśród wszystkich pacjentów (liczba pacjentów = 0).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również możliwość stosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [68], [137].

Przyjęto, że pacjentów takich może być [REDACTED]

Model analizy opiera się na liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie. W celu oceny kosztów ponoszonych na opiekę pacjentów stosujących ozymertynib w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych przyjęto, że 2 pacjentów, których dotyczyły opinie AOTMiT [68], [137] rozpoczęło stosowanie ozymertynibu zaraz po opublikowaniu decyzji (20.01.2020 i 22.05.2020; średnio 10 miesięcy temu); w przypadku dodatkowych pacjentów (ogólna liczba pacjentów leczonych ozymertynibem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych >2) przyjęto, że rozpoczną oni leczenie w

środku okresu od publikacji decyzji AOTMiT (średnio 5 miesięcy temu). Obliczenia przeprowadzono dla standardowego pacjenta leczonego ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, przyjmując średni moment rozpoczęcia leczenia oraz uwzględniając koszty (na takim samym poziomie jak dla ozymertynibu stosowanego w programie lekowym) ponoszone wyłącznie w horyzoncie czasowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono stosowanie ozymertynibu w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych; w nowym scenariuszu – kontynuację leczenia (rozpoczętego ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych) w proponowanym programie lekowym.

Większość pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie ozymertynibu w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych obniżają liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w proponowanym programie w 1. roku jego realizacji. Wyjątkiem stanowią tutaj pacjenci, którzy przeżyli do momentu inicjalizacji programu lekowego wyłącznie dzięki zastosowaniu ozymertynibu w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. Znając średni moment rozpoczęcia leczenia ozymertynibem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych liczbę takich pacjentów oszacowano na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [136] – w sposób analogiczny do oceny pacjentów dożywających do momentu realizacji programu lekowego, z uwzględnieniem ryzyka zgonu pacjentów poddawanych chemioterapii (por. rozdział 2.5.2.1.1.).

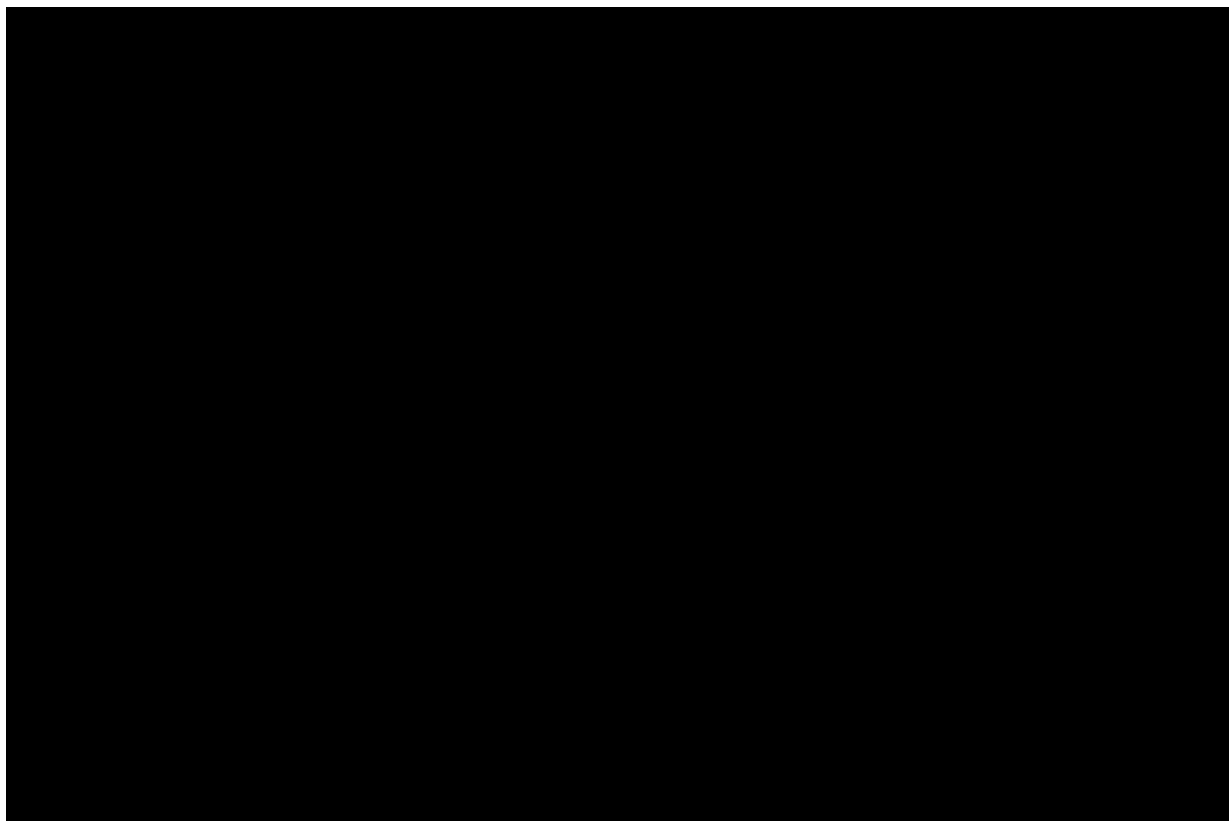
2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.



