



---


**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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 EKONOMICZNA**



Kraków, luty 2021

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	11
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	12
2.2. WNIOSKOWANE WSKAZANIE I CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	13
2.3. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	21
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	25
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	26
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	28
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	30
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	50
3.7. DYSKONTOWANIE .....	58
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	59
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	62
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	65
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	65
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	66
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	72
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	73
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	73
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	73
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	75
7. Dyskusja .....	78
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	80
9. BIBLIOGRAFIA .....	81
10. SPIS TABEL .....	88
11. SPIS RYSUNKÓW .....	89
12. ANEKS.....	90
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	90
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	98
12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE.....	106
12.4. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	111
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	116

---

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>EGFR-TKI</b>	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors</i> ; Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NSCLC / NDRP</b>	ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca (pol. NDRP)
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>RDI</b>	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki
<b>■</b>	■
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w III lub kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR.

Przeprowadzenie analizy było konsekwencją pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie ratunkowego dostępu do wnioskowanej technologii lekowej [68].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z 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 ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach dla leku Tagrisso® [68]. Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują dwa wskazania:

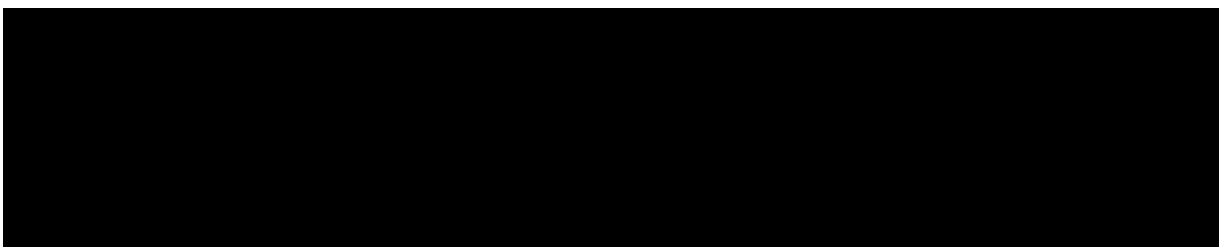
- 1) leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;
- 2) leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem 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 2. zarejestrowanym wskazaniem, u których w II linii leczenia nie stosowano ozymertynibu.

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych 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. 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 zmniejsza się 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. Tym samym pacjenci, którzy po teście kwalifikowaliby się do stosowania wnioskowanej technologii, poddawani są leczeniu tak jak pacjenci bez potwierdzonej obecności mutacji T790M. W ramach niniejszej analizy wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym 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.

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego – badanie Nie i wsp. 2018 [67] porównujące stosowanie ozymertynibu w III linii leczenia względem leczenia bewacyzumabem i docetakselem. Wyniki tego badania zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Wykorzystując metodę opisaną przez Guyot i wsp. [77], zrekonstruowano indywidualne dane pacjentów na podstawie opublikowanych krzywych Kaplan-Meier w badaniu Nie i wsp. 2018 [67]. Do uzyskanych danych dopasowano standardowe modele parametryczne przeżycia. Uwzględniono najlepiej dopasowane parametryczne modele PFS i OS oceniając na podstawie wartości wag Akaike [119] (parametr ściśle skorelowany z wysokością AIC skorygowanego o liczbę obserwacji) oraz wizualnego dopasowania.

Zarówno w przeglądzie systematycznym [41], jak i w opracowaniu AOTMiT [68] wykazano, że stosowanie ozymertynibu w II linii leczenia wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak stosowanie ozymertynibu w kolejnych liniach leczenia (np. analiza danych pacjentów włączonych do badań AURAex i AURA2 wykazała przy ostatniej aktualizacji, że przeżycie całkowite pacjentów

leczonych ozymertynibem w II linii jest bardzo zbliżone do przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ozymertynibem w III lub kolejnych liniach leczenia). Co więcej, rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia (badania AURA2 i AURA3), nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia. Wynika z tego, że dowody naukowe dotyczące stosowania ozymertynibu w II linii leczenia stanowią również dowód na skuteczność tego leku w kolejnych liniach leczenia.

Na tej podstawie w analizie uwzględniono również badania kliniczne dotyczące stosowania ozymertynibu w II linii leczenia – uwzględniono badania jednoramienne dla ozymertynibu (AURAex, AURA2), randomizowane badanie kliniczne III fazy (AURA3; ozymertynib vs pemetreksed i karboplatyna/cisplatyna) i porównanie pośrednie dopasowanych grup pacjentów z badań AURAex, AURA2 i IMPRESS (ozymertynib vs pemetreksed i karboplatyna/cisplatyna).

W celu weryfikacji wyników modelu uwzględniono również informacje z badań Schuler 2015 [100], Park 2015 [71] określających skuteczność poszczególnych schematów chemioterapii (pemetreksed w monoterapii [71]; różne schematy chemioterapii, z przewagą wykorzystania taksanów (np. docetaksel), 40% i pemetreksedu, 27% [100]). Dane z tych badań uwzględniono wyłącznie poprzez naiwne zestawienie, tj. bez adjustacji względem różnych charakterystyk pacjentów leczonych w tych badaniach oraz pacjentów stosujących ozymertynib.

Uwzględnione w analizach źródła danych na temat skuteczności komparatora dotyczą schematów chemioterapii o teoretycznie wyższej skuteczności (bewacyzumab i docetaksel w III linii leczenia; pemetreksed i karboplatyna/cisplatyna w II linii leczenia) niż schematy chemioterapii stosowane w analizowanym wskazaniu w Polsce (docetaksel, pemetreksed, gemcytabina lub winorelbina w monoterapii). Niemniej jednak, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w analizie założono, że skuteczność schematów chemioterapii stosowanych w uwzględnionych źródłach danych odzwierciedla skuteczność komparatora. Za przyjęciem założenia o takiej samej skuteczności chemioterapeutyków w monoterapii przemawiają wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [69]. Wyższą skuteczność pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny wskazano natomiast w badaniu Park 2015 [71].

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących poszczególnych schematów chemioterapii w analizie uwzględniono wszystkie komparatory jednocześnie, oceniając ich udział w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

Co więcej wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [67] stosowali ozymertynib po progresji. Oznacza to, że wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z grupy kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [67] zostały w analizie przeszacowane (podejście konserwatywne – nie była możliwa korekta efektu *cross-over* na podstawie dostępnych danych).

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację ozymertynibu w II linii leczenia i oceniany przez Agencję w 2017 roku [55]. Model został poddany optymalizacji pod względem technicznym i dostosowany do wnioskowanego wskazania przede wszystkim poprzez:

- uwzględnienie dodatkowych źródeł dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii i komparatora (dodano dane z badania Nie i wsp. 2018 [67] dla wnioskowanej technologii i komparatora oraz dodatkowe warianty analiz dotyczących stosowania ozymertynibu i/lub chemioterapii w II i kolejnych liniach leczenia, tj. AURAex/AURA2, IMPRESS, Schuler 2015 [100], Park 2015 [71]);
- uwzględnienie dodatkowych zestawów wag użyteczności i umożliwienie ich korekty względem analizowanych pacjentów;
- zmianę szaty graficznej i optymalizację formuł modułu obliczeniowego analizy (np. jednokrotnie przeliczana formuła tablicowa w miejsce serii standardowych formuł);
- dodanie dodatkowych wariantów (np. alternatywne sposoby uwzględnienia wpływu toksyczności chemioterapii na wagę użyteczności) oraz dodatkowych metod kalkulacji modelu (np. koszt leczenia kolejnej linii w oparciu o obserwowane w modelu przeżycie po progresji choroby);

- przedłużenie długości cyklu z tygodnia [55] do miesiąca (brak istotnego wpływu na precyzję wyników, gdyż dane PFS i OS dotyczyły miesięcznych interwałów; zmiana istotnie zwiększa funkcjonalność modelu i czas jego przeliczania).

W ramach analizy zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 155 514 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018).

W opracowaniu nie przeprowadzono obliczeń o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ponieważ:

- w analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne Nie i wsp. 2018 [67] dowodzące przewagi klinicznej ozymertynibu stosowanego w III linii leczenia nad stosowaniem bewacyzumabu i docetakselu;
- w analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne AURA3 [101], [129], [135] dowodzące przewagi klinicznej ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia nad stosowaniem pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny, które zgodnie z istniejącymi dowodami naukowymi [41], [68] oraz opinią Europejskiej Agencji Leków, świadczy również o przewadze klinicznej wnioskowanej technologii stosowanej w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów kosztowych testowano również skrajne zakresy na poziomie  $\pm 100\%$  wartości uwzględnionej w analizie podstawowej w celu weryfikacji wpływu tych parametrów (często wtórnych bez informacji na temat zakresu zmienności) na wyniki niniejszej analizy.

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

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

## WYNIKI I WNIOSKI

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

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 1,29 względem komparatora;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 1,00 względem komparatora;

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności powyżej progu opłacalności [redacted] oraz poniżej progu opłacalności w przypadku uwzględnienia RSS.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.



[REDACTED]

Ustalono, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności mają założenia dotyczące: efektów stosowania porównywanych technologii (tj. źródła danych na temat PFS i OS, rozkłady OS) i uwzględnione wagi użyteczności.

W ramach analizy wrażliwości ustalono, że uwzględnienie większości opcjonalnych źródeł danych w miejsce danych z badania Nie i wsp. 2018 [67] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano: brak badań dotyczących porównania wnioskowanej technologii z analizowanymi schematami chemioterapii (tylko dane dotyczące bardziej skutecznych schematów chemioterapii, więc stanowi założenie konserwatywne); brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego uczestników badania Nie i wsp. 2018 oraz obecność efektu *cross-over* w tym badaniu (brak możliwości korekty efektu *cross-over* ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badania niesponsorowanego przez AstraZeneca) [67].

Porównanie prognoz niniejszego modelu z wynikami badań klinicznych dotyczących pacjentów z NDRP i mutacjami genów EGFR i/lub po niepowodzeniu stosowania EGFR-TKI pozwoliło potwierdzić wyniki zdrowotne stosowania ozymertynybu oraz potwierdzić estymowany PFS w grupie komparatora. Niemniej jednak ustalono, że prognozy OS modelu dla chemioterapii (mediana 18 miesięcy) są zbliżone do danych OS z badań klinicznych, w których występowało powszechne zjawisko *cross-over* (22,5 miesiąca [129], [135]) oraz wyższe od dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii bez leczenia celowanego w

kolejnych liniach (od 11 do 15 miesięcy [60], [71], [100]). Również zestawienie inkrementalnych efektów zdrowotnych pod postacią różnicy w medianach PFS i OS dla zastosowania ozymertynibu w miejsce komparatora (EGFR-TKI starszych generacji lub schematów chemioterapii, w zależności od badania) świadczyło o przeszacowaniu długości OS w ramieniu komparatora w niniejszym modelu, co prawdopodobnie odpowiadało za znaczny [REDACTED] (ze względu na efekt *cross-over* nie było możliwe oszacowanie pełnego dodatkowego efektu wnioskowanej technologii w zakresie OS). Na podstawie opublikowanych danych dla ozymertynibu stosowanego w I lub II linii leczenia NDRP ustalono, że przy obecnym efekcie *cross-over* wartość przedłużenia mediany OS po zastosowaniu ozymertynibu stanowi od 75% do 78% wartości przedłużenia mediany PFS [64], [80], [129], [135]. W ramach analiz korygujących efekt *cross-over* (statystyczne metody korekty lub adjustowane porównanie pośrednie wyników odrębnych badań) wartość przedłużenia mediany OS stanowiła od 191% do 282% wartości przedłużenia mediany PFS [60], [101], [135]. Modelowanie w ramach niniejszej analizy wykazało, że wartość przedłużenia mediany OS po zastosowaniu ozymertynibu stanowi tylko 124% wartości przedłużenia mediany PFS, czyli wartość niższą od tych uzyskanych po korekcie efektu *cross-over*.

Przedstawione informacje świadczą, że **ze względu na efekt *cross-over* w badaniu Nie i wsp. 2018 [67], „wartość” wnioskowanej technologii (oceniana w ujęciu użytkowym) z dużym prawdopodobieństwem jest wyższa niż sugeruje niniejszy model (przy korekcie efektu *cross-over* otrzymano by znacznie niższą wartość ICUR niż przedstawiono w analizie, o czym świadczą m.in. wyniki analizy wrażliwości).**

W analizie wykazano, że przy dostępnych informacjach na temat skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatora inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z uwzględnieniem korekty *cross-over*:

[REDACTED]

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 płuc, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [68]. Analizowany problem zdrowotny dotyczy pacjentów, u których zalecana ścieżka leczenia onkologicznego nie była możliwa do wdrożenia ze względu na nieplanowane przeszkody uniemożliwiające zastosowanie EGFR-TKI starszej generacji w I linii czy ozymertynibu w II linii. Z uwagi na niekorzystne rokowanie oraz brak skutecznego, alternatywnego to ozymertynibu sposobu leczenia III i kolejnych linii wśród tych pacjentów istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej którą jest wnioskowana technologia.

Wykorzystane w niniejszej analizie wyniki ekstrapolacji dostępnych danych przeżycia całkowitego (nawet bez korekty efektu *cross-over*) wskazują, 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 EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w III lub kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP), z mutacją T790M genu 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 ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

## 2.1. SPOSÓB 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.

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] za opakowanie 30 tabletek niezależnie od mocy tabletki. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

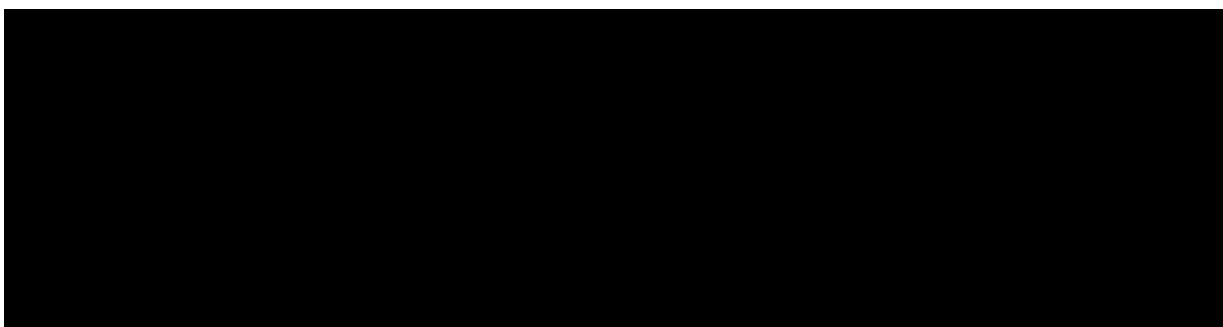
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [136].

## **2.2. WNIOSKOWANE WSKAZANIE I CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

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 2. zarejestrowanym wskazaniem, u których w II linii leczenia nie stosowano ozymertynibu. Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach dla leku Tagrisso® [68].

Zidentyfikowano 3 grupy pacjentów należących do wnioskowanej populacji:

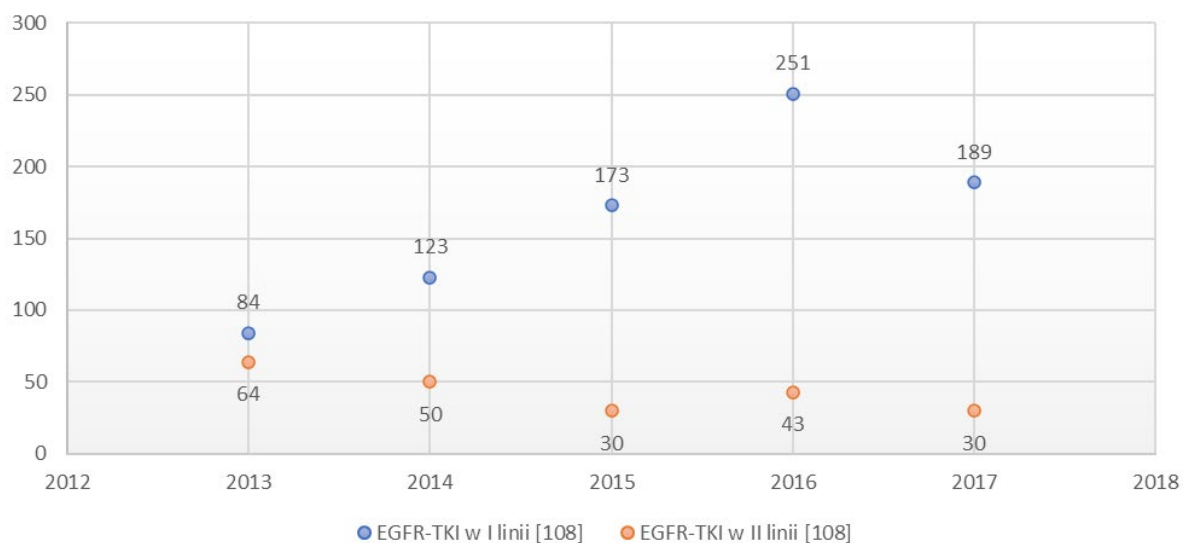
- grupa 1. uwzględnia chorych leczonych EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) w I linii leczenia, u których w kolejnych liniach leczenia (co najmniej w II linii) zastosowano chemioterapię. Grupa uwzględnia również pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną po niepowodzeniu leczenia 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 12.3. oraz arkusz „Ankiety” modelu) powyższe trzy grupy wyczerpują pulę pacjentów, u których ozymertynib miałby potencjalne zastosowanie w III lub kolejnych liniach leczenia. Eksperti wskazali, że grupa 3 jest najmniej liczna i taki stan kliniczny występuje bardzo rzadko. Jeden z ekspertów wskazuje, że ta sytuacja dotyczyć może tylko pacjentów z mutacją T790M *de novo* w genie EGFR (dotyczy [REDACTED] wszystkich chorych wg eksperta).

Co więcej, na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych 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. 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 zmniejsza się w kolejnych latach realizacji programu kosztem wykorzystania tych leków w I linii leczenia (wykres poniżej).



**Rysunek 1. 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].**

Analizowany problem zdrowotny dotyczy pacjentów, u których zalecana ścieżka leczenia onkologicznego nie była możliwa do wdrożenia ze względu na nieplanowane przeszkody uniemożliwiające zastosowanie EGFR-TKI starszej generacji w I linii czy ozymertynibu w II linii. Z uwagi na niekorzystne rokowanie oraz brak skutecznego, alternatywnego to ozymertynibu sposobu leczenia III i kolejnych linii wśród tych pacjentów istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej którą jest wnioskowana technologia.

Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [136], analizowany stan kliniczny dotyczy [REDAKTOWANE]

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [136].

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu danych z badań klinicznych oceniających skuteczność stosowania ozymertynibu lub chemioterapii w leczeniu II lub III linii leczenia (por. rozdział 2.4.); wykorzystano metodę analityczną opartą na kalkulacji pola powierzchni pod funkcjami przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Modelling*, PSM; por. rozdział 3.5.). Wykorzystane metody analizy nie pozwalają skorelować wyjściowych charakterystyk pacjentów z

wynikami zdrowotnymi. Tym samym w opracowaniu uwzględniono charakterystykę chorych jak w badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii.

Jedynymi charakterystykami pacjentów bezpośrednio włączonymi do modelu była masa ciała i wzrost – wykorzystane do obliczenia średniego zużycia leków stosowanych w chemioterapii.

Większość uwzględnionych badań nie raportowała ww. charakterystyk. W analizie uwzględniono dane dostępne z modelu oryginalnego dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badań AURA3 i AURA2 [55] (tabela poniżej).

**Tabela 1. Charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.**

	AURA2	AURA3
Średnia masa ciała (kg)	63,7	61,9
SE masy ciała (kg)	1,25	0,65
Średni wzrost (cm)	162,3	161,6
SE wzrostu	0,82	0,45

W analizie podstawowej uwzględniono dane z AURA3 (badanie o wyższej wiarygodności); w analizie wrażliwości – dane z AURA2.

Na podstawie ww. informacji skalkulowano powierzchnie ciała pacjentów wykorzystując algorytm Mosteller'a (1,667 m<sup>2</sup> w analizie podstawowej); pozostałe metody kalkulacji powierzchni ciała chorych otrzymujących farmakoterapię ozymertynibem (Gehan i George, DuBois i Boyd) testowano w analizie wrażliwości.

### **2.3. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

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

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. Tym samym pacjenci, którzy po teście kwalifikowaliby się do stosowania wnioskowanej technologii, poddawani są leczeniu tak jak pacjenci bez potwierdzonej obecności mutacji T790M.

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny lub winorelbiny w monoterapii [40].



Wybór komparatorów uzasadniono aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Jak opisano w wytycznych klinicznych cytowanych w Analizie problemu decyzyjnego wydaje się, że wśród pacjentów podążających zalecanym schematem postępowania (EGFR-TKI w I i II linii leczenia), w III linii leczenia stosowana jest duoterapia oparta na związkach platyny (przede wszystkim schemat pemetreksedu i karboplatyny lub pemetreksedu i cisplatyny). Niemniej jednak wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów, u których ozymertynib nie był stosowany w I lub II linii leczenia (pacjenci, u których zalecany schemat postępowania nie był wdrożony). Tym samym wydaje się, że duoterapia oparta na związkach platyny nie stanowi odpowiedniego komparatora dla wnioskowanej technologii stosowanej w III lub kolejnych liniach leczenia [68].

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od 4 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.3. oraz arkusz „Ankiety” modelu) leki stosowane w III i kolejnych liniach leczenia zależą od wcześniejszych schematów leczenia. Niemniej jednak przy braku stosowania ozymertynibu w I lub II linii leczenia, III i kolejne linie leczenia opierają się na podawaniu chemioterapeutyków w monoterapii.

**Tabela 2. Wskazane przez ekspertów schematy leczenia stanu klinicznego wskazanego we wniosku refundacyjnym.**

	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4		
<b>Po EGFR-TKI starszej generacji w I linii:</b>						
<b>docetaksel</b>	tak	tak	nie	tak		
<b>pemetreksed</b>	nie	tak	nie	tak		
<b>winorelbina</b>	nie	tak	tak	tak		
<b>gemcytabina</b>	nie	tak	tak	nie		
<b>Po EGFR-TKI starszej generacji w II linii:</b>						
<b>docetaksel</b>	tak	tak	nie	tak		
<b>pemetreksed</b>	nie	tak	tak	nie		
<b>winorelbina</b>	nie	tak	nie	tak		
<b>gemcytabina</b>	nie	tak	tak	nie		

Informacje na temat ekspertów i badania kwestionariuszowego przedstawiono w rozdziale 12.3.