2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

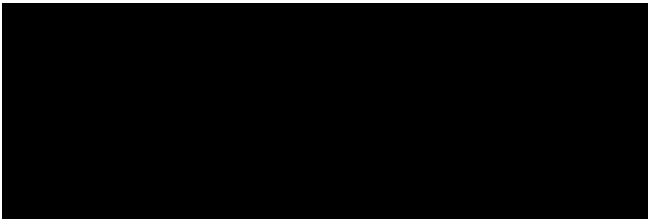


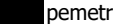
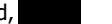
Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2020 roku, z aktualizacją przeprowadzoną na początku lutego 2021 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [136]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [136] określono średnie koszty i zużycie zasobów w okresie pierwszych 24 miesięcy od rozpoczęcia III i kolejnych linii leczenia, z podziałem na stosowane leczenie (tabela poniżej).

Bezpośrednie dane wejściowe analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji w/w parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [136]).

Tabela 8. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [136].

Parametr	Wartość	Źródło																		
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Istniejąca, w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]																		
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne	Założenia, [30], [40]																		
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii		Propozycja Wnioskodawcy																		
Dawka na podanie porównywanych interwencji	<table border="1"> <tr> <td>Ozymertynib</td> <td>80 mg/d, RDI = 99,0%, do zgonu, progresji lub dyskontynuacji z powodu zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> pemetreksed w dawce 500 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; gemcytabina w dawce 1000 mg/m² pow. ciała podawana raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; docetaksel w dawce 75 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 4 lub 6 cykli (uwzględniono 5 cykli) lub do zgonu/progresji; winorelbina w dawce 30 mg/m² pow. ciała, podawana czterokrotnie w 28-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji </td> </tr> </table> <p>Chemioterapia:  docetaksel,  pemetreksed,  winorelbina i  gemcytabina</p>	Ozymertynib	80 mg/d, RDI = 99,0%, do zgonu, progresji lub dyskontynuacji z powodu zdarzeń niepożądanych	Chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> pemetreksed w dawce 500 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; gemcytabina w dawce 1000 mg/m² pow. ciała podawana raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; docetaksel w dawce 75 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 4 lub 6 cykli (uwzględniono 5 cykli) lub do zgonu/progresji; winorelbina w dawce 30 mg/m² pow. ciała, podawana czterokrotnie w 28-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji 	AURA2, AURA3, Charakterystyka [57], Komunikat DGL NFZ [49], opinie ekspertów														
Ozymertynib	80 mg/d, RDI = 99,0%, do zgonu, progresji lub dyskontynuacji z powodu zdarzeń niepożądanych																			
Chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> pemetreksed w dawce 500 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; gemcytabina w dawce 1000 mg/m² pow. ciała podawana raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; docetaksel w dawce 75 mg/m² pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 4 lub 6 cykli (uwzględniono 5 cykli) lub do zgonu/progresji; winorelbina w dawce 30 mg/m² pow. ciała, podawana czterokrotnie w 28-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji 																			
Koszt jednostkowy porównywanych interwencji	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Jednostka</th> <th>Koszt w PLN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ozymertynib</td> <td>opakowanie</td> <td>Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy</td> </tr> <tr> <td>pemetreksed</td> <td>1 mg</td> <td>0,62 PLN</td> </tr> <tr> <td>gemcytabina</td> <td>1 mg</td> <td>0,05 PLN</td> </tr> <tr> <td>docetaksel</td> <td>1 mg</td> <td>0,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>winorelbina</td> <td>1 mg</td> <td>2,09 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Jednostka	Koszt w PLN	Ozymertynib	opakowanie	Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy	pemetreksed	1 mg	0,62 PLN	gemcytabina	1 mg	0,05 PLN	docetaksel	1 mg	0,80 PLN	winorelbina	1 mg	2,09 PLN	Wnioskodawca, [115]
	Jednostka	Koszt w PLN																		
Ozymertynib	opakowanie	Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy																		
pemetreksed	1 mg	0,62 PLN																		
gemcytabina	1 mg	0,05 PLN																		
docetaksel	1 mg	0,80 PLN																		
winorelbina	1 mg	2,09 PLN																		
Dyskontynuacji z powodu zdarzeń niepożądanych	Tak, <i>rate</i> =0,0013	[67]																		
PFS i OS	Najlepiej dopasowane modele parametryczne do zrekonstruowanych danych pacjentów – por. Tabela 4. Analizy ekonomicznej [136] Brak korekty OS względem efektu <i>cross-over</i>	[67]																		

Parametr	Wartość	Źródło
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Stopnia III lub wyższego wg Nie i wsp. 2018 – por. Tabela 5, Tabela 6 Analizy ekonomicznej [136]	[67]
Kolejne linie leczenia (stan „Po progresji”)	[REDAKTOWANE] (odsetki z uwzględnieniem leczenia w stanie „Przed progresją” – por. Tabela 7 Analizy ekonomicznej [136])	założenie, [55], opinie ekspertów
Okres stosowania kolejnych linii leczenia	Do zgonu lub zakończenia maksymalnej liczby cykli (modelowanie na podstawie PFS, % zgonów z PF i OS)	Założenie, [55]
Koszt podawania/wydawania i monitorowania leczenia	[REDAKTOWANE] Chemioterapia: 557,02 PLN za podawanie i 135,20 PLN na cykl	Założenie, [62], [63], [70], [72]
Pozostałe koszty	Koszt BSC: 3 933,11 PLN za 4 tygodnie (uwzględniono 6-tygodniowy koszt) Koszt opieki końca życia: 6 815,91 PLN [REDAKTOWANE]	Założenie, [55], [56], [66], [74], [116], GUS (CPI, zdrowie), Wnioskodawca
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	określono zgodnie ze sposobem oceny kosztów w [55] i [116] (poprzednie analizy dla Tagrisso, których założenia zostały zaakceptowane przez AOTMiT) – por. Tabela 15 Analizy ekonomicznej [136]	Założenia, [55], [66], [116]

W modelu określającym koszty dla NFZ realizacji proponowanego programu lekowego uwzględniono możliwość włączenia danego pacjenta każdego miesiąca horyzontu czasowego analizy.

Rozważano włączenie wszystkich pacjentów:

- na początku każdego roku horyzontu czasowego BIA,
- jednostajnie w ciągu roku (tj. każdego miesiąca włączana 1/12 liczby pacjentów włączanych w całym roku) [55] oraz
- oczekiwany rozkład uwzględniający włączenie zaraz po refundacji wnioskowanej technologii (po wdrożeniu zmian w programach lekowych) większej liczby pacjentów (pacjenci ze stanem klinicznym wskazanym we Wniosku, który został diagnozowany w latach poprzednich. Tacy pacjenci mogą oczekiwać na włączenie do programu lekowego, przez co w momencie uzyskania refundacji zostaną włączeni szybciej), która stopniowo ulegnie zmniejszeniu do stałego poziomu i osiągnie jednostajny rozkład pacjentów po miesiącach.

Informacje na temat uwzględnionych rozkładów przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Odsetek pacjentów włączanych do leczenia każdego miesiąca horyzontu czasowego.

	Oczekiwany		Na początku roku		Jednostajny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Miesiąc 1	5,0%	8,3%	100,0%	100,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 2	30,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 3	15,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 4	10,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 5	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 6	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%

	Oczekiwany		Na początku roku		Jednostajny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Miesiąc 7	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 8	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 9	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 10	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 11	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%
Miesiąc 12	5,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych w danym miesiącu do leczenia, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów włączanych w danym miesiącu oraz średniego zużycie danego zasobu medycznego do końca roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Przykładowo, pacjent włączany w 2. miesiącu roku 1. może w danym roku generować koszty przez maksymalnie 11 miesięcy oraz przez maksymalnie 12 miesięcy w roku 2.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy (rok 1 i rok 2) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [136].

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „najbardziej prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,

- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 10. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5
Wariant 1	Wariant 1	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 2	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 3	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 4	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 5	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 6	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 7	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 8	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 9	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 10	100%	100%	100%	100%	100%
Wariant 2	Wariant 1	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 2	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 3	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 4	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 5	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 6	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 7	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 8	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 9	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 10	100%	100%	100%	100%	100%
Wariant 3	Wariant 1	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 2	100%	100%	100%	100%	100%
Wariant 4	Wariant 1	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 2	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 3	100%	100%	100%	100%	100%
	Wariant 4	100%	100%	100%	100%	100%

Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w danym miesiącu	Por. Tabela 9
Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie średniego zużycia zasobów medycznych i średnich kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenia	Por. Tabela 7

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków I linii, zużycia leków II linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [136] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie znajduje się w tabeli 8.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

nr	Opis scenariusza	
SA 00	analiza podstawowa	
SA 01	Skrajne scenariusze liczebności populacji	Wariant minimalny
SA 02		Wariant maksymalny

nr	Opis scenariusza	
SA 03	Odsetek pozytywnych testów na T790M na podstawie opinii ekspertów klinicznych	Wariant prawdopodobny
SA 04		Wariant minimalny
SA 05		Wariant maksymalny
SA 06	Moment włączenia pacjenta do programu	Wszyscy na początku roku
SA 07		Jednostajnie w trakcie roku
SA 08		Oczekiwany
SA 09	Obliczenia <u>pomijające</u> refundację ozymertynibu w I linii leczenia	Wariant prawdopodobny
SA 10		Wariant minimalny
SA 11		Wariant maksymalny
SA 12	Formuła kalkulacji powierzchni ciała	Gehan i George
SA 13		DuBois
SA 14		Mosteller
SA 15		Boyd
SA 16		AURA3
SA 17	Charakterystyki pacjentów: opcjonalne źródło danych	AURA2
SA 18	Masa ciała: 95% CI	60,63
SA 19		63,17
SA 20	Wzrost: 95% CI	160,72
SA 21		162,48
SA 22	RDI dla ozymertynibu: opcjonalne źródła danych	AURA3
SA 23		AURA2
SA 24		DGL NFZ (I kw. 2019)
SA 25	RDI dla ozymertynibu = 100%	
SA 26	Dyskontynuacja leczenia ozymertynibu z powodu AE: pominięta	uwzględniona
SA 27		pominięta
SA 28	Dyskontynuacja leczenia ozymertynibu z powodu AE: na podstawie AURA3	
SA 29	Komparator: pojedyncze schematy leczenia zamiast mix'u	pemetreksed
SA 30		gemcytabina
SA 31		docetaksel
SA 32		winorelbina
SA 33	RDI dla leków w chemioterapii: +/- 25%	75%
SA 34		125%
SA 35	Komparator jak w badaniu [67]: bewacyzumab + docetaksel	
SA 36	OS ozymertynib: opcjonalne rozkłady	Uogólniona Gamma
SA 37		Log-logistyczna
SA 38		Log-normalna
SA 39	OS komparator: opcjonalne rozkłady	Weibull
SA 40		Log-logistyczna
SA 41		Log-normalna
SA 42	PFS ozymertynib: opcjonalne rozkłady	Weibull
SA 43		Gompertz
SA 44		Uogólniona Gamma
SA 45	PFS komparator: opcjonalne rozkłady	Log-logistyczna
SA 46		Log-normalna
SA 47		Uogólniona Gamma
SA 48	PFS, OS: AURAex/AURA2 ozymertynib (24 mies.) vs IMPRESS dla komparatora (dopasowane dane)	
SA 49	PFS, OS: AURAex/AURA2 dla ozymertynibu, IMPRESS dla komparatora (naiwne zestawienie)	
SA 50	PFS, OS komparatora na podstawie badania IMPRESS (naiwne zestawienie)	
SA 51	PFS, OS komparatora na podstawie badania Schuler 2015 [100] (naiwne zestawienie)	