Na podstawie obliczeń w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [136], ustalono, że w całej populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku 70,6% - 71,6% chorych stosowało EGFR-TKI starszej generacji w I linii leczenia (por. arkusz „BIA calculations” modelu, komórki P198:P200). Uwzględniając średnią wartość tego parametru (71,1%) ustalono wypadkowe wykorzystanie poszczególnych schematów chemioterapii: docetaksel, pemetreksed, winorelbina i gemcytabina.

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących poszczególnych schematów chemioterapii w analizie podstawowej uwzględniono wszystkie komparatory jednocześnie, oceniając ich udział w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski. Założono taką samą skuteczność wszystkich schematów chemioterapii (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.). W analizie wrażliwości uwzględniono poszczególne schematy chemioterapii.

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 przypadku konieczności redukcji dawki (niektóre zdarzenia niepożądane, zaburzenia pracy serca) uwzględniono dawkę zmniejszoną do 40 mg raz na dobę.

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]), AURA3 (98,2%; dane dostarczone z modelem [55]) oraz 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 3.6.2.1.).

W opracowaniu uwzględniono stosowanie ozymertynibu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu, zgodnie z 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.

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

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. W ramach scenariusza „DSA 22” analizy wrażliwości uwzględniono dane kliniczne takie jak w analizie przedkładanej AOTMiT uprzednio [55] z uwzględnieniem oceny okresu leczenia ozymertynibem na podstawie funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to treatment discontinuation*, TTD) w badaniu AURA3. Zmiana ta przedłużała 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).

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 możliwe 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)

Drogą e-mailową zapytano eksperta klinicznego (ekspert nr 1 z badania ankietowego opisanego w Analizie ekonomicznej [136]) o częstotliwość występowania w/w 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) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wzrastał o około 1,2%. Niemniej jednak ww. scenariusz nie uwzględniał wpływu kontynuacji leczenia ozymertynibem po progresji na wyniki zdrowotne pacjentów (u tych pacjentów zaobserwowano odpowiedź ognisk chorobowych na leczenie). 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.

Dawkowanie i długość podawania schematów chemioterapii określono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.3. oraz arkusz „Ankiety” modelu). Uwzględniono:

- pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli;

---

\* 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).

- gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawaną raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli (schemat *off-label* wskazany przez ekspertów);
- docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 4 lub 6 cykli (uwzględniono 5 cykli);
- winorelbina w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawaną czterokrotnie w 28-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli.

Uwzględniono podawanie schematów chemioterapii do zakończenia leczenia, zgonu lub progresji choroby.

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

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

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

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego – badanie Nie i wsp. 2018 [67] porównujące stosowanie ozymertynibu w III linii leczenia względem leczenia bewacyzumabem i docetaksem. Wyniki tego badania zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Na uwagę zasługują, że wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej badanie Nie i wsp. 2018 [67] stosowali ozymertynib po progresji. Oznacza to, że wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z grupy kontrolnej prawdopodobnie zostały przeszacowane w analizie, co z dużym prawdopodobieństwem spowodowało wzrost ICUR obserwowany w analizie (stanowi więc podejście konserwatywne).

Mając na uwadze ograniczenia badania Nie i wsp. 2018 [67] (brak możliwości korekty efektu *cross-over* ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badania niesponsorowanego przez AstraZeneca; brak dojrzałości danych OS; brak zaślepienia) do analizy włączono także inne źródła informacji na temat skuteczności klinicznej ozymertynibu i chemioterapii.

Zarówno w przeglądzie systematycznym [41], jak i w opracowaniu AOTMiT [68] wykazano, że stosowanie ozymertynibu w II linii leczenia wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak

stosowanie ozymertynibu w kolejnych liniach leczenia. Co więcej, rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia (badania AURA2 i AURA3), nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia. Wynika z tego, że dowody naukowe dla stosowania ozymertynibu w II linii leczenia wskazują również na skuteczność tego leku w kolejnych liniach leczenia.

Na tej podstawie w analizie uwzględniono również badania kliniczne dotyczące stosowania ozymertynibu w II linii leczenia – uwzględniono badania jednoramienne dla ozymertynibu (AURAex, AURA2), randomizowane badanie kliniczne III fazy (AURA3; ozymertynib vs pemetreksed i karboplatyna/cisplatyna) i porównanie pośrednie dopasowanych grup pacjentów z badań AURAex, AURA2 i IMPRESS (ozymertynib vs pemetreksed i karboplatyna/cisplatyna).

W celu weryfikacji wyników modelu uwzględniono również informacje z badań Schuler 2015 [100], Park 2015 [71] określających skuteczność poszczególnych schematów chemioterapii (pemetreksed w monoterapii [71]; różne schematy chemioterapii, z przewagą wykorzystania taksanów, 40% i pemetreksedu, 27% [100]). Dane z tych badań uwzględniono wyłącznie poprzez naiwne zestawienie, tj. bez adjustacji względem różnych charakterystyk pacjentów leczonych w tych badaniach oraz pacjentów stopujących ozymertynib (brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów umożliwiających przeprowadzenie porównania opartego na grupach pacjentów o dopasowanych charakterystykach).

W toku prac nie uzyskano również danych z badania AURA3 raportowanych w publikacji [135] (dojrzałe dane OS z lub bez korekty efektu *cross-over*). Niemniej jednak wykorzystano wszystkie dane, które były dostępne Wnioskodawcy oraz analitykom AOTMIIT przy ocenie analiz dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w II linii leczenia [55].

Uwzględnione w analizach źródła danych na temat skuteczności komparatora dotyczą schematów chemioterapii o prawdopodobnie wyższej skuteczności (bewacyzumab i docetaksel w III linii leczenia; pemetreksed i karboplatyna/cisplatyna w II linii leczenia) niż schematy chemioterapii stosowane w analizowanym wskazaniu w Polsce (docetaksel, pemetreksed, gemcytabina lub winorelbina w monoterapii). Niemniej jednak, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w analizie założono, że skuteczność schematów chemioterapii stosowanych w uwzględnionych źródłach danych odzwierciedla skuteczność komparatora.

Za przyjęciem założenia o takiej samej skuteczności chemioterapeutyków w monoterapii przemawiają wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [69]; wyższą skuteczność pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny wskazano natomiast w badaniu Park 2015 [71].

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].

Uwzględniono ryzyko zdarzeń niepożądanych stopnia III lub wyższego, które były istotne z punktu widzenia kosztów lub wyników użyteczności w przypadku stosowania ozymertynibu i chemioterapii – wykorzystano zestaw zdarzeń niepożądanych wyselekcjonowany na etapie przygotowania analiz dla ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia [55].

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

W opracowaniu uwzględniono dodatkowy efekt wnioskowanej technologii pod postacią:

- przedłużenia czasu wolnego od progresji choroby i zgonu przed progresją (PFS) oraz
- przedłużenia czasu przeżycia całkowitego (OS).

Jak wspomniano wcześniej dostępne dowody naukowe [41], [68] potwierdzają dodatkowy efekt kliniczny ozymertynibu pod postacią przedłużenia PFS. Niemniej jednak, ze względu na projekt większości badań klinicznych (badania projektowane przy uwzględnieniu PFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, możliwość *cross-over*) w większości badań dla ozymertynibu przedłużenie OS po zastosowaniu tego leku nie osiągało progu istotności statystycznej.

Niemniej jednak potwierdzenie dodatkowego efektu ozymertynibu pod postacią przedłużenia OS stanowią następujące aspekty:

- PFS, czas do następnej linii leczenia i czas do 2. kolejnej linii leczenia są uznanym czynnikiem prognostycznym przy ocenie wpływu OS;
- wyniki badania AURA3 wskazują na istotne przedłużenie PFS, czasu do następnej linii leczenia i czasu do 2. kolejnej linii leczenia oraz korzystny trend OS po zastosowaniu ozymertynibu, który jednak ze względu na powszechny efekt *cross-over* (71% chorych z grupy kontrolnej stosowało ozymertynib po progresji) nie osiągnął progu istotności statystycznej [129], [135];
- adjustowane pośrednie porównanie indywidualnych danych pacjentów z 3 badań klinicznych (analiza na podstawie grup pacjentów z badań, dopasowanych pod względem charakterystyk) wskazuje na istotne przedłużenie OS po zastosowaniu ozymertynibu w miejsce chemioterapii, zarówno w II linii leczenia ( $p < 0,0001$ ) jak i w II i kolejnych liniach leczenia ( $p < 0,0001$ ) [60];



- analiza dojrzałych danych OS z badania FLAURA potwierdziła istotne statystycznie przedłużenie życia chorego po zastosowaniu ozymertynibu w miejsce EGRF-TKI starszej generacji (które są bardziej skuteczne od chemioterapii [58], [69]), nawet w przypadku obecności efektu *cross-over* (31% pacjentów z grupy kontrolnej stosowało ozymertynib) [64].

Na podstawie przytoczonych argumentów, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dodatkowy efekt kliniczny ozymertynibu pod postacią przedłużenia czasu przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji.

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

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

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

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

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację ozymertynibu w II linii leczenia i oceniany przez Agencję w 2017 roku [55]. Model został poddany optymalizacji pod względem technicznym i dostosowany do wnioskowanego wskazania przede wszystkim poprzez:

- uwzględnienie dodatkowych źródeł dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii i komparatora (dodano dane z badania Nie i wsp. 2018 [67] dla wnioskowanej technologii i komparatora oraz dodatkowe warianty analiz dotyczących stosowania ozymertynibu i/lub chemioterapii w II i kolejnych liniach leczenia, tj. AURAex/AURA2, IMPRESS, Schuler 2015 [100], Park 2015 [71]);



- uwzględnienie dodatkowych zestawów wag użyteczności i umożliwienie ich korekty względem stanu analizowanych pacjentów;
- zmianę szaty graficznej i optymalizację formuł modułu obliczeniowego analizy (np. jednokrotnie przeliczana formuła tablicowa w miejsce serii standardowych formuł komórkowych);
- dodanie dodatkowych wariantów (np. alternatywne sposoby uwzględnienia wpływu toksyczności chemioterapii na wagę użyteczności) oraz dodatkowych metod kalkulacji modelu (np. koszt leczenia kolejnej linii w oparciu o obserwowane w modelu przeżycie po progresji choroby);
- przedłużenie długości cyklu z tygodnia [55] do miesiąca (brak istotnego wpływu na precyzję wyników, gdyż dane PFS i OS dotyczyły miesięcznych interwałów; zmiana istotnie zwiększa funkcjonalność modelu i czas jego przeliczania).

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

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

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

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

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

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

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

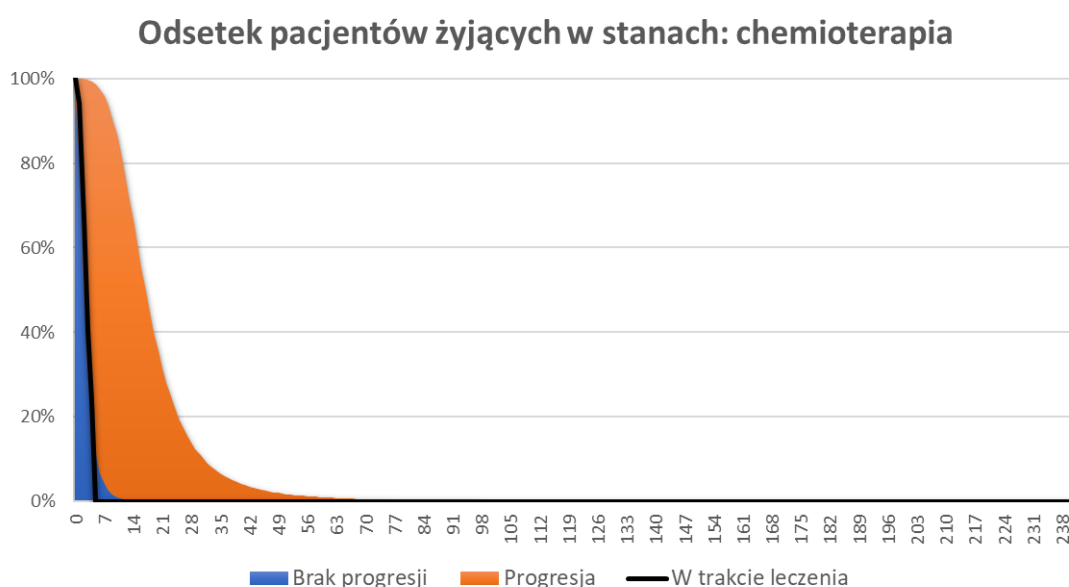
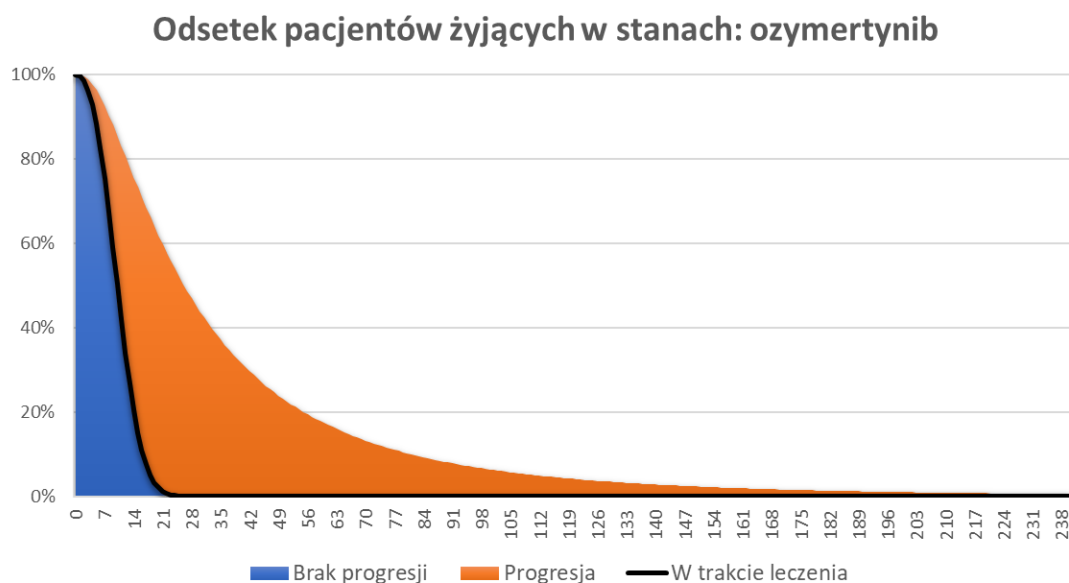
### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

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

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

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. W analizie podstawowej przyjęto dożywni (15 letni) horyzont czasowy, czyli taki sam jak przy ocenie stosowania ozymertynibu w II linii leczenia [55].

Horyzont czasowy modelu określono na podstawie wyników ekstrapolacji przeżycia całkowitego uczestników badania Nie i wsp. 2018 [67]. Przyjęty 15-letni horyzont czasowy kończy się w momencie, w którym <2,5% obserwowanej kohorty pozostało przy życiu (1,42% w grupie ozymertynibu oraz 0,02% w grupie chemioterapii; rysunek poniżej).



**Rysunek 2. Odsetek pacjentów żyjących w poszczególnych stanach w modelu.**

Przyjęty horyzont czasowy zgodny jest z założeniami innych analiz ekonomicznych dotyczących technologii lekowych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka płuc (20-letni horyzont czasowy dla pembrolizumabu i ozymertynibu w I linii, atezolizumabu i niwolumabu w II linii; 15-letni horyzont czasowy dla ozymertynibu w II linii; [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)).

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont w zakresie od 10 do 20 lat. Testowany zakres pozwala ocenić stopień zmienności wyników analizy przy niepewnym wyniku modelowania przeżycia całkowitego na podstawie niedojrzałych danych, przy jednoczesnym pominięciu skrajnych wyników modelowania

obserwowanych dla horyzontu czasowego obejmującego wyłącznie okres przeżycia wolnego od progresji (np. 18 miesięcy jak w badaniu Nie i wsp. 2018 [67]). Uwzględnienie kilkunastomiesięcznego horyzontu czasowego pomija efekty kliniczne wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia czasu przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Uważa się, że przeżycie wolne od progresji jest zadowalającym czynnikiem prognostycznym przeżycia całkowitego i z tego powodu stanowi najczęstszy pierwszorzędowy punkt końcowy badań klinicznych w onkologii [40].

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

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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (i zgonu, jeżeli wystąpił przed progresją) i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia czasu życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 155 514 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018) [30], [36].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ nie istnieją opcjonalne technologie refundowane w analizowanym wskazaniu<sup>†</sup> [40], [68], a stosowane opcje terapeutyczne wśród pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do stosowania wnioskowaną technologią cechują się niższą skutecznością:

---

<sup>†</sup> Wśród pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR nie ma innej zalecanej opcji terapeutycznej niż wnioskowana technologia [40]; tylko ze względu na brak dostępu do wnioskowanej technologii w III i kolejnych liniach leczenia, ozymertynib nie jest stosowany w analizowanym wskazaniu.

- w analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne Nie i wsp. 2018 [67] dowodzące przewagi klinicznej ozymertynybu stosowanego w III linii leczenia nad stosowaniem bewacyzumabu i docetakselu;
- w analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne AURA3 [101], [129], [135] dowodzące przewagi klinicznej ozymertynybu stosowanego w II linii leczenia nad stosowaniem pemetreksedu i karboplatyny/cisplatyny, które zgodnie z istniejącymi dowodami naukowymi [41], [68] oraz opinią Europejskiej Agencji Leków, świadczy również o przewadze klinicznej wnioskowanej technologii stosowanej w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP.

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

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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

[REDACTED]

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

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

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

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICUR metodą Fieller'a [52]-[54] jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego. Niemniej jednak w arkuszu „PSA” modelu przedstawiono wyniki parametrycznych metod oceny zakresu ufności ICUR.

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

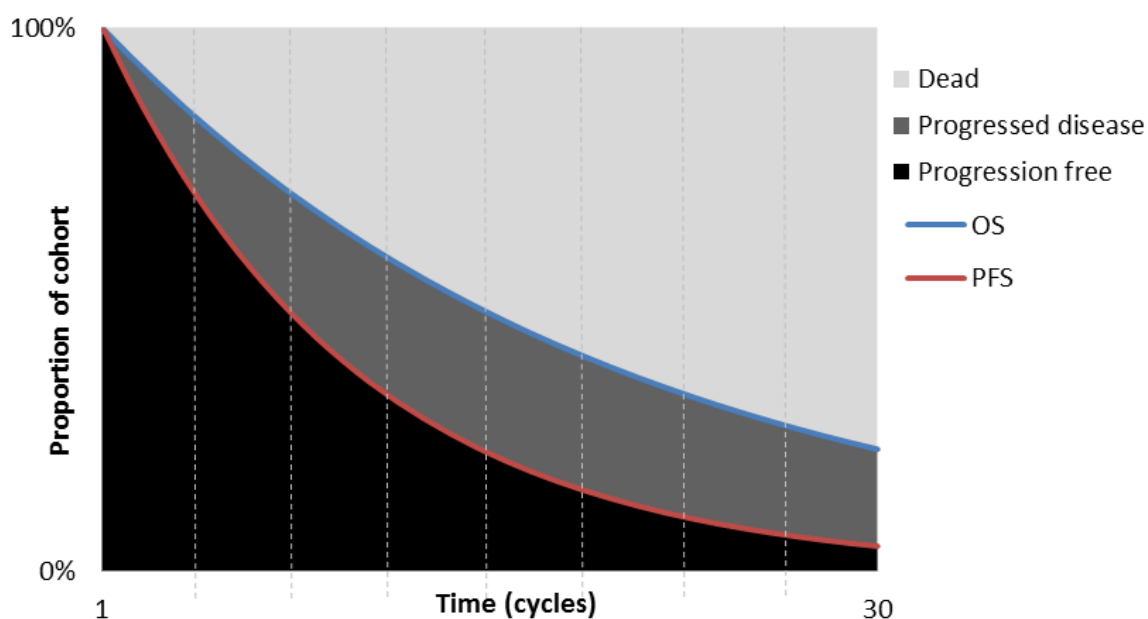
Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 15 lat.

Uwzględniono model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (PSM). Model posiadał cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „Przed progresją”, stan „Po progresji” i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentów do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj.:

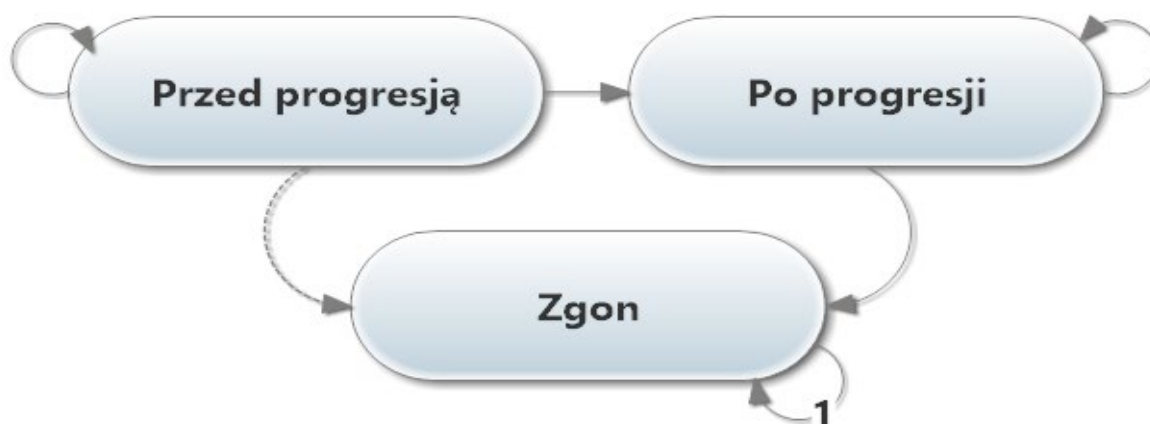
- odsetek pacjentów w stanie „Zgon” jako 1-estymator OS,
- odsetek pacjentów w stanie „Przed progresją” jako estymator PFS;
- odsetek pacjentów w stanie „Po progresji” jako estymator OS – estymator PFS.