nr	Opis scenariusza	
SA 52	PFS, OS komparatora na podstawie badania Park 2015 [71] (naiwne zestawienie)	
SA 53	OS: AURAex/AURA2 (24 mies.) vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, wspólna funkcja (AIC)	
SA 54	OS: AURAex/AURA2 (24 mies.) vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, osobne funkcje (AIC)	
SA 55	OS: AURAex/AURA2 (28 mies.) vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, wspólna funkcja (Weibull OS)	
SA 56	PFS i OS z analizy [46] (na podstawie badania [67]) - poprawione parametry funkcji	
SA 57	PFS i OS z analizy [55] (II linia na podstawie AURA3, Weibull)	
SA 58	Warianty oceny ryzyka AE w grupie ozymertynybu	AURAex i AURA2 (II i III linia)
SA 59		AURA3 (II linia)
SA 60		Nie 2018 (III linia)
SA 61		Pominięte
SA 62	Warianty oceny ryzyka AE w grupie komparatora	AURA3 (II linia)
SA 63		IMPRESS (II linia)
SA 64		Schuler 2015 (III linia)
SA 65		Park 2015 (II linia)
SA 66		Nie 2018 (III linia)
SA 67		Pominięte
SA 68	Pominięty wpływ ryzyka AE na koszt i wagi użyteczności w obydwu grupach	
SA 69	Zużycia leków po progresji - warianty	Do zgonu lub zakończenia maksymalnej liczby cykli (modelowanie na podstawie PFS, % zgonów z PF i OS)
SA 70		Średnia długość stosowania przed progresją w grupie kontrolnej
SA 71	Tylko BSC po progresji	
SA 72	Po progresji chemioterapia u wszystkich	
SA 73	Taki sam odsetek kolejnych terapii w obydwu grupach	
SA 74	Koszt wydania/podania leków ±100%	-100%
SA 75		100%
SA 76	Koszt monitorowania leczenia ±100%	-100%
SA 77		100%
SA 78	Koszt BSC ±100%	-100%
SA 79		100%
SA 80	Koszt opieki końca życia ±100%	-100%
SA 81		100%
SA 82	[Redacted]	
SA 83	[Redacted]	
SA 84	[Redacted]	[Redacted]
SA 85	[Redacted]	[Redacted]
SA 86	[Redacted]	[Redacted]
SA 87	[Redacted]	[Redacted]
SA 88	[Redacted]	[Redacted]
SA 89	[Redacted]	[Redacted]
SA 90	[Redacted]	[Redacted]
SA 91	[Redacted]	[Redacted]
SA 92	[Redacted]	[Redacted]
SA 93	[Redacted]	[Redacted]
SA 94	[Redacted]	[Redacted]

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Tagrisso® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (III i kolejna linia leczenia) i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje. W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia. Od momentu nowelizacji Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej [31] do chwili obecnej (luty 2021 r.) ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [68], [137] terapii ozymertynibem stosowanym w leczeniu EGFR-zależnego NDRP z obecnością mutacji T790M w III i kolejnych liniach leczenia co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii. Ze względu na brak informacji co do momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem ani jej kontynuacji u ww. pacjentów, w scenariuszu istniejącym analizy podstawowej założono brak stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia wśród wszystkich pacjentów (liczba pacjentów = 0).

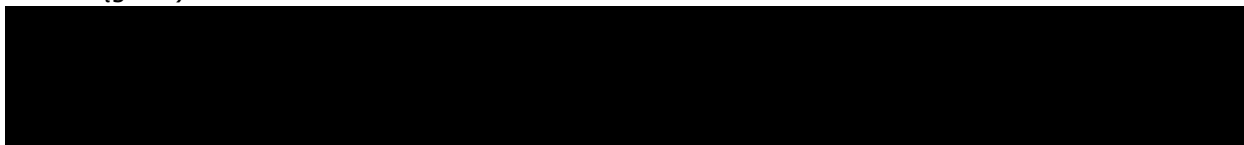
Wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu I (do 1 stycznia 2021 roku) i II linii (od 1 listopada 2017 roku) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc; zgodnie z komunikatami DGL NFZ w 2019 roku oraz w okresie styczeń – sierpień 2020 roku kwota refundacji za ozymertynib stosowany w II linii leczenia wyniosła odpowiednio 19 050 154 PLN i 17 809 099 PLN.

Brakuje innych danych umożliwiających określenie wydatków z budżetu płatnika publicznego na leczenie ozymertynibem chorych z innych populacji niż ta której dotyczy niniejsza analiza (tj. w I lub II linii leczenia).

Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. W chwili obecnej ci pacjenci nie są zidentyfikowani (ocena obecności mutacji T790M genu EGFR nie jest powszechnie przeprowadzana, gdyż wnioskowana technologia nie jest dostępna w III lub kolejnej linii leczenia).

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba pacjentów z NDRP i mutacją T790M w genie EGFR, którzy mogliby rozpocząć leczenie ozymertynibem w III lub kolejnych liniach leczenia wyniesie (wartości zaokrąglone):



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® w III i kolejnych liniach leczenia NDRP z mutacją T790M w genie EGFR będzie związane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3. ANALIZA WRAZLIWOSCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

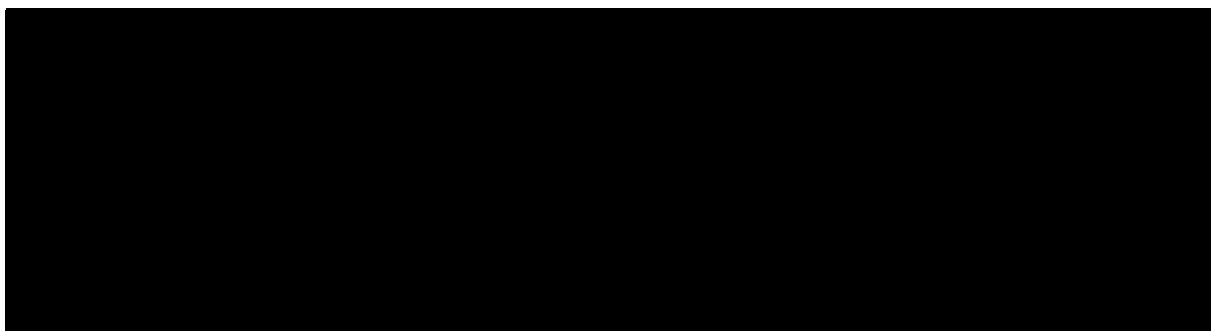
Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Największy wpływ na wyniki (zmiana o co najmniej 1 mln PLN) odnotowano w przypadku zmiany:

- skrajnych wariantów oceny liczebności populacji;



- uwzględnienia danych źródłowych dotyczących PFS i OS jak w analizie dla II linii leczenia [55] wraz z uwzględnieniem długości stosowania ozymertynibu na podstawie danych dotyczących czasu do dyskontynuacji w badaniu AURA3 (ekstrapolacja możliwości podawania ozymertynibu po progresji); oraz
- uwzględnienia niektórych zestawów danych dotyczących PFS i OS z badań AURAex/AURA2/AURA3 lub IMPRESS [136];
- liczby pacjentów z analizowanej populacji stosujących ozymertynib w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych.



Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że najwyższy wpływ na zmiany inkrementalne wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.

Tabela 17. Refundacja ozymertynibu w analizowanym wskazaniu.

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

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów stosujących ozymertynib w II linii leczenia.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Tagrisso® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia. Od momentu nowelizacji Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej [31] do chwili obecnej (luty 2021 r.) ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [68], [137] z terapii ozymertynibem stosowanym w leczeniu EGFR-zależnego NDRP z obecnością mutacji T790M w 3 i kolejnych liniach leczenia co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii. Ze względu na brak informacji co do momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem lub jej kontynuacji u ww. pacjentów, założono że obecnie wnioskowana technologia nie jest refundowana.

Niemniej jednak w przypadku negatywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej rozważanego problemu decyzyjnego, żaden z pacjentów nie będzie miał możliwości leczenia ozymertynibem w analizowanym wskazaniu.

Także w przypadku wydania negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT w odniesieniu do niniejszego wniosku nie będzie możliwe ewentualne dalsze stosowanie ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia EGFR-zależnego NDRP z mutacją T790M w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej (zgodnie z Ustawą o Funduszu Medycznym [138] wydanie rekomendacji Prezesa AOTMiT, o której mowa w art. 35 ust. 6 pkt 2 ustawy o refundacji sprawi, że terapia nie będzie mogła być finansowana w ramach RDTL).

Wśród pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR nie ma innej zalecanej opcji terapeutycznej niż wnioskowana technologia [40].

Niemniej jednak w chwili obecnej (przy braku dostępu do ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia) test na obecność mutacji T790M nie jest przeprowadzany. Pacjenci, którzy po teście kwalifikowaliby się do stosowania wnioskowanej technologii, poddawani są obecnie leczeniu tak jak pacjenci bez potwierdzonej obecności mutacji T790M. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualne postępowanie terapeutyczne w Polsce opierające się na stosowaniu chemioterapii, tj. docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny lub winorelbiny w monoterapii.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci mają w chwili obecnej możliwość zastosowania innych, mniej skutecznych opcji terapeutycznych.