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

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



Rysunek 3. Schemat modelu Markowa: charakter poczynionych obliczeń.



Rysunek 4. Schemat modelu Markowa: stany kliniczne i dozwolone (nie obserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami.

Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

- modele tego typu są powszechnie stosowane w ramach analizy ekonomicznej leków onkologicznych i zostały zaakceptowane przez kilka agencji HTA, w tym również AOTMiT [55], [56];
- modele tego typu nie wymagają określania prawdopodobieństw przejścia, ale zamiast tego opierają się na danych PFS i OS w każdym punkcie czasowym; PFS i OS są wymaganymi punktami końcowymi do zatwierdzenia przez organy regulacyjne i dlatego są często raportowane w badaniach klinicznych.

Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych (nieodjrzałe dane dotyczące OS<sup>‡</sup>, brak możliwości korekty efektu *cross-over* na etapie modelowania ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badania niesponsorowanego przez AstraZeneca).

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

Niemniej jednak w modelu zaproponowano rozwiązanie umożliwiające określenie kosztu kolejnych linii leczenia z uwzględnieniem obliczeń opierających się na przybliżonej ocenie odsetka pacjentów z progresją choroby w danym cyklu oraz model Markowa uwzględniający cykliczne zmiany kolejnych stanów cząstkowych w obrębie stanu „Po progresji”). Pomimo tego można stwierdzić, że ograniczeniem zastosowanego modelowania może być brak precyzyjnego uchwycenia wszystkich konsekwencji zdrowotnych i kosztowych zastosowania wnioskowanej technologii w III lub kolejnych liniach leczenia NDRP.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca ( $365,25/12=30,4375$  dnia).

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

- jednorazowych kosztów kolejnych linii leczenia (w modelu uproszczonym uwzględniającym średni koszt leczenia kolejnych linii przypisany pacjentom po progresji w momencie przejścia do stanu „Po progresji”) i kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, które były określone na początku horyzontu czasowego modelu;
- kosztów zakupu i podawania leków, które są stosowane w początkowej fazie cyklu (ozymertynib i komparator).

---

<sup>‡</sup> Zrekonstruowane dane wskazują na 15 zgonów wśród 74 pacjentów z grupy ozymertynibu (dojrzałość na poziomie 20%) oraz 16 zgonów wśród 73 pacjentów z grupy kontrolnej (dojrzałość na poziomie 22%).

---



---

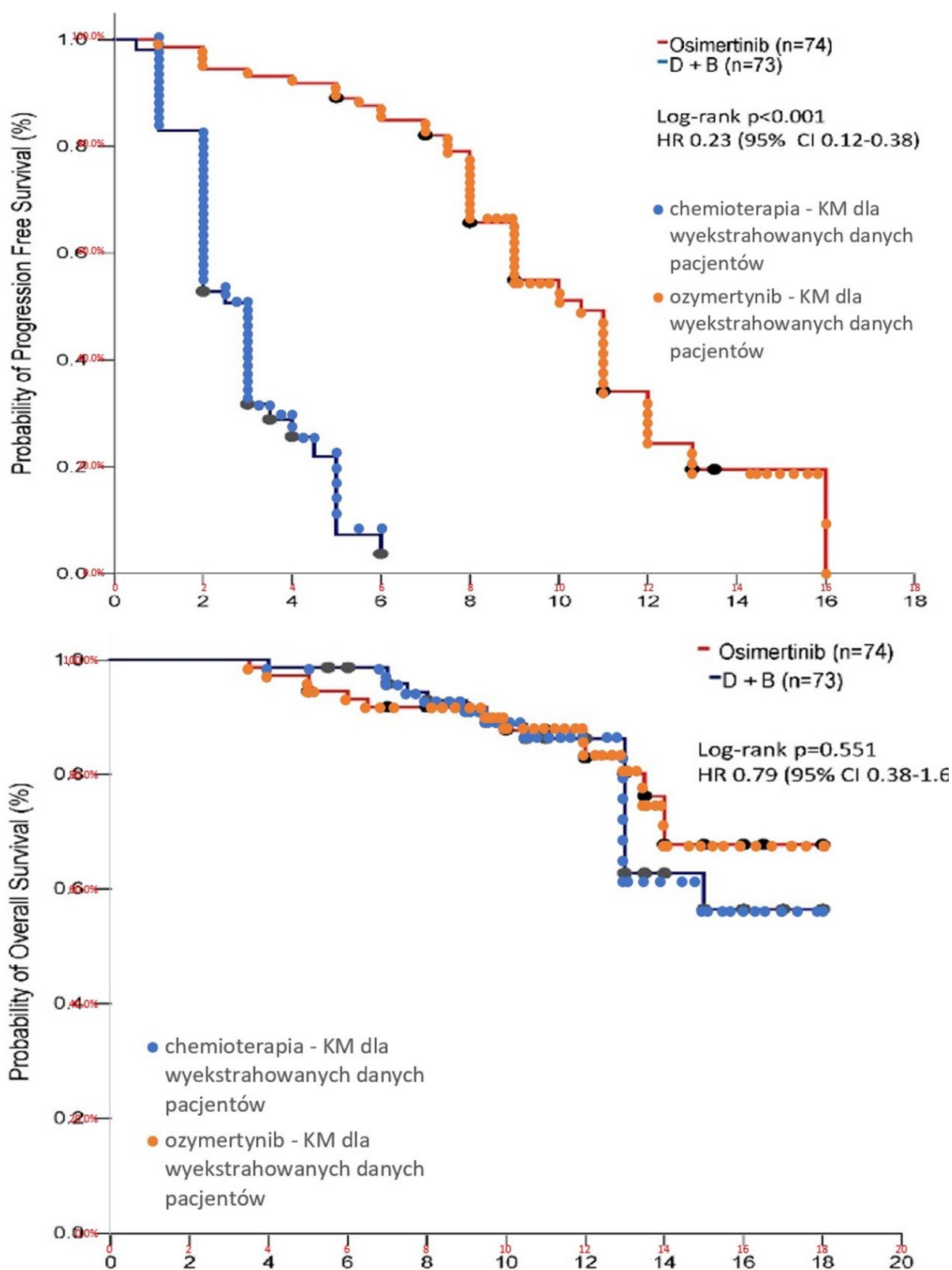
W/w zmiany zwyżają zużycie leków stosowanych w leczeniu NDRP (w tym również wnioskowanej technologii, droższej od komparatora) ale zostały wprowadzone ze względu na niedokładność dostępnych metod korekty połowy cyklu (każda zaniżałaby zużycie wnioskowanej technologii) i konserwatywny ich charakter w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

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

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

Wykorzystując metodę opisaną przez Guyot i wsp. [77], zrekonstruowano indywidualne dane pacjentów na podstawie opublikowanych krzywych Kaplan-Meier w badaniu Nie i wsp. 2018 [67].

Dopisanie zrekonstruowanych danych do danych opublikowanych przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Zrekonstruowane dane pacjentów oraz opublikowane dane z badania Nie i wsp. 2018 [67].

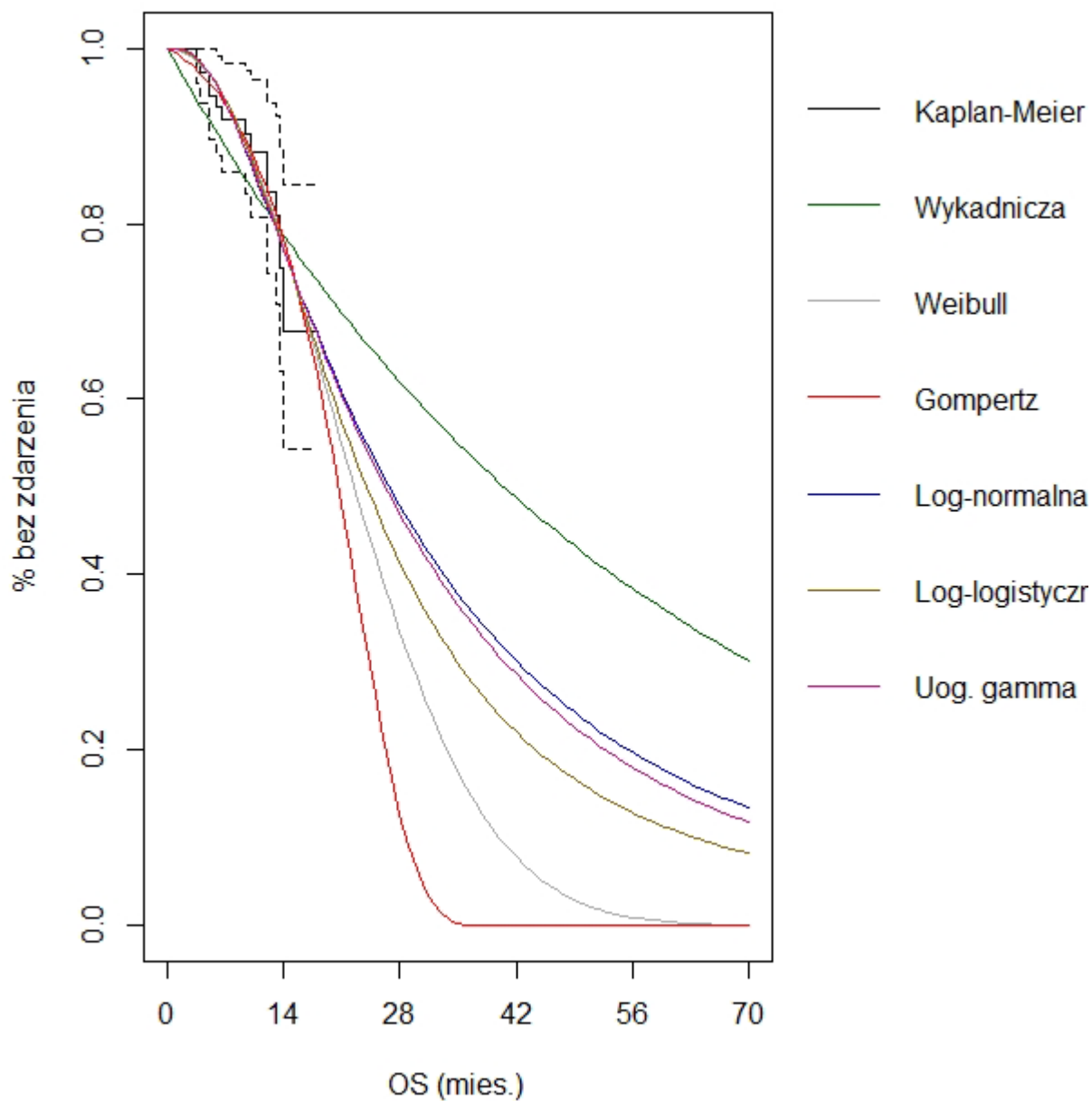
Na uwagę zasługuje, że analogiczne podejście zastosowano w ramach jedynej analizy ekonomicznej [46] dotyczącej stosowania ozymertynibu w III lub kolejnych liniach leczenia, która została odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego (por. rozdziały 6.2. i 12.2). Niemniej jednak autorzy badania [46] nie wskazali metod rekonstrukcji indywidualnych danych pacjentów oraz popełnili kilka błędów przy raportowaniu parametrów dopasowanych modeli przeżycia (zamieniono wartości parametrów modelu Gompertz oraz podano surowe parametry modelu Weibull dla komparatora, będące wykładnikiem potęgowania liczby Eulera poddawanych przez STATA).

Autorzy badania [46] uzyskali nieznacznie inne modele parametryczne PFS i OS na podstawie danych z badania Nie i wsp. 2018 [67]. Wynikać to mogło z odrębnej metody rekonstrukcji danych i/lub odmiennych metod dopasowania parametrycznych modeli przeżycia (w badaniu uwzględniono program STATA, podczas gdy w niniejszym opracowaniu wykorzystano środowisko R wersji 4.0.3 z funkcją *flexsurvreg* z pakietu *flexsurv* w wersji 1.1.1). Niemniej jednak w analizie wrażliwości (scenariusz „DSA 50”) przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem modeli parametrycznych PFS i OS raportowanych w analizie [46] (wykorzystano parametry funkcji po korekcie ww. błędów raportowania).

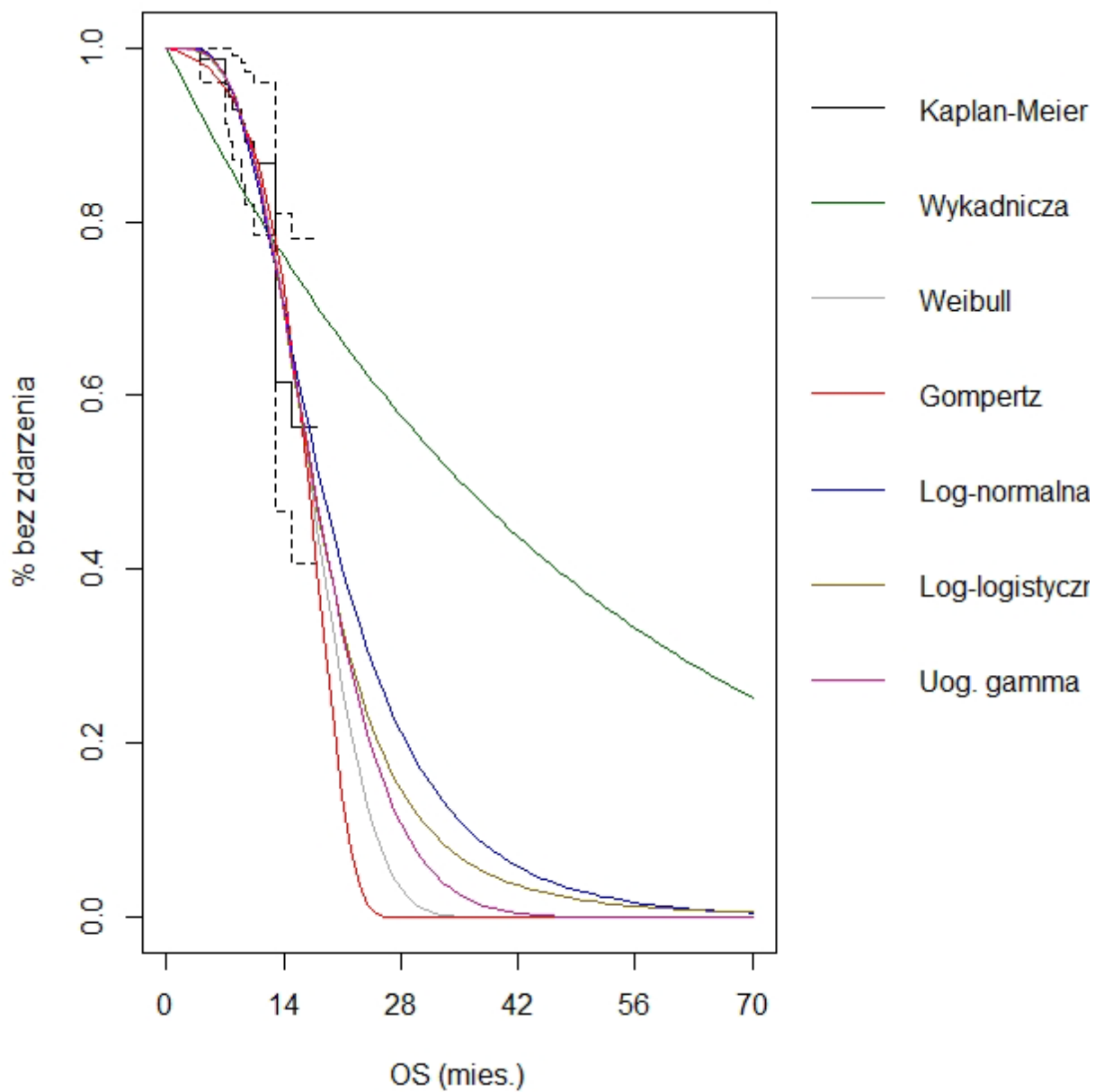
Do uzyskanych danych dopasowano standardowe modele parametryczne przeżycia: wykładniczy, Weibull, Gompertz, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Mając na uwadze dostępne wyniki badania Nie i wsp. 2018 [67] w zakresie PFS (brak zdarzeń i brak obserwacji pacjentów z ramienia chemioterapii badania w okresie od 6 do 16 miesiąca obserwacji) oraz zjawisko *cross-over* (wszyscy pacjenci z ramienia kontrolnego stosowali ozymertynib po progresji) w analizie dopasowano osobne modele dla grupy ozymertynibu i grupy chemioterapii.

W przypadku wspólnego modelu PFS, wyniki modelu w okresie od 6 do 16 miesiąca przewidywałyby PFS w grupie chemioterapii i/lub zaniżałyby PFS w grupie ozymertynibu, ze względu na tak wysokie tempo progresji w grupie komparatora powodujące brak zdarzeń po 6 miesiącu okresu obserwacji badania.

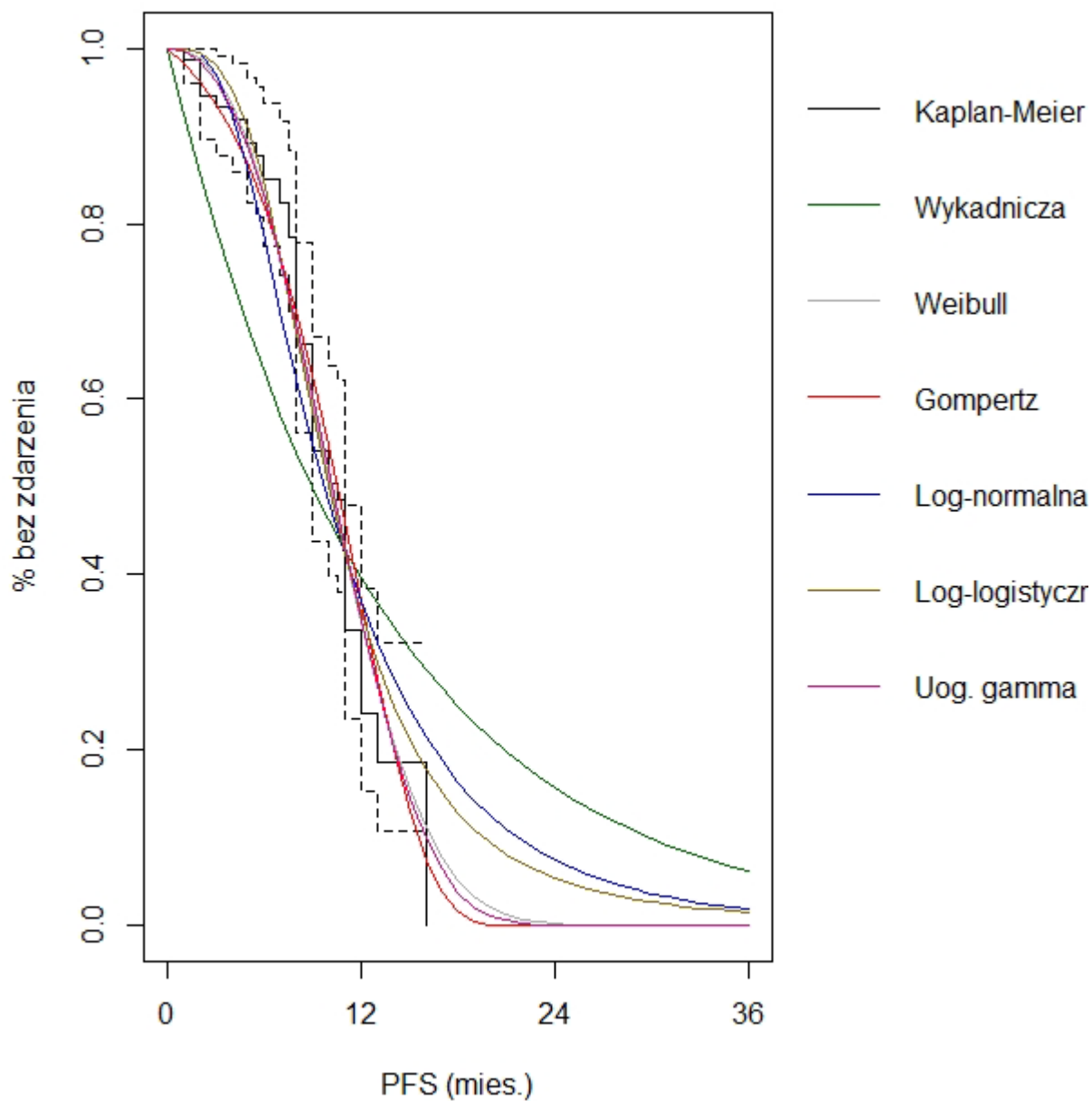
Poprawność dopasowania modeli przedstawiono na rysunkach poniżej.