W polskiej praktyce klinicznej w leczeniu NDRP w trzeciej i kolejnych liniach zdarzają się przypadki zastosowania u pacjentów z mutacjami genu EGFR chemioterapii w I linii leczenia, a inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (tj. gefitynibu, erlotynibu lub afatynibu) dopiero w II linii leczenia, co jest niewłaściwym postępowaniem wynikającym z niedoskonałości systemu opieki zdrowotnej (zaniechania właściwej diagnostyki przez lekarza, bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik badania genetycznego czy potrzeby szybkiego wdrożenia terapii z powodu zaostrzenia choroby) [40]. Z tego powodu, refundacja ceny ozymertynibu pozwoli uzupełnić lukę w systemie opieki zdrowotnej w leczeniu III i kolejnych linii EGFR-zależnego NDRP z mutacją T790M i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii [REDACTED]

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wysoko skutecznej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej niemającej alternatywy terapeutycznej o co najmniej takiej samej skuteczności;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [136]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [136] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Skutkiem tego przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości uwzględniającą wszystkie newralgiczne założenia modelu [136].

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w

odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentów leczonych EGFR-TKI starszej generacji oraz ozymertynibem (II linia) w Polsce. Pomimo, iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentów leczonych w Polsce, ekstrapolacja tych danych nie uwzględnia jednak nieoczekiwanych zdarzeń w obrębie systemu opieki zdrowotnej w Polsce, które mogłyby spowodować drastyczny wzrost liczby pacjentów włączanych do tych programów. Przykładem może być gwałtowny wzrost (tj. większy wzrost niż wynika z ekstrapolacji) częstotliwości przeprowadzania testów genetycznych wśród pacjentów z NDRP w Polsce. Niemniej jednak nic nie wskazuje na możliwość wystąpienia takiego zjawiska, co zostało odzwierciedlone poprzez aktualne wykorzystanie ozymertynibu w II linii leczenia.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie EGFR.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku braku opublikowanych danych – opinie ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [136] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, stosowanie produktu leczniczy Tagrisso® w III i kolejnych liniach leczenia nie jest powszechnie finansowane ze środków publicznych.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tagrisso® na sugerowanych zasadach spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji.

Określony w ramach niniejszej analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wyników wspomnianego modelu wykazano następujące dodatkowe efekty wnioskowanej technologii względem aktualnego postępowania:

- prawie dwukrotne przedłużenie dalszego życia chorego (o około 1,5 roku, co stanowi około 92,7% średniego dalszego przeżycia pacjentów z grupy komparatora);
- wzrost mediany dalszego przeżycia całkowitego o 9,3 miesiąca.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci mają możliwość stosowania mniej skutecznych opcji terapeutycznych.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: luty 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: luty 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2021).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: luty 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2020 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2020 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: listopad 2020).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Guan H, Liu G, Xie F, Sheng Y, Shi L. Cost-effectiveness of Osimertinib as a Second-line Treatment in Patients With EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Clin Ther*. 2019 Nov;41(11):2308-2320.e11. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.09.008. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31607559..
- [47] Gregory J, Dyer M, Hoyle C, Mann H, Hatswell AJ. The validation of published utility mapping algorithms: an example of EORTC QLQ-C30 and EQ-5D in non-small cell lung cancer. *Health Econ Rev*. 2020 Apr 21;10(1):10. doi: 10.1186/s13561-020-00269-w. PMID: 32319016; PMCID: PMC7175479.
- [48] Jiang SX, Walton RN, Hueniken K, Baek J, McCartney A, Labbé C, Smith E, Chan SWS, Chen R, Brown C, Patel D, Liang M, Eng L, Sacher A, Bradbury P, Leigh NB, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Hurry M, O’Kane GM. Real-world health utility scores and toxicities to tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2019 Dec;8(18):7542-7555. doi: 10.1002/cam4.2603. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31650705; PMCID: PMC6912023.
- [49] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).

- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: listopad 2020).
- [55] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.7.2017. www.aotmit.gov.pl
- [56] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.16.2016. www.aotmit.gov.pl
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Tagrisso. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf
- [58] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-9/2014. www.aotmit.gov.pl
- [59] Wu SG, Chiang CL, Liu CY, Wang CC, Su PL, Hsia TC, Shih JY, Chang GC. An Observational Study of Acquired EGFR T790M-Dependent Resistance to EGFR-TKI Treatment in Lung Adenocarcinoma Patients in Taiwan. *Front Oncol*. 2020 Sep 4;10:1481. doi: 10.3389/fonc.2020.01481. PMID: 33014788; PMCID: PMC7498675.
- [60] Mann H, Andersohn F, Bodnar C, Mitsudomi T, Mok TSK, Yang JC, Hoyle C. Adjusted Indirect Comparison Using Propensity Score Matching of Osimertinib to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with EGFRm T790M NSCLC Who Have Progressed after EGFR-TKI. *Clin Drug Investig*. 2018 Apr;38(4):319-331. doi: 10.1007/s40261-017-0611-3. PMID: 29247383; PMCID: PMC5856890.
- [61] Marinis F, Wu YL, de Castro G Jr, Chang GC, Chen YM, Cho BC, Freitas HC, Jiang L, Kim SW, Martin C, Metro G, Provencio M, Vansteenkiste J, Vicente D, Zhou Q, Miranda MF, Bakker NA, Rigas JR, Cheema PK. ASTRIS: a global real-world study of osimertinib in >3000 patients with EGFR T790M positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2019 Sep;15(26):3003-3014. doi: 10.2217/fon-2019-0324. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339357.
- [62] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 180/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 12-08-2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [63] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 180/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 12-08-2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [64] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenkov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 23/2020/DSOZ z dnia 28-02-2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. www.nfz.gov.pl.
- [67] Nie K, Zhang Z, Zhang C, Geng C, Zhang L, Xu X, Liu S, Wang S, Zhuang X, Lan K, Ji Y. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018 Jul;121:5-11. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.04.012. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29858027.
- [68] AOTMiT. Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii. Nr: OT.422.43.2020. Maj 2020.
- [69] Vickers AD, Winfree KB, Cuyun Carter G, Kiiskinen U, Jen MH, Stull D, Kaye JA, Carbone DP. Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Apr 15;19(1):353. doi: 10.1186/s12885-019-5569-5. PMID: 30987609; PMCID: PMC6466705.
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim J-S, Kim TM, Lee S-H, Kim D-W, Lee JS, Heo DS. (2015) Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Res Treat* 47(4):630–637
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl.

- [73] Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, Cantarini M, Mitsudomi T. (2016) LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *Journal of Thoracic Oncology* 11(4):S152–S153
- [74] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 23/2020/DSOZ z dnia 28-02-2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. www.nfz.gov.pl.
- [75] Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang JC-H, Lu Y, Atagi S, Ponce S, Lee DH, Liu Y, Yoh K, Zhou J-Y, i in. (2015) Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 16(8):990–998
- [76] Soria J-C, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang JC-H, Lu Y, Atagi S, Aix SP, Rukazenkov Y, Taylor R, Mok TSK. (2016) Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on 1st line gefitinib (IMPRESS study): Final overall survival (OS) analysis. *Ann Oncol* 27(suppl_6):
- [77] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9. PMID: 22297116; PMCID: PMC3313891.
- [78] Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W, San Tan P, Del Giglio A, de Lima Lopes G Jr. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 May 31. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1395.
- [79] Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0460. doi:10.1097/MD.0000000000010460.
- [80] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramaling SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [81] Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbl K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- [82] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbl K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi:10.1093/annonc/mdw611.
- [83] Brown, T., G. Pilkington, A. Bagust, et al. (2013) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 17(31): 1-278.
- [84] Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer*. 2017 Jul;18(4):388-395.e4. doi: 10.1016/j.clc.2016.12.015.
- [85] Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Boland A, Greenhalgh J, Dundar Y, Richardson M, McEntee J, Marshall E. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. LRIG, University of Liverpool, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/125901/#/>
- [86] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84. doi:10.1186/1477-7525-6-84.
- [87] Greenhalgh J, Beale S, Boland A, Bagust A, Dwan K, Richardson M, Fleeman N, McEntee J, Dundar Y, Palmer D. Paclitaxel formulated as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer: A Single Technology Appraisal. LRIG, 2014. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1310501/#/>
- [88] Edwards SJ, Barton S, Nherera L, Trevor N, Krause T, Thurgar EJ. Pixantrone monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A Single Technology Appraisal. BMJ-TAG, London, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/105901/#/>
- [89] Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80. doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.019.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.

- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):805-811. doi:10.1097/JTO.0000000000000156
- [95] Lin, J. J., Cardarella, S., Lydon, C. A., Dahlberg, S. E., Jackman, D. M., et al. (2016). Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 11(4): 556-565
- [96] Yoshioka, H., Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., et al. (2014). Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 8117). DOI: jco.2014.32.15_suppl.8117
- [97] Batson, S., Mitchell, S. A., Windisch, R., Damonte, E., Munk, V. C., et al. (2017). Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 10: 2473-2482.
- [98] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [99] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [100] Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bannouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):417-23. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
- [101] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramaling SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [102] Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477.
- [103] Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013. 8(8):997-1003
- [104] Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):288-93.
- [105] Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making*. 2015 Oct;35(7):912-26.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl
- [108] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4331.6.2017. www.aotmit.gov.pl
- [109] Ezeife DA, Kirk V, Chew DS, Nixon NA, Lee R, Le LW, Chan KK, Leigh NB. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer*. 2018 Nov;125:1-7. doi:10.1016/j.lungcan.2018.08.024.
- [110] Wu B, Gu X, Zhang Q, Xie F. Cost-Effectiveness of Osimertinib in Treating Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018 Sep 26. pii: theoncologist.2018-0150. doi:10.1634/theoncologist.2018-0150.
- [111] CADTH. Osimertinib (Tagrisso) NSCLC (first line) - Initial Economic Guidance Report. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_1stln_in_egr.pdf
- [112] Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Sep 12;16(1):179. doi: 10.1186/s12955-018-0994-8.