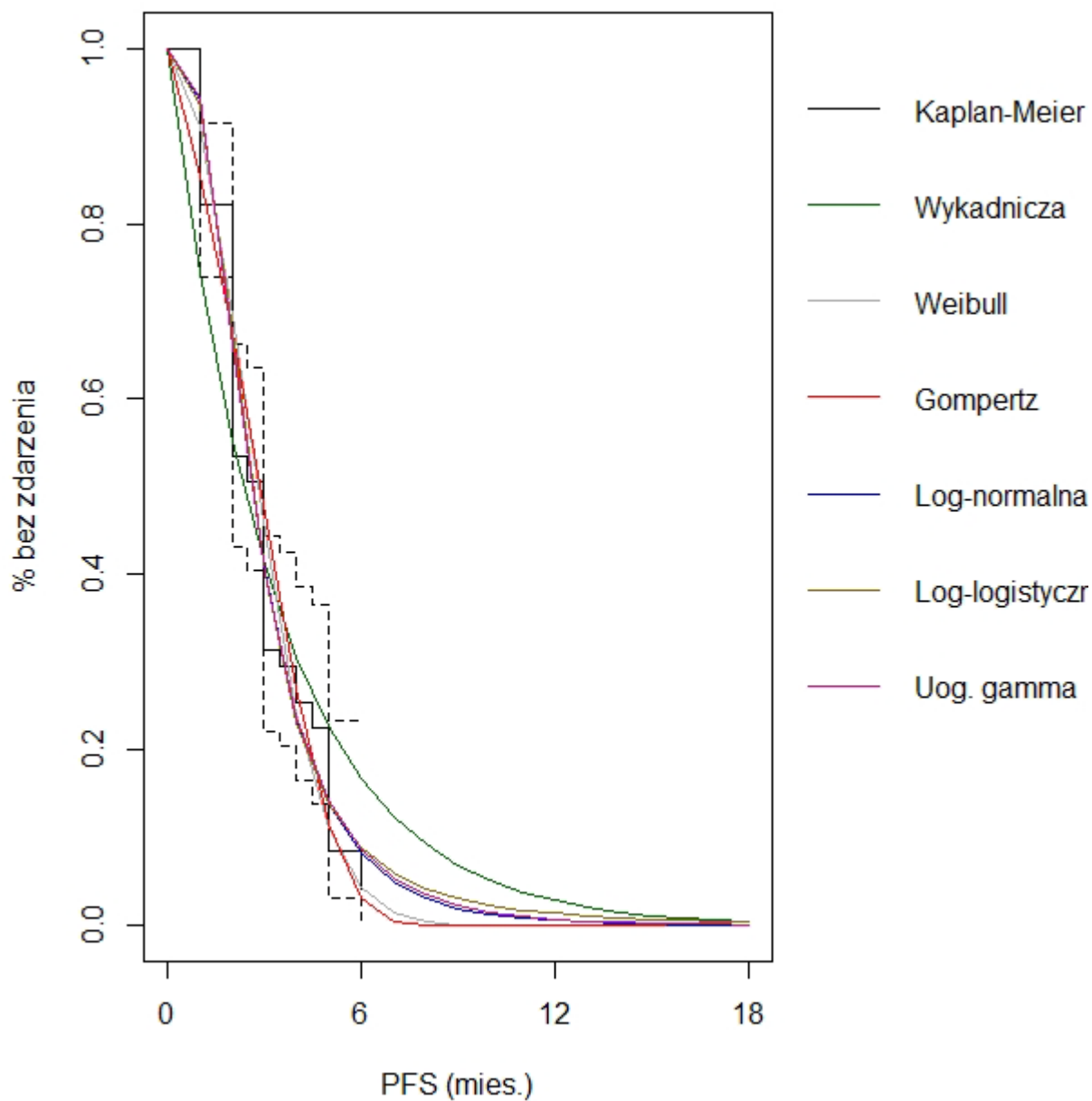
Rysunek 6. Modele OS w grupie ozymertynibu.



Rysunek 7. Modele OS dla komparatora.



Rysunek 8. Modele PFS ozymertynibu.



**Rysunek 9. Modele PFS komparatora.**

Do oceny statystycznej poprawności dopasowania modeli parametrycznych wykorzystano wagę Akaike [119] obliczoną na podstawie parametru AIC skorygowanego o liczbę obserwacji (im wyższa waga tym przewaga modelu nad pozostałymi wyższa).

Parametry dopasowania przedstawiono poniżej.

**Tabela 3. Parametry oceny statystycznej dopasowania modeli parametrycznych PFS i OS.**

	AIC	AICc	BIC	Waga Akaike (AICc) [119]
<b>OS, ozymertynib</b>				
<b>Wykładniczy</b>	154,0761	154,1317	156,3802	1,4%
<b>Weibull</b>	148,2608	148,4298	152,8689	24,5%
<b>Gompertz</b>	149,8003	149,9693	154,4085	11,4%
<b>Log-logistyczny</b>	148,1913	148,3603	152,7994	<b>25,4%</b>
<b>Log-normalny</b>	<b>148,0055</b>	<b>148,1746</b>	<b>152,6137</b>	<b>27,9%</b>
<b>Uogólniony Gamma</b>	150,0031	150,3459	156,9153	<b>9,4%</b>
<b>OS, chemioterapia</b>				
<b>Wykładniczy</b>	159,764	159,8203	162,0544	0,0%
<b>Weibull</b>	140,7157	140,8871	145,2966	<b>25,8%</b>
<b>Gompertz</b>	143,2294	143,4008	147,8103	7,3%
<b>Log-logistyczny</b>	<b>140,263</b>	<b>140,4344</b>	<b>144,8439</b>	<b>32,3%</b>
<b>Log-normalny</b>	140,8197	140,9911	145,4006	<b>24,5%</b>
<b>Uogólniony Gamma</b>	142,4294	142,7772	149,3008	10,0%
<b>PFS, ozymertynib</b>				
<b>Wykładniczy</b>	386,8306	386,8862	389,1347	0,0%
<b>Weibull</b>	<b>344,4631</b>	<b>344,6321</b>	<b>349,0712</b>	<b>49,6%</b>
<b>Gompertz</b>	345,9135	346,0825	350,5216	<b>24,0%</b>
<b>Log-logistyczny</b>	349,4164	349,5854	354,0245	4,2%
<b>Log-normalny</b>	359,8496	360,0186	364,4577	0,0%
<b>Uogólniony Gamma</b>	345,8969	346,2397	352,8091	<b>22,2%</b>
<b>PFS, chemioterapia</b>				
<b>Wykładniczy</b>	263,2825	263,3389	265,573	0,0%
<b>Weibull</b>	234,4709	234,6423	239,0518	4,8%
<b>Gompertz</b>	244,4122	244,5836	248,9931	0,0%
<b>Log-logistyczny</b>	231,9597	232,1312	236,5407	<b>17,0%</b>
<b>Log-normalny</b>	<b>229,4972</b>	<b>229,6686</b>	<b>234,0781</b>	<b>58,2%</b>
<b>Uogólniony Gamma</b>	231,4644	231,8123	238,3358	<b>19,9%</b>

W analizie podstawowej uwzględniono najlepiej dopasowane parametryczne modele PFS i OS oceniając na podstawie wartości wag Akaike [119] (parametr ściśle skorelowany z wysokością AIC skorygowanego o liczbę obserwacji) oraz wizualnego dopasowania.

W analizie wrażliwości testowano dodatkowo po dwa najlepiej dopasowane modele. Nie przeprowadzono testowania wszystkich modeli parametrycznych, gdyż większość z pozostałych modeli źle odzwierciedlała dane obserwowane w badaniu (np. wykładniczy dla wszystkich punktów końcowych) i/lub zaniżała długoterminowe prognozy względem dostępnych danych (np. Weibull, Gompertz dla OS dla ozymertynibu, przy których mediana OS w grupie ozymertynibu jest  $\leq 23$  miesięcy, czyli znacząco poniżej 26 – 27 miesięcy wskazywanych w dostępnych danych klinicznych dla ozymertynibu; por. rozdział 6.3.).



Parametry modeli parametrycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Parametry dopasowanych modeli OS i PFS.**

	Ozymertynib	Chemioterapia
<b>OS</b>		
<b>Rozkład</b>	Log-normalny	Log-logistyczny
<b>Waga Akaike dla rozkładu [119]</b>	27,9%	32,3%
<b>Parametr 1</b>	3,285	3,722
<b>Parametr 2</b>	0,872	17,442
<b>PFS</b>		
<b>Rozkład</b>	Weibull	Log-normalny
<b>Waga Akaike dla rozkładu [119]</b>	49,6%	58,2%
<b>Parametr 1</b>	2,517	0,950
<b>Parametr 2</b>	11,708	0,605

W analizie wrażliwości uwzględniono także źródła danych klinicznych z modelu oryginalnego [55]. Uwzględniono dane z badań AURAex i AURA2 (OS i PFS; pełna populacja badania lub grupa pacjentów o podobnych charakterystykach do pacjentów z badania IMPRESS), AURA3 (tylko PFS; pełna populacja badania – dane dostępne w momencie przygotowania modelu przedkładanego AOTMiT w 2017 roku [55]), IMPRESS (OS i PFS; pełna populacja badania lub grupa pacjentów o podobnych charakterystykach do pacjentów z badania AURAex/AURA2), Schuler 2015 [100] (PFS i OS ramienia chemioterapii), Park 2015 [71] (PFS i OS ramienia pemetreksedu).

W ramach ww. źródeł uwzględniono najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC oraz testowano założenia analiz przedkładanych AOTMiT [55]. Przykładowo testowano podstawowy scenariusz analizy [55] uwzględniający rozkłady Weibull dla OS i PFS obydwu grup, z OS dopasowanym do danych z 24 miesięcy okresu obserwacji w badaniach AURAex/AURA2 i IMPRESS oraz scenariusz analizy wrażliwości [55] uwzględniający pełne dane OS (z 28 miesięcy).

Szczegółowe informacje na temat źródeł danych i parametrycznych modeli przedstawiono w arkuszu „Survival\_data” modelu dołączonego do opracowania.

### 3.5.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Wykorzystane dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie ozymertynibu.**

	Nie i wsp. 2018 [67]	AURAex i AURA2 (II i III linia)	AURA3 (II linia)
<b>Biegunka</b>	2,7%	1,6%	1,1%
<b>Wysypka</b>	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Nudności</b>	0,0%	0,8%	0,7%
<b>Zmniejszony apetyt</b>	0,0%	0,8%	1,1%
<b>Zmniejszona liczba płytek krwi</b>	0,0%	0,8%	0,0%

	Nie i wsp. 2018 [67]	AURAx i AURA2 (II i III linia)	AURA3 (II linia)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	0,0%	0,0%	1,1%
Zmęczenie / astenia	0,0%	0,0%	2,2%
Zapalenie jamy ustnej	0,0%	0,0%	0,0%
Wymioty	0,0%	1,6%	0,4%
Niedokrwistość	0,0%	1,6%	0,4%
Duszność	1,4%	1,6%	1,1%
Ból głowy	0,0%	0,8%	0,0%
Gorączka neutropeniczna	0,0%	0,0%	0,0%
Neutropenia	0,0%	0,0%	0,4%

Tabela 6. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie komparatora.

	AURA3 (II linia)	IMPRESS (II linia)	Schuler 2015 (III linia)	Park 2015 (II linia)	Nie 2018 (III linia)
Biegunka	1,5%	0,8%	6,4%	1,3%	1,4%
Wysypka	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Nudności	3,7%	4,5%	10,2%	5,6%	8,3%
Zmniejszony apetyt	2,9%	2,3%	0,0%	0,0%	12,5%
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Zmęczenie / astenia	5,1%	3,0%	9,0%	6,7%	0,0%
Zapalenie jamy ustnej	1,5%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%
Wymioty	2,2%	2,3%	10,2%	5,6%	2,8%
Niedokrwistość	11,0%	3,8%	0,0%	0,0%	0,0%
Duszność	0,0%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Ból głowy	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%
Gorączka neutropeniczna	0,0%	0,0%	2,9%	1,3%	0,0%
Neutropenia	5,9%	16,7%	62,1%	20,6%	9,7%

W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania Nie i wsp. 2018 [67]. Pozostałe źródła danych testowano w analizie wrażliwości. W analizie wrażliwości testowano również scenariusz pomijający zdarzenia niepożądane, testując ogólny wpływ tego aspektu na wnioski z niniejszej analizy (poziom ryzyka i typ raportowanych zdarzeń niepożądanych istotnie różnią się między źródłami, np. ryzyko neutropenii w grupie komparatora wynosiło od kilku punktów procentowych do 62%).

Zdarzenia niepożądane zostały uwzględnione w modelu jako zdarzenia jednorazowe na początku horyzontu czasowego analizy. Alternatywnym podejściem jest przekształcenie ryzyka zdarzeń na

okresowe wskaźniki ich występowania i ich uwzględnienie w całym okresie leczenia. Korzyści z zastosowania jednorazowego podejścia do zdarzeń niepożądanych są następujące:

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

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

### 3.5.3. KOLEJNE LINIE LECZENIA

Mając na uwadze charakter przeprowadzonego modelowania uniemożliwiający ocenę wpływu kolejnych linii leczenia na wyniki zdrowotne, w ramach analizy podstawowej uwzględniono odsetek pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia oraz charakter tych linii leczenia na podstawie opinii ekspertów (por. rozdział 12.3. oraz arkusz „Ankiety” modelu).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu Nie i wsp. 2018 [67], w grupie komparatora wszyscy pacjenci po progresji stosowali ozymertynib. Aspekt ten został uwzględniony jedynie w analizie wrażliwości (w ramach tego scenariusza przyjęto stosowanie ozymertynibu po progresji – uwzględniono wyłącznie koszt leczenia do momentu progresji choroby lub zgonu, zakładając takie same ryzyko progresji jak w stanie „Przed progresją”, ale odpowiednio dostosowane ryzyko zgonu).

W ramach analizy podstawowej założono (za opinią eksperta 1, por. rozdział 12.3. oraz jak przyjęto w analizie [55]), że ■■■■ pacjentów poddawanych będzie wyłącznie BSC, podczas gdy pozostali stosować będą chemioterapię.

W grupie ozymertynibu uwzględniono udział poszczególnych chemioterapii taki jak w grupie komparatora na początku horyzontu czasowego (dostępność ozymertynibu w analizowanym wskazaniu przesunie aktualnie stosowane chemioterapie do kolejnej linii).

W grupie komparatora uwzględniono stosowanie tych samych schematów chemioterapii, ale z korektą zakładającą, że grupa pacjentów stosująca w stanie „Przed progresją” dany schemat chemioterapii, nie będzie mogła stosować tego samego schematu w stanie „Po progresji” (tylko pozostałe schematy zgodnie z ich udziałem w leczeniu poprzedniej linii, tj. stanie „Przed progresją”).

Odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia został przedstawiony poniżej.

**Tabela 7. Sposób leczenia w stanie „Po progresji”.**

	Ozymertynib	Chemioterapia
<b>Sposób opieki</b>		
<b>Brak leczenia (tylko BSC)</b>	■	■
<b>Chemioterapia</b>	■	■
<b>Schematy chemioterapii</b>		
<b>pemetreksed</b>	■	■
<b>gemcytabina</b>	■	■
<b>docetaksel</b>	■	■
<b>winorelbina</b>	■	■

W modelu oryginalnym [55] koszt leczenia kolejnej linii po progresji choroby został uwzględniony jako jednorazowy koszt dla pacjentów odchodzących ze stanu „PFS”, przy ocenie okresu stosowania leków kolejnej linii na takim samym poziomie jak przed progresją. Ze względu na charakter modelowania nie była możliwa dokładna identyfikacja pacjentów, którzy przechodzą do stanu „Progresja” lub stanu „Zgon” w danym cyklu. Jako wskaźnik pacjentów, u których zdiagnozowano progresję zastosowano dodatnią różnicę w estymatorach PFS między kolejnymi cyklami. Założenie to może spowodować bardzo niewielkie przeszacowanie kosztów leczenia kolejnych linii, ponieważ nie uwzględnia pacjentów, którzy umierają przed progresją.

W modelu zaproponowano alternatywne podejście umożliwiające określenie kosztu kolejnych linii leczenia. W miejsce modelu uproszczonego opisanego powyżej zastosowano model Markowa uwzględniający cykliczne zmiany obsadzenia kolejnych stanów cząstkowych w obrębie stanu „Po progresji”. Metoda ta uwzględnia ocenę odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, jako różnicę w estymatorach PFS między kolejnymi cyklami powiększoną o odsetek pacjentów umierających w stanie „Po progresji” od poprzedniego cyklu oraz ocenę ogólnego ryzyka zgonu ze stanu „Po progresji”. Na podstawie powyższych danych możliwe było określenie przybliżonego odsetka pacjentów żyjących w kolejnych miesiącach od wystąpienia progresji.

Metoda ta, pomimo pozornego wzrostu precyzji oszacowań, wymusza przyjęcie niepewnych założeń dotyczących ryzyka zgonu wśród pacjentów żyjących po progresji choroby, tj. zakłada takie same ryzyko zgonu pacjentów po progresji niezależnie jaki czas upłynął od progresji oraz pomija efekty utraty pacjentów z obserwacji (prawostronnego odcięcia). Co więcej metoda ta pozwala uniknąć założenia dotyczącego takiej samej długości leczenia w kolejnych liniach jak w linii poprzedniej i koryguje długość stosowania leczenia kolejnych linii w oparciu o różne ryzyko zgonu między stanami „Przed progresją” i „Po progresji”.

W ramach analizy podstawowej założono, że pacjenci nie poddawani leczeniu kolejnej linii będą generować dodatkowe koszty opieki (np. koszty najlepszej opieki wspomagającej, BSC), ale tylko w ograniczonym zakresie (np. koszt BSC raportowany w analizie [56], którego główną składową jest radioterapia paliatywna uwzględniono tylko przez okres trwania radioterapii paliatywnej, tj. 6 tygodni).

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

Efekt uwzględnienia tych aspektów nie ma jednak istotnego wpływu na wyniki.

#### **3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI**

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz medycznych w celu odnalezienia źródeł informacji raportujących wagi użyteczności analizowanych stanów klinicznych (lub wpływu danego stanu klinicznego na wagę użyteczności) wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i obecnością mutacji genów EGFR lub po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszej generacji – szczegóły przedstawiono w rozdziale 12.1. Do części opisowej przeglądu włączono również źródła wysokiej wiarygodności (badania longitudinalne lub RCT) dotyczące pacjentów z NDRP ogółem, bez statusu mutacji oraz pacjentów z NDRP i mutacjami innych genów niż EGFR, które oceniały wpływ analizowanych stanów klinicznych na wagi użyteczności w celu weryfikacji założeń wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 17 zestawów wag użyteczności pacjentów z NDRP opisanych w 20 dokumentach źródłowych (w tym: 3 zestawy z badań AURA2, AURA3 i/lub IMPRESS opisane w 4 dokumentach).

Do analizy wybrano 6 zestawów wag użyteczności podstawowych stanów klinicznych (uzasadnienie odrzucenia pozostałych zestawów przedstawiono w tabeli 24, w rozdziale 12.1.). Wybrane zestawy pochodziły z randomizowanych badań klinicznych lub badań longitudinalnych (tj. źródeł, w których zachowana jest częściowa korelacja pomiędzy wagami użyteczności przed i po progresji – ocena użyteczności przed progresją w całej populacji badania; po progresji – w grupie pacjentów z populacji badania, u których wystąpiła progresja w trakcie badania) i raportujących wagi użyteczności ocenione kwestionariuszem EQ-5D, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

Przy ocenie wag użyteczności podstawowych stanów klinicznych modelu („Przed progresją”, „Po progresji”) odrzucono dane pochodzące ze źródeł o niższej wiarygodności (badania przekrojowe

porównujące wagi użyteczności pomiędzy różnymi grupami pacjentów w analizowanych stanach klinicznych, badania oceniające preferencje osób zdrowych przeprowadzane metodami TTO, SG).

Nie zidentyfikowano zestawu wag użyteczności dotyczących wyłącznie pacjentów z analizowanej populacji. Niemniej jednak z uwagi na opinie ekspertów klinicznych (prawdopodobne zachowanie takiej samej wagi użyteczności pacjentów stosujących ozymertynib w II linii leczenia oraz pacjentów stosujących ozymertynib w kolejnych liniach leczenia) oraz wnioski z zakrojonych na wysoką skalę badań longitudinalnych dotyczących chorych na NDRP (brak istotnej zmiany wagi użyteczności w trakcie kolejnych linii skutecznego leczenia, wzrost wagi użyteczności w miarę upływu czasu od diagnozy co sugeruje możliwość pogodzenia się pacjenta z diagnozą [125]) w analizie uwzględniono wagi użyteczności dotyczące pacjentów w II linii leczenia.

Zidentyfikowano 6 zestawów wag użyteczności włączonych do analizy (tabela poniżej).

Tabela 8. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.

	Brak progresji	Progresja	Różnica	Uwagi
<b>AURA3 (II linia)</b>	0,823	0,727	0,096	Populacja dotyczy II linii leczenia; dane EQ-5D z międzynarodowego, wielośrodkowego RCT, dane odzwierciedlają ryzyko progresji i dotyczą tej samej grupy chorych przed i po progresji (tylko tych pacjentów, u których wystąpiła progresja) – dostępne dane wskazują na podobną skuteczność ozymertynibu w II i w kolejnych liniach leczenia; eksperci sugerują podobną jakość życia w II i w kolejnych liniach leczenia (3 z 4 ekspertów potwierdziło ten aspekt, ale wyłącznie w grupie ozymertynibu)
<b>Jiang 2019 [48] (wszystkie linie)</b>	0,815	0,773 (=0,815 – 0,042)	0,042	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (głównie I linia leczenia dla ozymertynibu; kolejne linie w przypadku chemioterapii)
<b>AURA2/IMPRESS (grupy pacjentów z dostosowanymi charakterystykami) [128]</b>	<b>0,805</b>	<b>0,715</b>	<b>0,090</b>	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (II linia leczenia, NDRP z mutacją EGFR)
<b>LUX Lang 1 [131], [132] (III lub kolejne linie)</b>	0,727	0,671 (=0,727 – 0,056)	0,056	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (III i kolejne linie leczenia; 68% z mutacją genu EGFR); brak średnich wag PFS – przyjęto na poziomie wagi w punkcie początkowym badania.
<b>Labbé i wsp., 2017 [84] (wszystkie linie)</b>	0,810	0,700	0,110	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (wszystkie linie leczenia łącznie, bez podziału na leki); dane EQ-5D, taryfy kanadyjskie; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk;
<b>AURA2 (II linia, cała populacja badania) [133]</b>	0,812	0,751	0,061	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (ozymertynib w II linii leczenia);
<b>Średnia</b>	0,799	0,723	0,076	-
<b>Mediana</b>	0,811	0,721	0,076	-

Każdy zestaw danych cechuje się ograniczeniami – dostępne dane dotyczą II linii leczenia, wszystkich pacjentów bez podziału na linie leczenia i/lub posiadają braki w danych (brak wag użyteczności dla stanu „Przed progresją”, populacja pacjentów bez potwierdzonych mutacji w genach EGFR).

Mając na uwadze, że status mutacji genetycznych może mieć istotny wpływ na wagę użyteczności [125], w analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące II linii leczenia.

Przy braku wyraźnej przewagi każdego ze zidentyfikowanych zestawów danych, w analizie podstawowej wykorzystano zestaw odzwierciedlający:

- średnią i medianę wag użyteczności dla poszczególnych stanów po wszystkich zestawach;
- średnią i medianę różnicy w wagach dla poszczególnych stanów po wszystkich zestawach;
- różnicę w wagach dla poszczególnych stanów zgodną z wynikami innych badań dotyczących chorych na NDRP (0,088 [122], 0,087 [126]).

W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące pacjentów z AURA2/IMPRESS (II linia leczenia; grupy pacjentów z dostosowanymi charakterystykami) [128].

W analizie wrażliwości rozpatrywano scenariusz, w którym wagi użyteczności dla II linii skorygowano do pacjentów leczonych w kolejnych liniach. W badaniu [127], po wykluczeniu czynników zakłócających (wieloczynnikowa analiza) wykazano, że waga użyteczności pacjentów leczonych w III lub kolejnych liniach jest niższa o średnio 0,099 ( $p=0,002$ ) względem pozostałych pacjentów. Wartość tej redukcji uwzględniono w analizie wrażliwości. Niemniej jednak uwagę zwraca fakt, iż wartość ta została określona w badaniu przekrojowym, w którym nie jest analizowany związek przyczynowo – skutkowy, tylko porównywane są wagi użyteczności pomiędzy różnymi grupami pacjentów i nie jest możliwe wykluczenie wszystkich czynników zakłócających porównanie wag użyteczności w takich grupach pacjentów.

Wszyscy eksperci kliniczni (por. rozdział 12.3. i arkusz „Ankiety” modelu) wskazali, że jakość życia pacjenta stosującego ozymertynib jest wyższa od jakości życia tego pacjenta poddanego chemioterapii. Aspekt ten został również wykazany w badaniu longitudinalnym, w którym pacjenci poddawani chemioterapii mieli niższą wagę użyteczności, niezależnie od linii leczenia [48].

Redukcja użyteczności w wyniku toksyczności chemioterapii może zostać wprowadzona jako zależna od zdarzeń niepożądanych redukcja wagi użyteczności lub zależna od zdarzeń niepożądanych utrata QALY. Takie podejście, jednakże nie pozwala uchwycić wszystkich aspektów związanych z toksycznością chemoterapii, a jedynie te oparte na zdarzeniach niepożądanych, które są raportowane w danym badaniu. Dostępne informacje na temat zdarzeń niepożądanych w grupach pacjentów leczonych ozymertynibem i pacjentów poddawanych chemioterapii (por. rozdział 3.5.2.) różnią się w zakresie raportowanych zdarzeń niepożądanych.



Co więcej takie podejście do oceny wpływu toksyczności na QALY z uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych wymaga przyjęcia założeń dotyczących okresu występowania redukcji wagi użyteczności, co również związane jest z wysoką niepewnością.

Jako alternatywę do oceny redukcji jakości życia w wyniku toksyczności chemioterapii na podstawie zależnych od zdarzeń niepożądanych zmian użyteczności lub QALY w analizie podstawowej uwzględniono zależną od chemioterapii globalną redukcję użyteczności na poziomie 0,062 [48].

W analizie wrażliwości uwzględniono metodę taką jak w przypadku modelu dla ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia [55] (tabela poniżej).

**Tabela 9. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
<b>Biegunka</b>	-0,047	Nafees 2008 [86]
<b>Wysypka</b>	-0,032	Nafees 2008 [86]
<b>Nudności</b>	-0,048	Nafees 2008 [86]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	0	założenie [55]
<b>Trombocytopenia</b>	-0,050	założenie [55]
<b>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej</b>	0	założenie [55]
<b>Zmęczenie / astenia</b>	-0,073	Nafees 2008 [86]
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	-0,050	założenie [55]
<b>Wymioty</b>	-0,048	Nafees 2008 [86]
<b>Anemia</b>	-0,073	założenie [55]
<b>Duszność</b>	-0,050	założenie [55]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	-0,090	Nafees 2008 [86]
<b>Neutropenia</b>	-0,090	Nafees 2008 [86]

### 3.5.5. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

### **3.5.6. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**

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

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz niepublikowane dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.3., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Tagrisso® w odniesieniu do chemioterapii (por. rozdział 2.3.).

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

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy, co również odzwierciedlone jest w wynikach analiz dotyczących analogicznych technologii lekowych [55], [58], [116].

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

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [62], [63], [65], [66], [70], [72], [74].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków ozymertynibu zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2021 roku [37].

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

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy

ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),

- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

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

### 3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

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

**Tabela 10. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3)	557,02	[62]
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 4+)	501,32	[62]
-	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	[63]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[70]
-	5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3927	[72]
-	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	[74]

Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
-	5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1298	[74]
-	5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2434	[74]
<b>D28</b>	5.51.01.0004028	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	4488	[66]
<b>S06</b>	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	650	[66]
<b>D37F</b>	5.51.01.0004062	Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	2126	[66]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Koszt leków stosowanych w chemioterapii określono na poziomie:

- wyników przetargu na bewacyzumab opublikowanych we wrześniu 2020 roku (pakiet nr 7 zamówienia publicznego Szpitala Klinicznego z Poznania [118]) – bewacyzumab uwzględniono tylko w analizie wrażliwości, w scenariuszu zakładającym taki sam komparator jak w badaniu Nie i wsp., 2018 [67];
- średniego koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku wg NFZ [115] w przypadku pozostałych leków.

**Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii.**

Lek	Koszt 1 mg	Źródło
<b>pemetreksed</b>	0,62 PLN	średni koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku [115]
<b>cisplatyna (tylko w analizie wrażliwości)</b>	0,52 PLN	średni koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku [115]
<b>karboplatyna (tylko w analizie wrażliwości)</b>	0,22 PLN	średni koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku [115]
<b>winorelbina</b>	2,09 PLN	średni koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku [115]
<b>bewacyzumab (tylko w analizie wrażliwości)</b>	7,90 PLN	pakiet nr 7 zamówienia publicznego Szpitala Klinicznego z Poznania z września 2020 roku [118]
<b>gemcytabina</b>	0,05 PLN	średni koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku [115]
<b>docetaksel</b>	0,80 PLN	średni koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku [115]

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

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

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

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.6.2.2. KOSZT KOMPparatorÓW

Koszt leków stosowanych w chemioterapii określono na poziomie:

- wyników przetargu na bewacyzumab (tylko w analizie wrażliwości) opublikowanych we wrześniu 2020 roku (pakiet nr 7 zamówienia publicznego Szpitala Klinicznego z Poznania [118]);
- średniego koszt 1 mg w listopadzie 2020 roku wg NFZ [115] w przypadku pozostałych leków.

Wypadkowy koszt leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszt wybranych leków stosowanych w chemioterapii na cykl

	Pemetreksed	gemcytabina	docetaksel	winorelbina
<b>Udział schematu</b>	20,6%	20,6%	31,0%	27,8%
<b>Dawkowanie</b>	500 mg/m <sup>2</sup> pow.c. 1 podanie/cykl	1000 mg/m <sup>2</sup> pow.c. 1 podanie/cykl	75 mg/m <sup>2</sup> pow.c. 1 podanie/cykl	30 mg/m <sup>2</sup> pow.c. 4 podania/cykl
<b>Liczba dni w cyklu</b>	21	21	21	28
<b>Maksymalna liczba cykli</b>	6	6	5	6
<b>Liczba mg na cykl*</b>	833,46	1666,92	125,02	200,03
<b>Koszt 1 mg</b>	0,62 PLN	0,05 PLN	0,80 PLN	2,09 PLN
<b>Koszt leków w cyklu</b>	513,49 PLN	79,85 PLN	99,77 PLN	418,82 PLN

\* powierzchnia ciała równa 1,667 m<sup>2</sup> (por. rozdział 2.2.)

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

Koszt podawania wnioskowanej technologii określono na podstawie schematu dawkowania i zawartości podstawowych opakowań

[70].

W praktyce lekarz może wydać lek na 3 miesiące leczenia (lub 6 miesięcy w okresie pandemii). Niemniej jednak brakuje wiarygodnych informacji pozwalających ocenić zakres tego zjawiska i dlatego konserwatywnie przyjęto comiesięczne wydawanie leku.

Koszt świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania ozymertynibu został określony na podstawie kosztu świadczeń 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” [72] (taki sam koszt jak w przypadku ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia). [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku chemioterapii uwzględniono koszt podawania na poziomie kosztu świadczenia 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie” (dni 1-3) (557,02 PLN) [62] za każdy dzień podawania leku w cyklu oraz koszt świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (270,4 PLN) [63] co 2 miesiące.



Wypadkowy koszt podawania i monitorowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Koszt podawania i monitorowania w cyklu chemioterapii.**

	Pemetreksed	gemcytabina	docetaksel	winorelbina
<b>Udział schematu</b>	■	■	■	■
<b>Koszt podawania i monitorowania</b>	692,22 PLN	692,22 PLN	692,22 PLN	2 363,28 PLN

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

#### **3.6.2.4. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA**

Koszt kolejnych linii leczenia określono w sposób analogiczny do kosztu chemioterapii w grupie komparatora, przy czym dodatkowo uwzględniono odsetek pacjentów poddawanych chemioterapii w kolejnych liniach oraz ryzyko zgonu wśród pacjentów po progresji choroby (por. rozdział 3.5.3.).

#### **3.6.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ**

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dodatkowej opieki medycznej w trakcie stosowania ozymertynibu lub chemioterapii wśród pacjentów stanów „Przed progresją” i „Po progresji”.

Wśród pacjentów niestosujących chemioterapii w stanie „Po progresji” uwzględniono dodatkowo koszt najlepszej opieki wspomagającej (BSC). W przypadku pacjentów umierających w horyzoncie analizy uwzględniono dodatkowo koszt opieki końca życia.

Wartość ww. kategorii kosztu została określona na podstawie poprzednich analiz ekonomicznych dotyczących NDRP przedkładanych AOTMiT.

Koszt BSC w analizie z 2016 roku [55], [56] wniósł 3 692,12 PLN. W opracowaniu uwzględniono zaktualizowaną wartość tego kosztu do cen bieżących. W tym celu uwzględniono wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dla kategorii „zdrowie”<sup>§</sup>. Zaktualizowany do cen z 2020 roku koszt BSC wniósł 3 933,11 PLN za okres 4 tygodni.

Główną składową kosztową ww. kosztu była radioterapia paliatywna [56]. Mając na uwadze, iż radioterapia ta nie jest przeprowadzana przewlekłe i z reguły trwa 6 tygodni, w analizie uwzględniono koszt BSC tylko przez ten okres.

<sup>§</sup> Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2019, 12/2017 i 12/2016; por. arkusz „Data” modelu.

Koszt opieki końca życia został określony na poziomie 6 398,28 PLN [56] (dane z 2016 roku). Zaktualizowany do cen z 2020 roku koszt BSC wyniósł 6 815,91 PLN.

### 3.6.4. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono zgodnie ze sposobem oceny kosztów w [55] i [116] (poprzednie analizy dla Tagrisso, których założenia zostały zaakceptowane przez AOTMiT).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

	Koszt epizodu w PLN	Źródło
<b>Biegunka</b>	3 046,43 PLN	Ługowska 2012 [117], zaktualizowano do cen z 2020 roku
<b>Wysypka</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Nudności</b>	3 046,43 PLN	Ługowska 2012 [117], zaktualizowano do cen z 2020 roku
<b>Zmniejszony apetyt</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Zmniejszona liczba płytek krwi (trombocytopenia)</b>	650,00 PLN	JGP S06 [66]
<b>Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Zmęczenie / astenia</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Wymioty</b>	3 046,43 PLN	Ługowska 2012 [117], zaktualizowano do cen z 2020 roku
<b>Niedokrwistość</b>	650,00 PLN	JGP S06 [66]
<b>Duszność</b>	2 126,00 PLN	JGP D37F [66]
<b>Ból głowy</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	6 147,49 PLN	Jak w przypadku neutropenii
<b>Neutropenia</b>	6 147,49 PLN	Ługowska 2012 [117], zaktualizowano do cen z 2020 roku

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Uzasadnienie testowania poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono przy prezentacji poszczególnych założeń w poprzednich rozdziałach. Testowano wartości poszczególnych parametrów w zdefiniowanym zakresie niepewności, opcjonalne źródła danych i metody analizy w celu zbadania strukturalnej niepewności modelu oraz sprawdzenia wpływu na wyniki analizy uwzględnienia opcjonalnych źródeł danych cechujących się innymi ograniczeniami niż źródła danych uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 16. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
<b>DSA 00</b>	Analiza podstawowa	
<b>DSA 01</b>	Stopy dyskontowe = 0%	
<b>DSA 02</b>	Korekta efektu <i>cross-over</i> (ozymertynib po progresji w grupie komparatora)	
<b>DSA 03</b>	Horyzont czasowy analizy: 10 - 20 lat	10,0 lat
<b>DSA 04</b>		20,0 lat
<b>DSA 05</b>	Formuła kalkulacji powierzchni ciała	Gehan i George
<b>DSA 06</b>		DuBois
<b>DSA 07</b>		Mosteller
<b>DSA 08</b>		Boyd
<b>DSA 09</b>	Charakterystyki pacjentów: opcjonalne źródło danych	AURA3
<b>DSA 10</b>		AURA2
<b>DSA 11</b>	Masa ciała: 95% CI	60,63
<b>DSA 12</b>		63,17
<b>DSA 13</b>	Wzrost: 95% CI	160,72
<b>DSA 14</b>		162,48
<b>DSA 15</b>	RDI dla ozymertynibu: opcjonalne źródła danych	AURA3
<b>DSA 16</b>		AURA2
<b>DSA 17</b>		DGL NFZ (I kw. 2019)
<b>DSA 18</b>	RDI dla ozymertynibu = 100%	
<b>DSA 19</b>	Dyskontynuacja leczenia ozymertynibu z powodu AE: pominięta	uwzględniona
<b>DSA 20</b>		pominięta
<b>DSA 21</b>	Dyskontynuacja leczenia ozymertynibu z powodu AE: na podstawie AURA3	
<b>DSA 22</b>	PFS/OS jak w [55], okres stosowania ozymertynibu na podstawie TTD (ekstrapolacja heterogennej grupy leczonych pacjentów) [55]	

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 23	Komparator: pojedyncze schematy leczenia zamiast mix'u	pemetreksed
DSA 24		gemcytabina
DSA 25		docetaksel
DSA 26		winorelbina
DSA 27	RDI dla leków w chemioterapii: +/- 25%	75%
DSA 28		125%
DSA 29	Komparator jak w badaniu [67]: bewacyzumab + docetaksel	
DSA 30	OS ozymertynib: opcjonalne rozkłady (3 najlepiej dopasowane wg AIC, wizualnie i zwalidowane danymi zewnętrznymi)	Uogólniona Gamma
DSA 31		Log-logistyczna
DSA 32		Log-normalna
DSA 33	OS komparator: opcjonalne rozkłady (3 najlepiej dopasowane wg AIC, wizualnie i zwalidowane danymi zewnętrznymi)	Weibull
DSA 34		Log-logistyczna
DSA 35		Log-normalna
DSA 36	PFS ozymertynib: opcjonalne rozkłady (3 najlepiej dopasowane wg AIC, wizualnie i zwalidowane danymi zewnętrznymi)	Weibull
DSA 37		Gompertz
DSA 38		Uogólniona Gamma
DSA 39	PFS komparator: opcjonalne rozkłady (3 najlepiej dopasowane wg AIC, wizualnie i zwalidowane danymi zewnętrznymi)	Log-logistyczna
DSA 40		Log-normalna
DSA 41		Uogólniona Gamma
DSA 42	PFS, OS: AURAex/AURA2 ozymertynib vs IMPRESS dla komparatora (dopasowane dane, najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC)	
DSA 43	PFS, OS: AURAex/AURA2 dla ozymertynibu, IMPRESS dla komparatora (naiwne zestawienie, najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC)	
DSA 44	PFS, OS komparatora na podstawie badania IMPRESS (naiwne zestawienie; najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC)	
DSA 45	PFS, OS komparatora na podstawie badania Schuler 2015 [100] (naiwne zestawienie, najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC)	
DSA 46	PFS, OS komparatora na podstawie badania Park 2015 [71] (naiwne zestawienie, najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC)	
DSA 47	OS: AURAex/AURA2 vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, wspólna funkcja (najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC)	
DSA 48	OS: AURAex/AURA2 vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, osobne funkcje (najlepiej dopasowane rozkłady wg AIC)	
DSA 49	PFS i OS z analizy [46] (na podstawie badania [67]) - poprawione parametry funkcji	
DSA 50	PFS i OS z analizy [55] (II linia na podstawie AURA3, rozkłady Weibull dla PFS i OS obydwu ramion)	
DSA 51	Warianty oceny ryzyka AE w grupie ozymertynibu	AURAex i AURA2 (II i III linia)
DSA 52		AURA3 (II linia)
DSA 53		Nie 2018 (III linia)
DSA 54		Pominięte
DSA 55	Warianty oceny ryzyka AE w grupie komparatora	AURA3 (II linia)
DSA 56		IMPRESS (II linia)
DSA 57		Schuler 2015 (III linia)
DSA 58		Park 2015 (II linia)
DSA 59		Nie 2018 (III linia)
DSA 60		Pominięte
DSA 61	Pominięty wpływ ryzyka AE na koszt i wagi użyteczności w obydwu grupach	

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 62	Zużycia leków po progresji - warianty	Do zgonu lub zakończenia maksymalnej liczby cykli (modelowanie na podstawie PFS, % zgonów z PF i OS)
DSA 63		Średnia długość stosowania przed progresją w grupie kontrolnej
DSA 64	Tylko BSC po progresji	
DSA 65	Po progresji chemioterapia u wszystkich	
DSA 66	Taki sam odsetek kolejnych terapii w obydwu grupach	
DSA 67	Koszt wydania/podania leków $\pm 100\%$	-100%
DSA 68		100%
DSA 69	Koszt monitorowania leczenia $\pm 100\%$	-100%
DSA 70		100%
DSA 71	Koszt BSC $\pm 100\%$	-100%
DSA 72		100%
DSA 73	Koszt opieki końca życia $\pm 100\%$	-100%
DSA 74		100%
DSA 75	[REDACTED]	
DSA 76	[REDACTED]	
DSA 77	[REDACTED]	
DSA 78	[REDACTED]	
DSA 79	Opcjonalne źródła informacji dla wag użyteczności	AURA3 (II linia)
DSA 80		Jiang 2019 [48] (wszystkie linie)
DSA 81		AURA2/IMPRESS [128] (II linia, wybór potwierdzają dane z badania [125])
DSA 82		LUX Lang 1 [131], [132] (III lub kolejne linie)
DSA 83		Labbé i wsp., 2017 [84] (brak wskazania linii)
DSA 84		AURA2 (II linia) [133]
DSA 85		model oryginalny [55]
DSA 86		pomiń
DSA 87	Korekta wag użyteczności z II linii na poziomie raportowanym w badaniu przekrojowym [127]	
DSA 88	Brak redukcji wagi użyteczności w grupie chemioterapii	
DSA 89	Redukcja wagi użyteczności dla chemioterapii: 95% CI	-0,117
DSA 90		-0,007

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Nie dla wszystkich parametrów zidentyfikowano zakres niepewności. Zgodnie z założeniami modelu wśród niektórych parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie  $\pm 19,6\%$  (SE na poziomie 10% wartości podstawowej; dotyczy: kosztu BSC, kosztu opieki końca życia, [REDACTED]). Dodatkowo w przypadku parametrów kosztowych testowano również skrajne zakresy na poziomie  $\pm 100\%$  wartości uwzględnionej w analizie podstawowej w celu weryfikacji wpływu tych parametrów (często wtórnych bez informacji na temat zakresu zmienności) na wyniki niniejszej analizy.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen leków, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych, kosztu podawania i monitorowania, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych i długości horyzontu czasowego.

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

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

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

Tabela 17. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																		
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy	Wytyczne AOTMiT [1]																		
Próg opłacalności	155 514 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]																		
Horyzont czasowy	15 lat (dożywni)	Założenia, [1]																		
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>pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; gemcytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawana raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawana czterokrotnie w 28-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji</td> </tr> </table> <p>Chemioterapia: █████ docetaksel, █████ pemetreksed, █████ winorelbina █████ gemcytabina</p>	Ozymertynib	80 mg/d, RDI = 99,0%, do zgonu, progresji lub dyskontynuacji z powodu zdarzeń niepożądanych	Chemioterapia	pemetreksed w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; gemcytabina w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała podawana raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; docetaksel w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> 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	pemetreksed w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; gemcytabina w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała podawana raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli lub do zgonu/progresji; docetaksel w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> 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</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	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																		
pemetreksed	1 mg	0,62 PLN																		
gemcytabina	1 mg	0,05 PLN																		
docetaksel	1 mg	0,80 PLN																		
winorelbina	1 mg	2,09 PLN																		

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Dyskontynuacji z powodu zdarzeń niepożądanych	Tak, $rate=0,0013$	[67]
PFS i OS	Najlepiej dopasowane modele parametryczne do zrekonstruowanych danych pacjentów – por. tabela 4. Brak korekty OS względem efektu <i>cross-over</i>	[67]
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Stopnia III lub wyższego wg Nie i wsp. 2018 – por. tabela 5, tabela 6	[67]
Kolejne linie leczenia (stan „Po progresji”)	[REDACTED]	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]
Charakterystyki pacjentów	Masa ciała 61,9 kg; wzrost 161,6 cm → powierzchnia ciała 1,667 m <sup>2</sup> (Mosteller)	AURA3
Podstawowe wagi użyteczności	„Przed progresją”: 0,805 „Po progresji”: 0,715	AURA2 i IMPRESS [128]
Wpływ toksyczności na wagę użyteczności	Redukcja wagi użyteczności w stanie „Przed progresją” o 0,062 w miejsce zależnych od zdarzeń niepożądanych zmian wagi użyteczności lub liczby QALY	Założenie, [48]
Koszt podawania/wydawania i monitorowania leczenia	[REDACTED] 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 [REDACTED]	Założenie, [55], [56], [66], [74], [116], GUS (CPI, zdrowie)
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	Założenia, [55], [66], [116]

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



## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Tagrisso® w odniesieniu do komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej.**

		Tagrisso®	chemioterapia	Różnica
Zdyskontowane lata życia	Przed progresją	0,85	0,26	0,59
	Po progresji	2,03	1,33	0,70
	Ogółem	2,88	1,58	1,29
Zdyskontowane lata życia skorygowane o jakość (QALY)		2,13	1,14	1,00
Zdyskontowane lata stosowania ozymertynibu		0,88	0,00	0,88

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

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 1,29 względem komparatora;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 1,00 względem komparatora;

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności

## 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

### 4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA\_CUA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

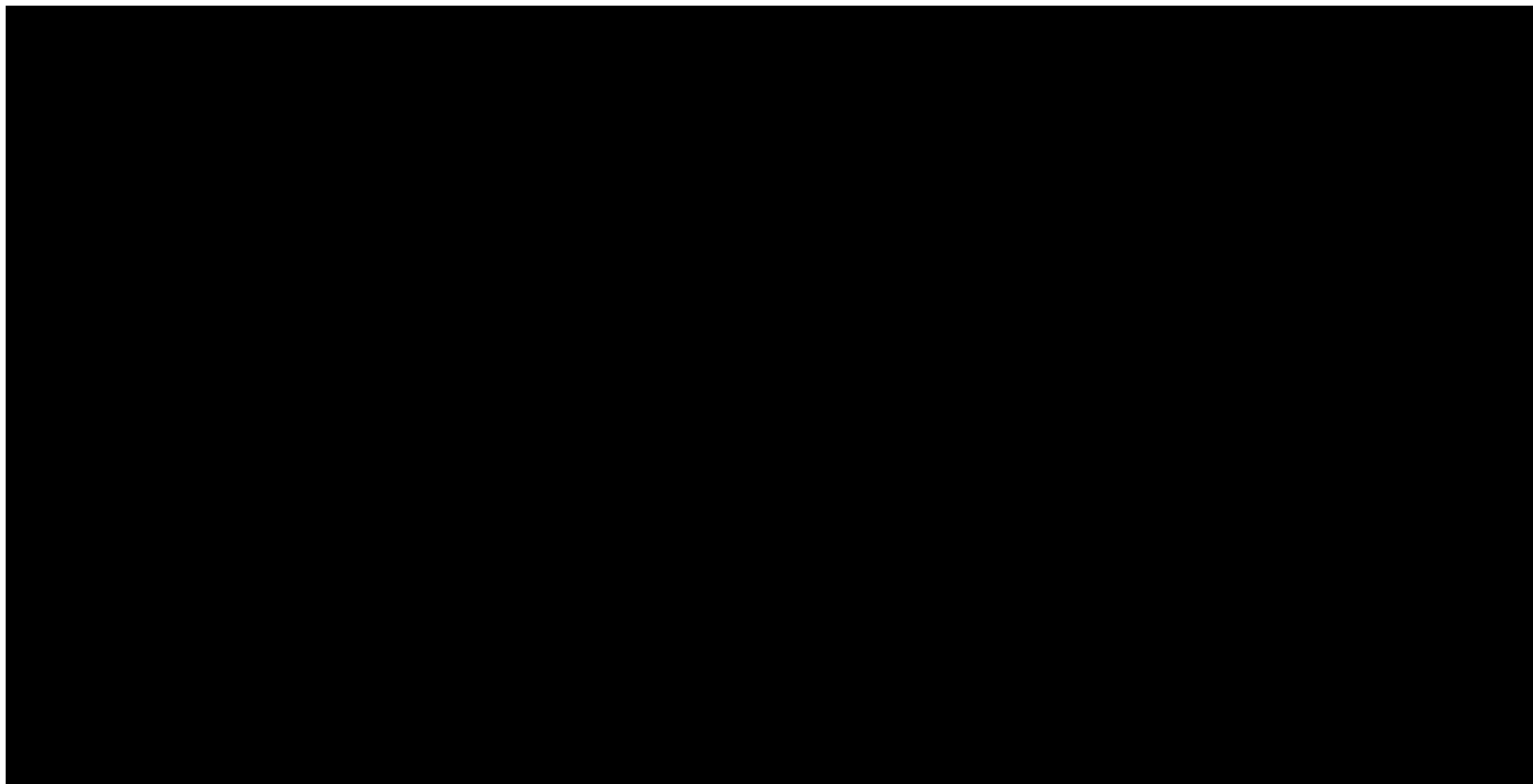
Zmianę wniosku zaobserwowano wyłącznie w ramach scenariusza stanowiącego jedyną możliwą do przeprowadzenia korektę efektu *cross-over* obserwowanego w badaniu Nie i wsp. 2018 [67]:

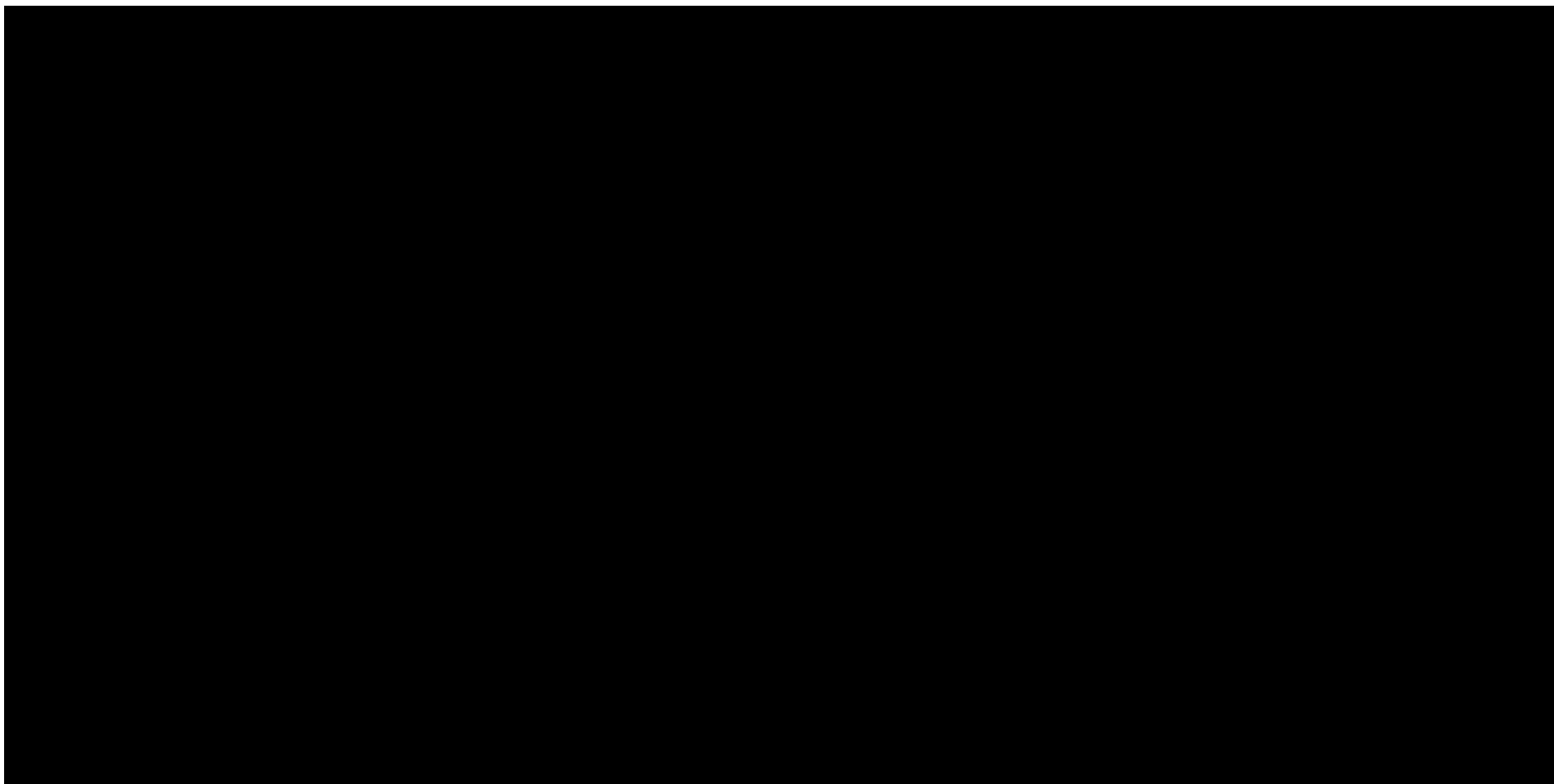
---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Diagramy tornado przedstawiono poniżej.





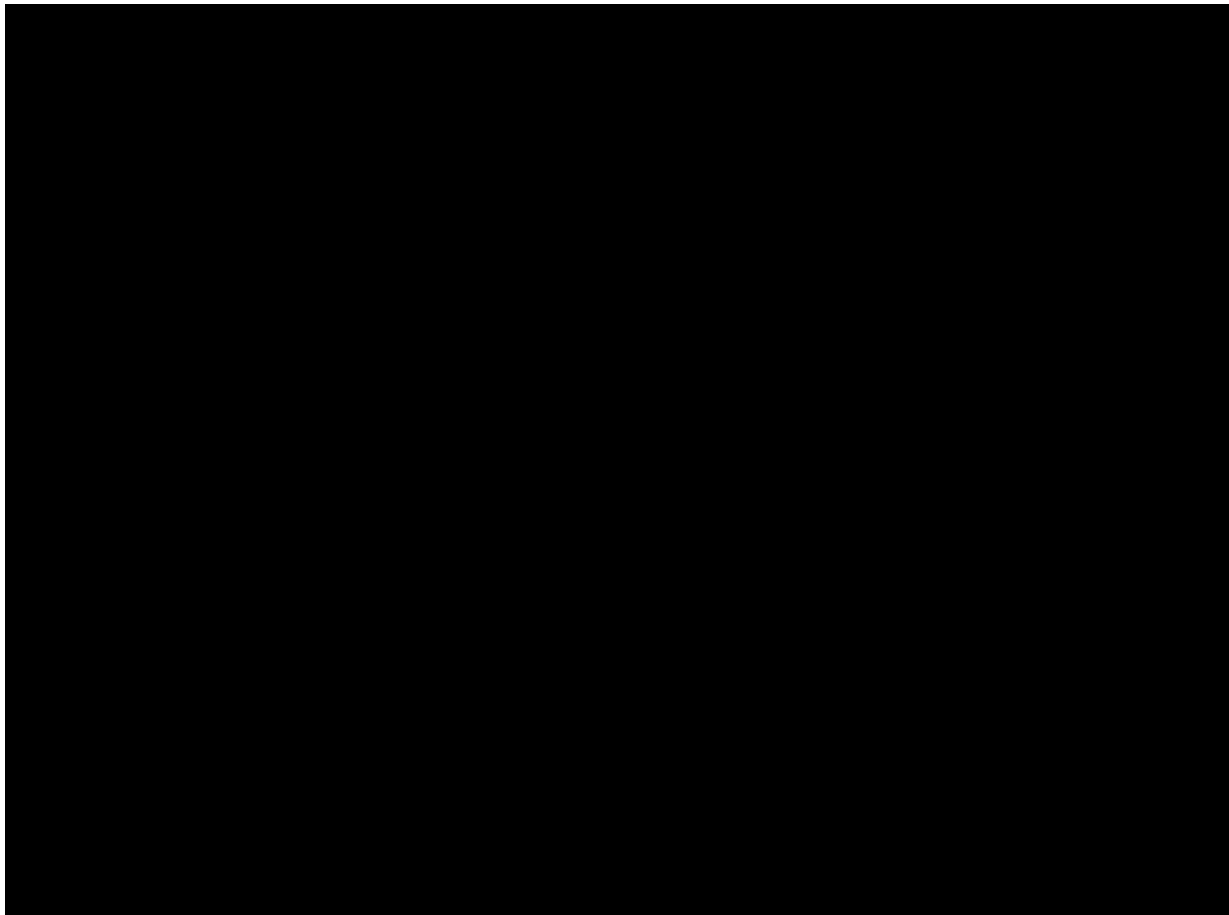
[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]					
+					
+					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
+					
+					


[Redacted text block]

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

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano: brak badań dotyczących porównania wnioskowanej technologii z analizowanymi schematami chemioterapii (tylko dane dotyczące bardziej skutecznych schematów chemioterapii); brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego uczestników badania Nie i wsp. 2018 oraz obecność efektu *cross-over* w tym badaniu [67].

Niemniej jednak nawet przy obecności ww. ograniczeń wyniki niniejszego modelu były zbliżone do wyników uwzględniających odrębne źródła informacji na temat PFS i OS wnioskowanej technologii i komparatora. Co więcej wykorzystanie dostępnych danych miało charakter konserwatywny, zawyżający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, gdyż wykorzystano dane kliniczne komparatora bez korekty efektu *cross-over* (brak możliwości wprowadzenia tej korekty ze względu na brak dostępu do danych pacjentów z badania niesponsorowanego przez AstraZeneca) oraz dotyczące komparatora (bewacyzumab + docetaksel) o prawdopodobnie wyższej skuteczności klinicznej niż schematy monoterapii aktualnie stosowane w analizowanym wskazaniu.

Do ograniczeń należy również zaliczyć modelowanie wypadkowego efektu komparatora (różne schematy monoterapii jednocześnie) na podstawie dostępnych danych. Niemniej jednak wszystkie dostępne informacje (por. rozdział 2.4.) pozwalają stwierdzić, że najbardziej wiarygodnym założeniem wydaje się być przyjęcie takich samych efektów wszystkich schematów chemioterapii w analizowanym wskazaniu (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.).



Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem NDRP w Polsce, w szczególności brakuje informacji na temat pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w analizowanym wskazaniu. Są to nieliczni pacjenci, u których nie został wdrożony zalecany schemat postępowania onkologicznego w I i/lub II linii leczenia (nieprawidłowa diagnostyka, opóźnienia w dostępie do leczenia czy testu na mutację T790M w genie EGFR). Pacjentów tych cechują więc niezaspokojone potrzeby terapeutyczne, które zgodnie z aktualną wiedzą kliniczną może zaspokoić refundacja ozymertynibu.

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

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

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

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

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 2 źródła:

- opublikowaną analizę ekonomiczną Rui i Li, 2020 [46] (III linia leczenia; model sparametryzowany z uwzględnieniem wyników badania Nie i wsp. 2018 [67]);
- raport oceny dowodów naukowych przeprowadzonych w UK na potrzeby aktualizacji wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ozymertynibu w leczeniu NDRP [134] (tzw. model A oceniający kosztową-użyteczność ozymertynibu stosowanego w II lub kolejnych liniach leczenia na podstawie porównania pośredniego wyników badań AURAex, AURA2 i IMPRESS opisanego w [60]).

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

**Tabela 20. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego.**

Badanie, konflikt interesów	Metody	Podstawowe wyniki
<p><b>Rui i Li, 2020 [46]</b></p> <p><b>Zadeklarowano brak konfliktu</b></p>	<p><u>Typ:</u> Opublikowana analiza ekonomiczna  <u>Wskazanie:</u> NDRP, mutacja EGFR(+), III linia  <u>Komparatory:</u> bewacyzumab + docetaksel stosowane do progresji lub zgonu  <u>Stany modelu:</u> „PFS”, „Progresja”, „Zgon”  <u>Horizont czasowy:</u> do zgonu &gt;96% chorych z grup  <u>Perspektywa:</u> płatnika za świadczenia medyczne  <u>Warunki:</u> Chiny  <u>Waluta:</u> USD  <u>Rok oceny kosztów:</u> 2019  <u>Stopy dyskontowe:</u> 5% rocznie  <u>Źródło danych skuteczności klinicznej:</u> Nie i wsp. 2018 [67]  <u>Ocena zużycia leków:</u> funkcja PFS  <u>Źródła danych na temat użyteczności:</u> Nafees i wsp., 2008 [86] i inne</p>	<p><u>Wyniki analizy podstawowej:</u>  a) zmiana QALY: 0,69*  b) ICUR: 25 – 26 tys. USD za dodatkowe QALY (około 97 – 101 tys. PLN)</p> <p><u>Najwyższy wpływ na ICER:</u> koszt ozymertynibu, waga użyteczności stanu „Po progresji” i modele ekstrapolacji OS</p>
<p><b>Beale I wsp., 2019 [134]</b></p> <p><b>Brak (ocena modelu przedkładanego NICE)</b></p>	<p><u>Typ:</u> raport ERG (<b>tylko model A</b>)  <u>Wskazanie:</u> NDRP, mutacja EGFR(+), II lub kolejna linia  <u>Komparatory:</u> chemioterapia oparta na związkach platyny (pemetreksed + cisplatyna)  <u>Stany modelu:</u> „PFS”, „Progresja”, „Zgon”  <u>Horizont czasowy:</u> 15 lat (dożywności)  <u>Perspektywa:</u> płatnika publiczny (NHS)  <u>Warunki:</u> UK  <u>Waluta:</u> GBP  <u>Rok oceny kosztów:</u> 2019  <u>Stopy dyskontowe:</u> 3,5%  <u>Źródło danych skuteczności klinicznej:</u> porównanie pośrednie badań AURAex, AURA2 i IMPRESS opisane w [60]  <u>Ocena zużycia leków:</u> funkcja czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) z AURA2  <u>Źródła danych na temat użyteczności:</u> AURA2 (PFS: 0,815, Progresja: 0,678), LUME-Lung 1 (PFS: 0,67, Progresja: 0,64)</p>	<p><u>Wyniki analiz podstawowych:</u>  a) zmiana QALY: 0,71 – 0,82**  b) ICER (próg 50 000 – 100 000 CAD): 68 – 80 tys. GBP (około 340 – 400 tys. PLN)</p> <p><u>Najwyższy wpływ na ICER:</u> wagi użyteczności, koszt ozymertynibu, modele ekstrapolacji OS</p>

\* uwzględniając wagi użyteczności stanów „Przed progresją” i „Po progresji” z Nafees i wsp., 2008 [86] przy 5% stopie dyskontowej dla efektów niniejszy model wskazuje na liczbę dodatkowych QALY na poziomie 0,696; za pozostałe różnice odpowiada odrębne podejście do oceny wpływu chemioterapii na wagę użyteczności (w niniejszym modelu uwzględniono globalną redukcję wagi użyteczności w miejsce kilku wartości redukcji QALY wynikających ze zdarzeń niepożądanych).

\*\* uwzględniając wagi użyteczności stanów „Przed progresją” i „Po progresji” z LUME-Lung 1 (PFS: 0,67, Progresja: 0,64) niniejszy model wskazuje na liczbę dodatkowych QALY na poziomie 0,86; za pozostałe różnice odpowiadają odrębne dane dotyczące PFS i OS (w niniejszym modelu uwzględniono dane z AURAex/AURA2 i IMPRESS prezentowane w modelu dla II linii [55], podczas gdy ERG dysponowało pełnymi danymi z porównania pośredniego).

Za obserwowane różnice w efektach i kosztach stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora(ów) wpływ mają przede wszystkim: odrębne koszty jednostkowe, różnice w wysokości stóp dyskontowych, odrębne źródła danych PFS i OS oraz odrębne źródła informacji na temat wag użyteczności.

W badaniu Rui i Li, 2020 [46] uwzględniono wagi użyteczności ocenione metodą SG wśród osób zdrowych z populacji ogólnej [86], stanowią więc źródło informacji o niższej wiarygodności wg Wytycznych AOTMiT [1].

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych zbliżone są do wyników niniejszej analizy, przy uwzględnieniu różnic w charakterze komparatorów (odnalezione analizy ekonomiczne uwzględniały komparatory o wyższych kosztach) i wysokości kosztów jednostkowych.

██ są zbliżone do wyników analizy dotyczącej stosowania ozymertynibu w II linii leczenia i przedkładanej AOTMiT w 2017 roku [55]. Za niższy ICUR w ramach niniejszej analizy odpowiadają przede wszystkim różnice w koszcie jednostkowym ozymertynibu ██████████  
 ██████████ różne dane kliniczne oraz różny charakter komparatora\*\*.

Podsumowując walidację konwergencji przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

### 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

Porównanie prognoz niniejszego modelu z wynikami badań klinicznych dotyczących pacjentów z NDRP i mutacjami genów EGFR i/lub po niepowodzeniu stosowania EGFR-TKI przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Porównanie niezdyktowanych wyników modelu z informacjami z opublikowanych badań klinicznych.**

	Model	Tagrisso	chemioterapia
Mediana PFS (miesiące)	Model	10,6	3,2
	Nie i wsp. 2018 [67] (III linia)	10,2	3,0
	AURA3 [101], [129] (II linia)	10,1	4,4
	AURAex/AURA2 vs IMPRESS (II linia) [60]	9,7	5,3
	AURAex/AURA2 vs IMPRESS (II i kolejne linie) [60]	10,9	5,3
	Park 2015 [71]	-	2,7 - 4,2
	Schuler 2015 [100]	-	2,8

██  
 ██████████  
 ██████████

	Tagrisso	chemioterapia
<b>Mediana czasu stosowania ozymertynibu (miesiące)</b>	10,5	-
<b>Średni czas stosowania ozymertynibu (lata)</b>	0,90	-
<b>Średnia liczba cykli chemioterapii</b>	-	4,2
<b>Mediana OS (miesiące)</b>	<b>Model</b>	18,0*
	<b>FLAURA [64], [80] (I linia, mutacje EGFR)</b>	Nie dotyczy (EGFR-TKI starszej generacji)
	<b>AURA3 [101], [129], [135] (II linia)</b>	22,5**
	<b>AURA3 [135] (II linia, korekta efektu <i>cross-over</i>)</b>	15,9
	<b>AURAex/AURA2 vs IMPRESS (II linia) [60]</b>	14,1
	<b>Park 2015 [71]</b>	11,0 - 15,1
	<b>Schuler 2015 [100]</b>	12,2

\* *cross-over* w badaniu Nie i wsp. 2018 [67]: wszyscy po progresji

\*\* *cross-over*: 71% całej grupy kontrolnej

Na podstawie zestawienie wyników zdrowotnych modelu oraz danych z opublikowanych badań klinicznych wykazano, że:

- prognozy PFS modelu dla ozymertynibu odzwierciedlają opublikowane dane dotyczące tego leku stosowanego zarówno w II jak i III linii leczenia;
- prognozy PFS modelu dla chemioterapii w zadowalającym stopniu odzwierciedlają dostępne opublikowane dane kliniczne (mediana PFS zbliżona do median raportowanych w badaniach dla chemioterapii stosowanych w III linii leczenia, nieznacznie niższa od median PFS raportowanych dla dubletu chemioterapii stosowanych w II linii, czyli zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych wskazującymi, że w kolejnych liniach skuteczność chemioterapii maleje);
- prognozy OS modelu dla ozymertynibu odzwierciedlają opublikowane dane dotyczące tego leku stosowanego w II linii leczenia oraz wskazują na krótsze dalsze przeżycie od wyników badania dotyczącego stosowania tego leku na wcześniejszych etapach leczenia wśród pacjentów z szerszej populacji (mutacje EGFR ogółem);
- prognozy OS modelu dla chemioterapii są zbliżone do danych OS z badań klinicznych, w których występowało powszechne zjawisko *cross-over* oraz wyższe od dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii bez leczenia celowanego w kolejnych liniach.

Przedstawione informacje zwracają uwagę na prawdopodobne przeszacowanie długości przeżycia całkowitego pacjentów stosujących komparator z uwagi na zjawisko *cross-over*.

W badaniu Nie i wsp. 2018 [67], które było źródłem danych klinicznych uwzględnionych w analizie podstawowej, ozymertynib stosowali wszyscy pacjenci po progresji w trakcie chemioterapii. Autorzy badania [67] wyraźnie wskazali, że aspekt ten jest główną przyczyną braku różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów z porównywanych grup. Niemniej jednak z uwagi na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badania Nie i wsp. 2018 [67], jakkolwiek korekta wyników

zdrowotnych w tej grupie chorych nie była możliwa. Z drugiej strony tak powszechne zjawisko stosowania ozymertynybu po progresji w trakcie chemioterapii uniemożliwiłoby przeprowadzenie jakichkolwiek wiarygodnych korekt efektu *cross-over* niedojrzałych danych OS.

Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej stosowanie ozymertynybu po progresji w grupie komparatora zmieniły wnioski względem analizy podstawowej (por. informacje w rozdziale 4.2.1.). W ramach tego scenariusza zaobserwowano, że średnia długość stosowania ozymertynybu w grupie komparatora jest tylko nieznacznie niższa od średniej długości stosowania tego leku w grupie badanej (0,72 roku vs 0,90 roku). Oznacza to, że ze względu na bardzo niską skuteczność chemioterapii w analizowanym wskazaniu pacjenci z grupy kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [67] bardzo szybko przechodzili na stosowanie ozymertynybu, co przełożyło się na dodatkowy efekt kliniczny pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego.

O skali przeszacowania OS w ramieniu chemioterapii w niniejszej analizie może świadczyć również fakt, iż korekta efektu *cross-over* danych z badania AURA3 spowodowała spadek mediany OS w grupie chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) z 22,5 miesięcy do 15,9 miesiąca (skrócenie mediany o prawie 30%). Korekta efektu *cross-over* w niniejszym modelu na takim samym poziomie jak w AURA3<sup>††</sup> spowodowałaby wzrost liczby dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) po zastosowaniu ozymertynybu z 1,00 do 1,40 [redacted]

Również zestawienie inkrementalnych efektów zdrowotnych pod postacią różnicy w medianach PFS i OS dla zastosowania ozymertynybu w miejsce komparatora (EGFR-TKI starszych generacji lub schematów chemioterapii, w zależności od badania) świadczy o przeszacowaniu długości OS w ramieniu komparatora w niniejszym modelu (tabela poniżej).

**Tabela 22. Porównanie dodatkowych efektów w PFS i OS po zastosowaniu ozymertynybu w leczeniu chorych na NDRP.**

	Komparator	% <i>cross-over</i> komparatora	Zysk w medianie PFS	Zysk w medianie OS	Stosunek zysku OS/PFS
<b>Badanie FLAURA [64], [80]</b>	EGFR-TKI starszej generacji	30,7% całej grupy komparatora (ITT)	8,7	6,8	78%
<b>Badanie AURA3 dla PFS i dane OS z AURAex/AURA2 vs IMPRESS [101] – zgodnie z podejściem stosowanym w [55] (tj. dane z AURAex/AURA2 vs IMPRESS odzwierciedlają</b>	pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna	0%	5,7	12,4	218%

<sup>††</sup> Wartość komórki *Settings.I93* równa 2,97147699460492.

	Komparator	% <i>cross-over</i> komparatora	Zysk w medianie PFS	Zysk w medianie OS	Stosunek zysku OS/PFS
<b>dane z AURA3 po dopasowaniu)</b>					
<b>Porównanie pośrednie PFS i OS AURAex/AURA2 vs IMPRESS (tylko II linia) [60]</b>	pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna	0%	4,4	12,4	282%
<b>Badanie AURA3 [101], [129], [135]</b>	pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna	70,7% całej grupy komparatora (ITT)	5,7	4,3	75%
<b>Badanie AURA3 – korekta efektu <i>cross-over</i> [135]</b>	pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna	0% zgodnie z założeniami metody	5,7	10,9	191%
<b>Nie i wsp. 2018 [67]</b>	bewacyzumab + docetaksel	Wszyscy po progresji	7,3	brak danych	-
<b>Niniejszy model (analiza podstawowa uwzględniająca dane z Nie i wsp. 2018 [67])</b>	Docetaksel, pemetreksed, gemcytabina lub winorelbina w monoterapii	Wszyscy po progresji	7,5	9,3	124%

Na podstawie opublikowanych danych ustalono, że przy obecnym efekcie *cross-over* przedłużenie mediany OS po zastosowaniu ozymertynibu stanowi od 75% do 78% przedłużenia mediany PFS. W ramach analiz korygujących efekt *cross-over* przedłużenie mediany OS stanowiło od 191% do 282% przedłużenia mediany PFS. Modelowanie w ramach niniejszej analizy wykazało, że przedłużenie mediany OS po zastosowaniu ozymertynibu stanowi 124% przedłużenia mediany PFS, czyli wartość niższą od tych uzyskanych po korekcie efektu *cross-over*.

Przedstawione informacje świadczą, że **ze względu na efekt *cross-over* w badaniu Nie i wsp. 2018 [67] „wartość” wnioskowanej technologii (oceniana w ujęciu użytkowym) z dużym prawdopodobieństwem jest wyższa niż sugeruje niniejszy model (tj. ICUR niższy niż skalkulowano w analizie podstawowej).**

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® w III lub kolejnych liniach leczenia NDRP.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz nieopublikowane dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego ocenianego przez AOTMiT w 2017 roku [55]) oraz informacje uzyskane od 4

ekspertów klinicznych z Polski. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.



Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w III lub kolejnych liniach leczenia. Wyłącznie przez krótki okres, niektórzy pacjenci mogą rozpoczynać stosowanie ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad różnymi schematami chemioterapii, niezależnie od linii leczenia [41]. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [68]. Z uwagi na niekorzystne rokowanie istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej, w ramach III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie EGFR, szczególnie wśród pacjentów, u których zalecana ścieżka leczenia onkologicznego nie była możliwa do wdrożenia ze względu na nieplanowane przeszkody uniemożliwiające zastosowanie EGFR-TKI starszej generacji w I linii czy ozymertynibu w II linii.

Wykorzystane w niniejszej analizie wyniki ekstrapolacji dostępnych danych przeżycia całkowitego (nawet bez korekty efektu *cross-over*) wskazują, 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.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w III lub kolejnych liniach leczenia zamiast chemioterapii (horyzont dożywności) jest związane ze wzrostem liczby lat życia (o około 1,3 roku), liczby lat życia skorygowanych o jakość (o około 1 rok), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zwrócono uwagę na następujące fakty:

- nie ma alternatywnej opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji [68];
- wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności może być znacznie zawyżona z uwagi na niedoskonałości dostępnych danych klinicznych, z których najważniejszym jest efekt *cross-over* (pacjenci w grupie komparatora stosowali ozymertynib po progresji, co przełożyło się na brak istotnych różnic w przeżyciu całkowitym między grupami badania klinicznego Nie i wsp. 2018 [67], którego wyniki uwzględniono w analizie – dostępne dowody naukowe potwierdzają dodatkowy efekt ozymertynibu pod postacią przedłużenia życia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca [60], [64], [135]).



## 9. BIBLIOGRAFIA

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

- ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: 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](http://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](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: luty 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: luty 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2020 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).

- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: listopad 2020).
- [55] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.7.2017. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [56] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.16.2016. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Tagrisso. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004124/WC500202022.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf)
- [58] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-9/2014. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [59] 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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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 wyskospecjalistyczne. [www.nfz.gov.pl](http://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, 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. *JNSCLCA Oncol.* 2018 May 31. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1395.
- [79] Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(16):e0460. doi:10.1097/MD.000000000010460.
- [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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):805-811. doi:10.1097/JTO.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. *Oncotargets 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](http://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](http://www.nfz.gov.pl).
- [100] Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):417-23. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
- [101] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramaling SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, 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, Finnnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013. 8(8):997–1003
- [104] Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):288-93.
- [105] Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making*. 2015 Oct;35(7):912-26.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [108] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4331.6.2017. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [109] Ezeife DA, Kirk V, Chew DS, Nixon NA, Lee R, Le LW, Chan KK, Leighl NB. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer*. 2018 Nov;125:1-7. doi:10.1016/j.lungcan.2018.08.024.
- [110] Wu B, Gu X, Zhang Q, Xie F. Cost-Effectiveness of Osimertinib in Treating Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018 Sep 26. pii: theoncologist.2018-0150. doi:10.1634/theoncologist.2018-0150.
- [111] CADTH. Osimertinib (Tagrisso) NSCLC (first line) - Initial Economic Guidance Report. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nsclc\\_1stln\\_in\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_1stln_in_egr.pdf)
- [112] Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Sep 12;16(1):179. doi: 10.1186/s12955-018-0994-8.

- [113] Holleman M, Al MJ, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness analysis of first-line osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. ISPOR Europe 2018. Barcelona, Spain, November, 2018. <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/86814?pdfid=58938>
- [114] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, Gallucci R, Garassino MC, Cinquini M. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 May;94(2):213-27. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.11.005.
- [115] 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](http://www.nfz.gov.pl)
- [116] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.7.2019. [www.aotmit.gov.pl](http://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 wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2021 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.....	16
Tabela 2. Wskazane przez ekspertów schematy leczenia stanu klinicznego wskazanego we Wniosku.....	17
Tabela 3. Parametry oceny statystycznej dopasowania modeli parametrycznych PFS i OS.....	40
Tabela 4. Parametry dopasowanych modeli OS i PFS.....	41
Tabela 5. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie ozymertynibu.....	41
Tabela 6. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie komparatora.....	42
Tabela 7. Sposób leczenia w stanie „Po progresji”.....	44
Tabela 8. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.....	47
Tabela 9. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych.....	49
Tabela 10. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.....	52
Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii.....	53
Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tagrisso® 80 mg, 30 tabletek.....	54
Tabela 13. Koszt leków stosowanych w chemioterapii na cykl.....	55
Tabela 14. Koszt podawania i monitorowania w cyklu chemioterapii.....	57
Tabela 15. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	58
Tabela 16. Scenariusze analizy wrażliwości.....	59
Tabela 17. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	63
Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej.....	65
Tabela 19. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	71
Tabela 20. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego.....	74
Tabela 21. Porównanie niezdyktowanych wyników modelu z informacjami z opublikowanych badań klinicznych.....	75
Tabela 22. Porównanie dodatkowych efektów w PFS i OS po zastosowaniu ozymertynibu w leczeniu chorych na NDRP.....	77
Tabela 23. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 31.10.2020).....	92
Tabela 24. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.....	95
Tabela 25. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	101
Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 02.11.2020).....	102
Tabela 27. Respondenci badania kwestionariuszowego.....	106
Tabela 28. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.....	107
Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED].....	111
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED].....	113
Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.....	116



## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. 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].....	15
Rysunek 2. Odsetek pacjentów żyjących w poszczególnych stanach w modelu. ....	27
Rysunek 3. Schemat modelu Markowa: charakter poczynionych obliczeń. ....	31
Rysunek 4. Schemat modelu Markowa: stany kliniczne i dozwolone (nie obserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami. ....	31
Rysunek 5. Zrekonstruowane dane pacjentów oraz opublikowane dane z badania Nie i wsp. 2018 [67]. ....	34
Rysunek 6. Modele OS w grupie ozymertynibu. ....	36
Rysunek 7. Modele OS dla komparatora. ....	37
Rysunek 8. Modele PFS ozymertynibu. ....	38
Rysunek 9. Modele PFS komparatora. ....	39
Rysunek 10. Diagram tornado. ██████████. ....	68
Rysunek 11. Diagram tornado. ██████████. ....	69
Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████. ....	70
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████. ....	71
Rysunek 14. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	94
Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	105

## 12. ANEKS

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

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

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

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) poddawanych leczeniu III linii lub kolejnych liniach. Zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z NDRP:

- z mutacjami genów kodujących EGFR lub po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI i/lub
- poddawanych III lub kolejnych liniach leczenia i/lub
- raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych uwzględnionych w analizie lub stanów zbliżonych do tych uwzględnionych w analizie (np. wpływ progresji, wpływ zdarzeń niepożądanych)

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

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

1. Pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z NDRP (z mutacjami genów kodujących EGFR i/lub poddawanych III lub kolejnych liniach leczenia lub po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI i/lub raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych uwzględnionych w analizie lub stanów zbliżonych do tych uwzględnionych w analizie).

2. Wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja (np. brak raka płuc, brak spełnienia 1. kryterium włączenia).

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

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

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

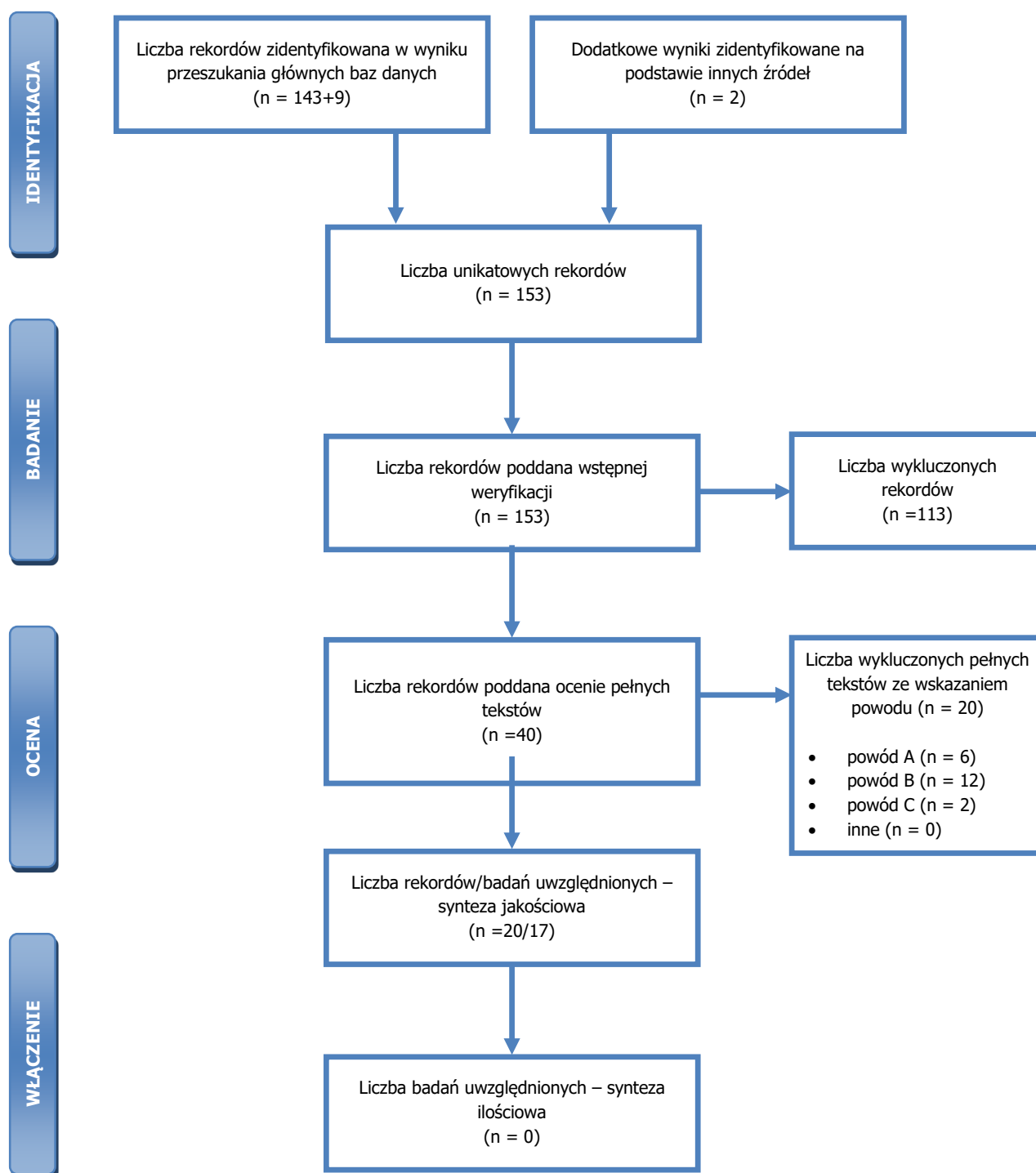
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 23. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 31.10.2020).**

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	<b>Populacja</b> <i>PubMed: "carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms]</i> <i>EMBASE.com: 'non small cell lung cancer'/exp</i>	54 296	160 652
#2	<b>Interwencja</b> <i>PubMed: osimertinib OR tagrisso OR "azd 9291" OR azd9291 OR mereletinib</i> <i>EMBASE.com: osimertinib OR tagrisso OR 'azd 9291' OR azd9291 OR mereletinib</i>	1249	3715
#3	<b>Punkty końcowe</b> <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 201 911	847 313
#4	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	136 041	10 631
#5	<b>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</b> <i>PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4</i> <i>EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</i>	143	9
<b>Suma rekordów</b>		152	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		151	
<b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu</b> <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44]</i> oraz <i>Cochrane Library</i> dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		2 (raport EEG [85], dane z FLAURA [116])	
<b>Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2020, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+RAK PŁUC DROBNOKOMÓRKOWY</b>		0	
<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		153	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		153	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		40	
<b>sumarycznie**:</b>		20	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	6 ([112], [120], DOI: 10.1080/13696998.2016.1230123, 10.1080/13696998.2016.1187151, 10.3111/13696998.2016.1151432, 10.3111/13696998.2012.675380)	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	12 (DOI: 10.1371/journal.pone.0231413, 10.1016/j.jtho.2019.07.007, 10.1080/13696998.2019.1624080, 10.1016/j.jtho.2019.01.016, 10.1016/j.ejca.2018.05.005, 10.1016/j.jtho.2017.10.029, 10.1016/S1470-2045(17)30690-3, 10.1159/000448085, 10.1186/s12955-016-0455-1, 10.1016/j.jtho.2016.03.002, 10.1186/1471-2407-12-14, 10.1111/j.1365-2354.2009.01101.x)	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	2 ([121], [124])	
	inne:	0	
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<u>20 (17)</u>	

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



**Rysunek 14. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 17 zestawów wag użyteczności pacjentów z NDRP opisanych w 20 dokumentach źródłowych (w tym: 3 zestawy z badań AURA2, AURA3 i/lub IMPRESS opisane w 4 dokumentach).

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
<b>1. Analiza danych badania FLAURA [116]</b>	W badaniu FLAURA dane z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 były zbierane odpowiednio co 6 i 3 tygodnie. Dane te zostały wykorzystane do kalkulacji indeksów EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu mapowania (wykorzystano najdokładniejszy algorytm oceniając na podstawie danych z badań AURA2 i AURA3 – algorytm [105]); wykorzystano 486 pomiarów przed i 241 pomiarów po progresji; wyniki przedstawiono jako średnia arytmetyczna wszystkich pomiarów	<u>Wagi użyteczności:</u> PFS: $0,794 \pm 0,0069$ Progresja: $0,704 \pm 0,0152$	Populacja niezgodna z wnioskowaną (I linia leczenia); procedura mapowania do EQ-5D
<b>2. Labbé i wsp., 2017 [84]</b>	Badanie longitudinalne EQ-5D-3L wśród 475 pacjentów z przerzutowym NDRP (w tym 183 z mutacją EGFR); lata 2014 – 2016; Kanada	<u>Wagi użyteczności:</u> Stabilna choroba w trakcie leczenia: <b>0,81</b> (EGFR+), 0,84 (EGFR+, ozimertynib) Progresja: <b>0,70</b> (EGFR+) Stabilna choroba, bez leczenia: 0,80 (EGFR+) W trakcie diagnozy, przed leczeniem: 0,80 (EGFR+)	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (dane Kanadyjskie, wszystkie linie leczenia łącznie); dane EQ-5D, taryfy kanadyjskie; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk; uwzględniono jako <b>zestaw 5</b> . wag użyteczności, testowany w analizie wrażliwości
<b>3. Fleeman i wsp., 2013 (ERG dla afatynibu) [85]</b>	Zestaw wag użyteczności wykorzystywany w ramach analiz dla afatynibu w I linii leczenia NDRP; wagi użyteczności na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania LUX-Lang 3 (EQ-5D) i badania LUX-Lang 1 (EQ-5D) oraz opublikowanych źródeł (Nafees i wsp., 2008 [86], Chouaid i wsp., 2013 [103])	<u>Wagi użyteczności:</u> PFS: 0,784 (LUX-Lang 3) Progresja: 0,517-0,529 (Chouaid i wsp., 2012 [103]) <u>Utrata wagi użyteczności:</u> Biegunka: -0,147 (LUX-Lang 3) Wysypka: -0,202 (LUX-Lang 3) Zmęczenie: -0,179 (LUX-Lang 1) Anemia/zmęczenie: -0,073 (Nafees i wsp., 2008 [86]) Neutropenia: -0,090 (Nafees i wsp., 2008 [86])	Populacja niezgodna z wnioskowaną (I linia); dane EQ-5D; brak adjustacji względem różnych charakterystyk; dane przed i po progresji z różnych źródeł
<b>4. Nafees i wsp., 2008 [86]</b>	100 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na NDRP	<u>Wagi użyteczności:</u> Odpowiedź na leczenie: 0,673 Stabilna choroba: 0,653 Progresja: 0,473 <u>Utrata wagi użyteczności:</u> Wysypka: -0,032 Biegunka: -0,047 Zmęczenie: -0,073 Gorączka neutropeniczna: -0,090 Wypadanie włosów: -0,045 Nudności/ wymioty: -0,048 Neutropenia: -0,090	Populacja w niewielkim stopniu zgodna z wnioskowaną (wszyscy z NDRP, niezależnie od linii leczenia i obecności mutacji); odzwierciedla preferencje społeczne (wyceny osób zdrowych); metoda SG
<b>5. Doyle i wsp., 2008 [89]</b>	101 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na NDRP	<u>Wagi użyteczności:</u> Odpowiedź na leczenie: 0,712 Stabilna choroba: 0,626 <u>Utrata wagi użyteczności:</u>	Populacja w niewielkim stopniu zgodna z wnioskowaną (wszyscy z NDRP, niezależnie od linii leczenia i obecności mutacji);

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
		Kaszel: -0,05 Duszność: -0,05 Ból: -0,07 Kaszel, duszność i ból: -0,17	odzwierciedla preferencje społeczne (wyceny osób zdrowych); metoda SG
6. Nafees i wsp., 2017 [102]	451 osób z populacji generalnej Australii, Chin, Francji, Południowej Korei, Tajwanu lub Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na NDRP	<u>Wagi użyteczności (globalne):</u> Odpowiedź na leczenie: 0,773 Stabilna choroba: 0,754 Progresja: 0,095 <u>Wagi użyteczności (UK):</u> Odpowiedź na leczenie: 0,883 Stabilna choroba: 0,840 Progresja: 0,166 <u>Utrata wagi użyteczności (globalne):</u> Biegunka: -0,22 Zmęczenie: -0,29 Gorączka neutropeniczna: -0,47 Wypadanie włosów: -0,14 Nudności/ wymioty: -0,20 Neutropenia: -0,35 Wysypka: -0,15 Krwotok: -0,25 Nadciśnienie: -0,03	Populacja w niewielkim stopniu zgodna z wnioskowaną (wszyscy z NDRP, niezależnie od linii leczenia i obecności mutacji); odzwierciedla preferencje społeczne (wyceny osób zdrowych); metoda SG
7. Chouaid i wsp., 2013 [103], [123]	Badanie przekrojowe 263 chorych na zaawansowany NDRP otrzymujących leczenie w 25 ośrodkach z Europy, Kanady, Australii i Turcji; kwestionariusz EQ-5D	<u>Wagi użyteczności:</u> PFS, ogółem: $0,70 \pm 0,24$ (SD) Progresja, ogółem: $0,58 \pm 0,24$ (SD) I linia leczenia (PFS): $0,71 \pm 0,24$ (SD) I linia leczenia (progresja): $0,67 \pm 0,20$ (SD) II linia leczenia (PFS): $0,74 \pm 0,18$ (SD) II linia leczenia (progresja): $0,59 \pm 0,34$ (SD) III linia leczenia i kolejne (PFS): $0,62 \pm 0,29$ (SD) III linia leczenia i kolejne (progresja): $0,46 \pm 0,38$ (SD)	Populacja w częściowo zgodna z wnioskowaną (brak statusu mutacji EGFR); brak adjustacji względem różnych charakterystyk – porównanie wag użyteczności osób w różnych stanach klinicznych w momencie badania  <i>Zaobserwowano (brak związku przyczynowego – badanie przekrojowe):</i> - niższe wagi po progresji - niższe wagi w kolejnych liniach leczenia
8. Iyer i wsp., 2013 [104]	Badanie przekrojowe 1231 chorych na zaawansowany NDRP z Francji lub Niemiec; kwestionariusz EQ-5D	<u>Wagi użyteczności:</u> I linia leczenia: $0,63 \pm 0,31$ (SD) II linia leczenia: $0,53 \pm 0,38$ (SD)	Populacja w niezgodna z wnioskowaną (brak III linii, statusu mutacji); brak adjustacji względem różnych charakterystyk – porównanie wag użyteczności osób w różnych stanach klinicznych w momencie badania; brak
9. AURA2, AURA3 [47], [55]	Analiza danych z badań AURA2 i AURA3 (II linia leczenia NDRP, mutacje genu EGFR) w zakresie wyników kwestionariusza EQ-5D, 203 pacjentów z AURA2 i 391 pacjentów z AURA3	<u>Wagi przed włączeniem do leczenia:</u> AURA2: 0,789 (0,219) AURA3: 0,808 (0,209)  Wśród pacjentów z AURA3: PFS, obydwie grupy: <b><math>0,823 \pm 0,010</math> (SE)</b> Progresja, obydwie grupy: <b><math>0,727 \pm 0,022</math> (SE)</b>	Populacja dotyczy poprzedniej linii leczenia niż oceniano; dane EQ-5D z międzynarodowego, wieloośrodkowego RCT, dane odzwierciedlają ryzyko progresji i dotyczą tej samej grupy chorych przed i po progresji (tylko tych pacjentów, u których wystąpiła progresja) – uwzględniono jako <b>zestaw 1</b> . Wagi użyteczności (dostępne dane wskazują na podobną skuteczność ozymertynibu w II i w kolejnych



Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
			liniach leczenia; eksperci sugerują podobną jakość życia w II i w kolejnych liniach leczenia – 3 z 4 ekspertów potwierdziło ten aspekt, ale wyłącznie w grupie ozymertynibu)
<b>10. Sivignon i wsp., 2020 [122]</b>	Analiza ekonomiczna raportująca dane z randomizowanego badania (nieopublikowane dane) pacjentów z ALK+ NDRP poddawanych leczeniu I linii	PFS: 0,831 Progresja + II linia leczenia: 0,743	Populacja niezgodna z wnioskowaną (ALK+ NDRP, I linia leczenia) raportująca wpływ progresji polegający na redukcji wagi użyteczności <b>o 0,088</b>
<b>11. Jiang i wsp. 2019 [48]</b>	Badanie longitudinalne przeprowadzone z udziałem 260 pacjentów z EGFR+ NDRP w Kanadzie, kwestionariusz EQ-5D	Średnia waga użyteczności w trakcie leczenia ozymertynibem <b>0,815</b> Po wykluczeniu czynników zakłócających (wieloczynnikowa analiza) wykazano, że: - stosowanie chemioterapii wiąże się z niższą wagą użyteczności o <b>0,062 (95% CI: 0,12 do 0,01; p=0,02)</b> od stosowania EGFR-TKI - pacjenci doznający progresji w trakcie leczenia mają obniżoną wagę użyteczności o <b>0,042 (95% CI: 0,07 do 0,01; p=0,006)</b> - pacjenci stosujący ozymertynib mają taką samą wagę użyteczności jak pacjenci stosujący EGFR-TKI starszych generacji	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (głównie I linia leczenia dla ozymertynibu; kolejne linie w przypadku chemioterapii); uwzględniono dane adjustowane – <b>zestaw 2.</b> wag użyteczności.  Jako alternatywę do oceny redukcji jakości życia w wyniku toksyczności chemioterapii na podstawie zależnych od zdarzeń niepożądanych zmian użyteczności lub QALY w analizie uwzględniono zależność od chemioterapii globalną redukcję użyteczności na poziomie 0,062.
<b>12. O’Kane i wsp., 2019 [125]</b>	Prospektywne badanie longitudinalne 519 pacjentów z NDRP, z Kanady (38% EGFR+), kwestionariusz EQ-5D (kontynuacja badania Labbé i wsp., 2017 [84])	Po wykluczeniu czynników zakłócających (wieloczynnikowa analiza) wykazano, że: a) pacjenci z mutacją EGFR mają wyższą wagę użyteczności niż pozostali pacjenci z NDRP (p<0,001); b) wśród pacjentów z NDRP obserwowano wzrost użyteczności w miarę upływu czasu od diagnozy (p=0,03) c) pacjenci leczeni w II i kolejnych liniach mieli podobną użyteczność do pacjentów leczonych w I linii (p=0,14)	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (38% EGFR+; 13% linia 3+; 32% leczenie celowane); brak zależnych od stanów wag użyteczności. Wykorzystano wnioski z badania do weryfikacji założeń innych zestawów wag użyteczności stanów
<b>13. Huang i wsp. 2019 [126]</b>	Analiza Q-TWiST danych z badania dla pembrolizumabu vs chemioterapia wśród chorych na NDRP, PD-L1+	Średnie wagi użyteczności wśród pacjentów wcześniej leczonych: PFS, toksyczność: 0,710, PFS, brak toksyczności: 0,775 Progresja: 0,688	Populacja niezgodna z wnioskowaną (PD-L1+ NDRP) raportująca wpływ progresji polegający na redukcji wagi użyteczności <b>o 0,022</b> (vs toksyczność) lub <b>0,087</b> (vs brak toksyczności)
<b>14. Shen i wsp. 2018 [127]</b>	Badanie przekrojowe 232 pacjentów z NDRP z Szanghaju, kwestionariusz EQ-5D	Waga użyteczności III i kolejnych linii leczenia: 0,703 (0,198)  Po wykluczeniu czynników zakłócających (wieloczynnikowa	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (13% linia III lub kolejne, NDRP ogółem bez statusu mutacji EGFR; leczenie celowane u 31%);

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
		analiza) wykazano, że waga użyteczności pacjentów leczonych w III lub kolejnych liniach jest niższa o średnio <b>0,099</b> (p=0,002)	
<b>15. Bertranou i wsp. 2018 [128]</b>	Analiza ekonomiczna raportująca wagi użyteczności określone na podstawie danych z badań AURA2 i IMPRESS (dane wyselekcjonowanych grup pacjentów dopasowanych pod względem charakterystyk), kwestionariusz EQ-5D	Stan PFS: ozymertynib <b>0,805</b> ; chemioterapia: 0,778 (ważone odsetkiem odpowiedzi) Stan progresja: <b>0,715</b> (SD = 0,029)	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (głównie II linia leczenia); uwzględniono dane – <b>zestaw 3.</b> wag użyteczności.
<b>16. LUX-Lung 1 [131], [132]</b>	Analiza danych z badania LUX-Lang 1 dla afatynibu (III lub kolejne linie), kwestionariusz EQ-5D	Nieadjustowane wagi użyteczności: Punkt początkowy <b>0,727</b> Średnia w badaniu (PFS + progresja): Afatynib: 0,71 Średnia w badaniu (PFS + progresja): Placebo: 0,69  Wpływ progresji w III linii: a) niezależna komisja: <b>-0,056 (95% CI: -0,083 do -0,028)</b> b) badacz: -0,065 (-0,092 do -0,039)	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (III i kolejne linie leczenia 68% z mutacją genu EGFR); uwzględniono dane – <b>zestaw 4.</b> wag użyteczności, ale brak średnich wag PFS – przyjęto na poziomie wagi w punkcie początkowym badania.
<b>17. AURA2 [133]</b>	Dane z badania AURA2 (pełna populacja badania z oceną jakości życia, 175 chorych), kwestionariusz EQ-5D, kwestionariusz EQ-5D	Waga użyteczności: Punkt początkowy 0,745 PFS, ogółem: 0,812 PFS, odpowiedź: 0,833 PFS, stabilna choroba: 0,754 Progresja: 0,751	Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (ozymertynib w II linii leczenia); uwzględniono dane – <b>zestaw 6.</b> wag użyteczności.

Przeszukanie sprawdzające przeprowadzono 1 lutego 2021 roku. Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł danych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database ([http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669),

*Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania ozymertynybu w leczeniu III lub kolejnych liniach NDRP (por. rozdział 2.2.).

#### Kryteria włączenia:

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

#### Kryteria wykluczenia:

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

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz

punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

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

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

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

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

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

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

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

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

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
<b>Łącznie</b>	-	<b>Łącznie</b>	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	<b>Łącznie</b>	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

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

**Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 02.11.2020).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> <i>PubMed: osimertinib OR tagrisso OR "azd 9291" OR azd9291 OR mereletinib</i>	4	1248	3715

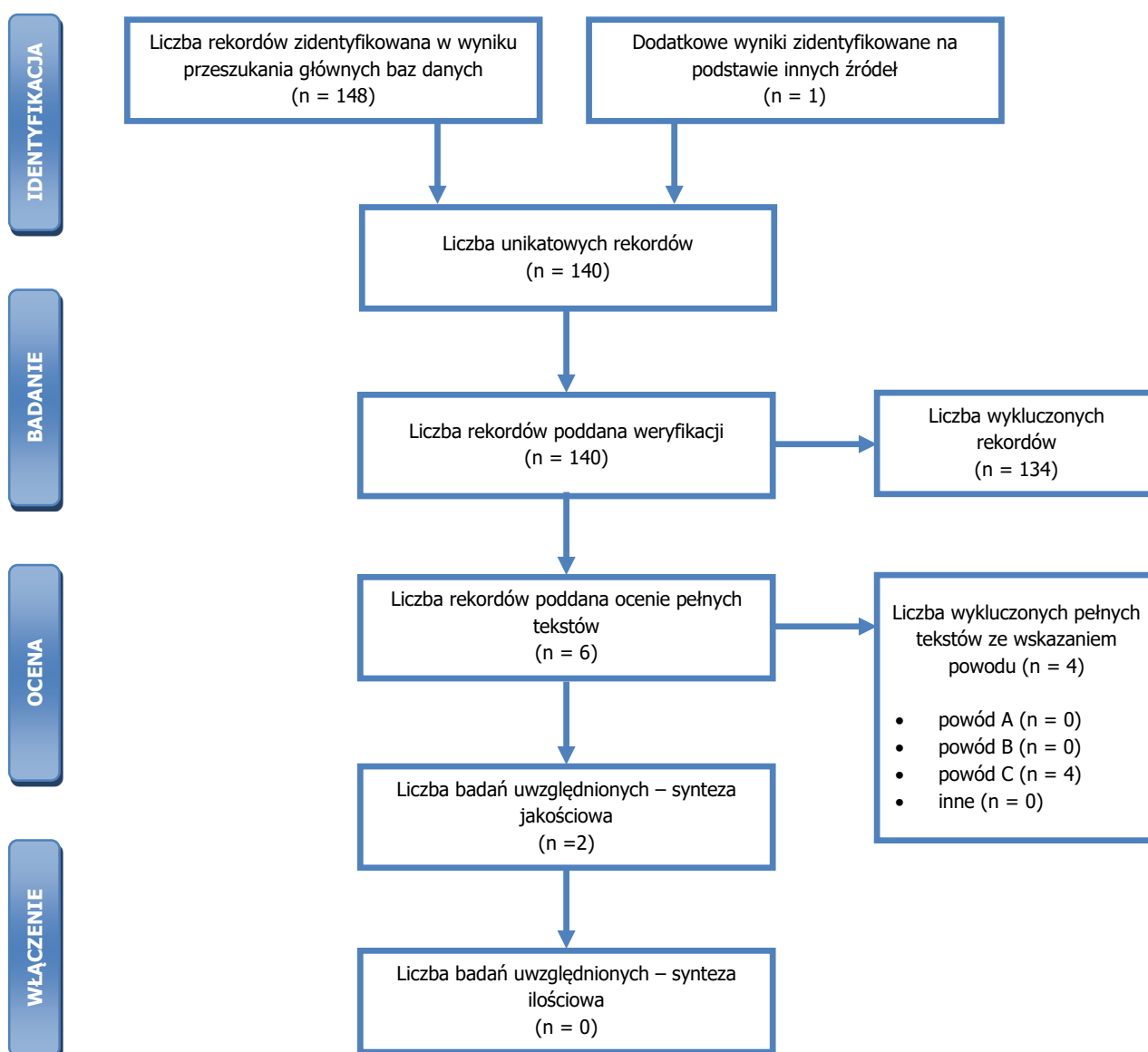
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>CRD: osimertinib OR tagrisso OR azd 9291 OR azd9291 OR mereletinib</i></p> <p><i>EMBASE.com: osimertinib OR tagrisso OR 'azd 9291' OR azd9291 OR mereletinib</i></p>			
#2	<p><b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b></p> <p><b>PubMed:</b> (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p><b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	874 106	1 215 312
#3	<p><b>Podsumowanie</b></p> <p><b>CRD: #1 IN NHSEED, HTA</b></p> <p><b>PubMed: #1 AND #2</b></p> <p><b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p>	4	32	112
<b>Suma rekordów</b>			148	



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		139	
	<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		1	
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		140	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		140	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		6	
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>		4	
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>		0	
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>		0	
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>	4 ([128], DOI: 10.1093/ajhp/zxaa197, 10.1080/14737167.2020.1779063, 10.1016/j.jtho.2017.10.012)		
	• <b>inne:</b>		0	
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		2: [46] (III linia) [134] (II lub kolejne linie)	

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





**Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania ekonomiczne:

- [46] (III linia)
- [134] (II lub kolejne linie)

Przeszukanie sprawdzające przeprowadzono 1 lutego 2021 roku. Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł danych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### 12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 4 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Respondenci badania kwestionariuszowego.**



Badanie przeprowadzono metodą wywiadu bezpośredniego.

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.

Odpowiedzi ekspertów oraz ich podsumowanie zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu oraz w arkuszu „Ankiety” modelu dołączonego do opracowania.

**Tabela 28. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.**

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Pani/Pana wiedzę dotyczącą epidemiologii i praktyki klinicznej leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

W ramach większości pytań kwestionariusza wyróżniono grupę chorych kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem, tj. pacjentów:

- z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- z potwierdzoną mutacją T790M genu EGFR;
- po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia;
- w wieku powyżej 18 roku życia.

Stwierdzenia „analizowane wskazanie” i „analizowana populacja” odnosić się będą wyłącznie do wskazania i populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem zgodnie z w/w informacjami.

Niniejszy kwestionariusz ma na celu:

- identyfikację aktualnego sposobu leczenia chorych z analizowanej populacji;
- ocenę liczebności analizowanej populacji w Polsce (liczby pacjentów, którzy mogą stosować ozymertynib w Polsce w ramach  $\geq$ III linii leczenia).

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

Państwa dane osobowe i afiliacje zostaną przedstawione w raporcie wyłącznie informacyjnie, jako ekspertów konsultujących dane w oparciu o własne doświadczenia i nie zostaną przedstawione publicznie w żadnym opracowaniu. Proszę o zapoznanie się z klauzulą o ochronie danych osobowych zamieszczoną na końcu ankiety.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i nazwy jednostki reprezentowanej przez respondenta:

**Cześć I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego**

**1.** Proszę o zapoznanie się z informacjami poniżej oraz odpowiedź na pytania w tabeli poniżej tekstu.

Analizowano liczebność populacji chorych na raka płuca z mutacją T790M, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w III lub kolejnych liniach leczenia. Zidentyfikowano 3 grupy chorych różniących się schematem leczenia przed potencjalnym zastosowaniem ozymertynibu:

- **Grupa 1.** uwzględnia chorych leczonych EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) **w I linii leczenia**, u których w II linii leczenia zastosowano chemioterapię. Grupa uwzględni 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**.
- **Grupa 3.** Uwzględnia chorych po przebytych co najmniej 2 liniach leczenia, u których **dotychczas nie stosowano EGFR-TKI**. Grupa uwzględni chorych, u których ozymertynib byłby pierwszym stosowanym EGFR-TKI (pacjenci stosujący chemioterapię lub inne leki w I i II linii leczenia).

Pola z białym wypełnieniem w tabeli poniżej uzupełnia respondent.

Pytanie		Odpowiedź
a.	Czy w Pani/Pana opinii zidentyfikowane 3 grupy pacjentów dotyczą wszystkich pacjentów, u których ozymertynib mógłby być stosowany w przypadku jego refundacji w leczeniu III lub kolejnych liniach? Jeżeli nie, proszę o opisanie pominiętej grupy chorych.	
b.	Jaki odsetek wszystkich pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w III lub kolejnych liniach leczenia stanowią pacjenci, u których w <u>żadnej z poprzednich linii leczenia nie stosowano EGFR-TKI</u> ?  <i>Pytanie dotyczy odsetka chorych z grupy 3 wśród wszystkich chorych z grupy 1, 2 i 3 łącznie.</i>	
c.	U jakiego odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji (erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu) przeprowadza się testy na obecność mutacji T790M?	
d.	Czy w Pani/Pana opinii ww. odsetek ulegnie zmianie w ciągu kilku kolejnych lat? Jeżeli tak proszę o wskazanie w jaki sposób.	

e.	Jaki jest odsetek pozytywnych testów na obecność mutacji T790M wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji (erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu)?	[REDACTED]	
	<i>Czy najnowsze informacje z innych krajów (głównie azjatyckich: 50%-55%) dotyczą również polskich pacjentów?</i>	[REDACTED]	
f.	U jakiego odsetka pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI w I linii aktualnie stosowany jest ozymertynib (w II linii)?  <i>Rozpatrujemy pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M</i>		
g.	U jakiego odsetka pacjentów z „ <i>analizowanej populacji</i> ” (tj. z potwierdzoną mutacją T790M genu EGFR i po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia) spodziewane jest stosowanie <b>ozymertynibu</b> , w przypadku objęcia refundacją tego leku w III i kolejnych liniach leczenia (w „analizowanym wskazaniu”)?  <i>100% - to wszyscy pacjenci z analizowanej populacji</i>	W 1. roku refundacji	
		W 2. roku refundacji	
h.	Jakie są najczęściej stosowane schematy leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacjami genu EGFR?  <i>Proszę o podanie:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nazw leków/schematu leczenia,</li> <li>• średniej dawki stosowanej w praktyce,</li> <li>• średniej długości stosowania u pacjenta z NDRP w 3+ linii leczenia (jeżeli nie stosowany przewlekle, do niepowodzenia terapii) i</li> <li>• odsetka pacjentów, u których jest stosowany dany schemat leczenia w praktyce klinicznej (wśród wszystkich w 3+ linii leczenia)</