- [113] Holleman M, Al MJ, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness analysis of first-line osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. ISPOR Europe 2018. Barcelona, Spain, November, 2018. <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/86814?pdfid=58938>
- [114] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, Gallucci R, Garassino MC, Cinquini M. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 May;94(2):213-27. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.11.005
- [115] Komunikat DGL z 28.01.2021 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [116] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.7.2019. www.aotmit.gov.pl (Tagrisso w I linii)
- [117] Ługowska I, Szkulciecka-Dąbek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research* (2):41–47.
- [118] Przetargi.info.
- [119] Wagenmakers EJ, Farrell S. AIC model selection using Akaike weights. *Psychon Bull Rev*. 2004 Feb;11(1):192-6. doi: 10.3758/bf03206482. PMID: 15117008.
- [120] Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020 Nov;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x. PMID: 32754857; PMCID: PMC7547043.
- [121] Chang C, Park S, CHOI YR, Tan SC, Kang SH, Back HJ, Suh D. Measurement of utilities by time to death related to advanced non-small cell lung cancer in South Korea. *Value in Health* 2016 19 :7 (A744).
- [122] Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS One*. 2020 Jan 16;15(1):e0226196. doi: 10.1371/journal.pone.0226196. PMID: 31945065; PMCID: PMC6964893.
- [123] Chevalier J, Lay KL, Pouvourville G. Health state utility values in advanced non-small cell lung cancer patients. *Value Health* 2013;16:A419.
- [124] Bhadhuri A, Insinga R, Guggisberg P, Panje C, Schwenkglenks M. Cost effectiveness of pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2019 Dec 27;149:w20170. doi: 10.4414/sm.w.2019.20170. PMID: 31880807.
- [125] O'Kane GM, Su J, Tse BC, Tam V, Tse T, Lu L, Borean M, Tam E, Labbé C, Naik H, Mittmann N, Doherty MK, Bradbury PA, Leigh NB, Shepherd FA, Richard NM, Edelstein K, Shultz D, Brown MC, Xu W, Howell D, Liu G. The Impact of Brain Metastases and Associated Neurocognitive Aspects on Health Utility Scores in EGFR Mutated and ALK Rearranged NSCLC: A Real World Evidence Analysis. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):e501-e509. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0544. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952820; PMCID: PMC6656458.
- [126] Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2019 Jan;37(1):105-116. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. PMID: 30515719; PMCID: PMC6323104.
- [127] Shen Y, Wu B, Wang X, Zhu J. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):443-452. doi: 10.2217/cer-2017-0069. Epub 2018 May 18. PMID: 29775084.
- [128] Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ*. 2018 Feb;21(2):113-121. doi: 10.1080/13696998.2017.1377718. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28880737.
- [129] Y.-L.Wu, T.S.K.Mok, J.-Y.Han, et al. Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Annals of Oncology Volume 30, Supplement 9, November 2019, Page ix158*.
- [130] Ahn MJ, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Sequist LV, Hida T, Yang JCH, Ramalingam SS, Mitsudomi T, Jänne PA, Mann H, Cantarini M, Goss G. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):892-901. doi: 10.1002/cncr.31891. Epub 2018 Dec 4..
- [131] Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*. 2014; 4:e005762.
- [132] Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnern HW, Lorence RM, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase iib/iii trial (lux-lung 1). *J Thorac Oncol*. 2013;8:229–37.
- [133] C. Bodnar, J. Ryan, M. Green. 2766 - Health state utility measured by EQ-5D-5L for EGFRm T790M NSCLC patients treated with osimertinib. *Annals of Oncology* (2016) 27 (6): 351-358. 10.1093/annonc/mdw377
- [134] Beale S, Houten R, Boland A, Mahon J, Chaplin M. Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation positive non-small cell lung cancer [ID1577]: *Cancer Drugs Fund update of TA416. Liverpool Reviews and*

-
- Implementation Group, University of Liverpool, 2019.
<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NIHR129027/#/>
- [135] Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim SW, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Su WC, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenkov Y, Wu YL. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020 Aug 27;S0923-7534(20)42155-6. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2100. Epub ahead of print. PMID: 32861806.
- [136] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2021 roku.
- [137] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/206/REK/Rdtl_81_2019_Tagrisso.pdf
- [138] Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	12
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	20
Tabela 3. Liczba pacjentów stosujących aktualnie refundowane EGFR-TKI w leczeniu NDRP.	23
Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS) pacjentów niestosujących ozymertynibu. Na podstawie wyników modelu [136].	32
Tabela 5. Liczba pacjentów stosujących ozymertynib w I, II, III lub kolejnych liniach leczenia. Wartości zaokrąglone.	34
Tabela 6. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	38
Tabela 7. Koszty (w PLN) i zużycie zasobów medycznych w trakcie pierwszych 2 lat od rozpoczęcia III i kolejnych linii leczenia w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie w 1. miesiącu. Na podstawie modelowania opisanego w [136].	40
Tabela 8. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [136].	41
Tabela 9. Odsetek pacjentów włączanych do leczenia każdego miesiąca horyzontu czasowego.	42
Tabela 10. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	44
Tabela 11. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.	45
Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	45
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. ██████████.	50
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. ██████████.	51
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości. ██████████.	54
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości. ██████████.	57
Tabela 17. Refundacja ozymertynibu w analizowanym wskazaniu.	61
Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	77

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie ozymertynibem. Na podstawie analizy podstawowej [136].	15
Rysunek 2. Liczba pacjentów stosujących EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) w I i w II linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacjami w genie EGFR. Dane SMTP raportowane w (niepełne dane za 2017 rok) [108].	17
Rysunek 3. Algorytm oceny liczebności grupy 1. * obejmuje ocenę możliwości przeżycia do momentu kolejnego testu, niezależnie od tego czy pacjent stosuje kolejne linie leczenia czy też poddawany jest wyłącznie BSC.	26
Rysunek 4. Algorytm oceny liczebności grupy 2. * obejmuje ocenę możliwości przeżycia do momentu kolejnego testu, niezależnie od tego czy pacjent stosuje kolejne linie leczenia czy też poddawany jest wyłącznie BSC.	27
Rysunek 5. Ekstrapolacja liczby pacjentów stosujących EGFR-TKI starszej generacji w I linii leczenia.	28
Rysunek 6. Ekstrapolacja liczby pacjentów stosujących EGFR-TKI starszej generacji w II linii leczenia.	29

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	Luty 2021; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 sty 2021 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 11. i 12.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

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

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia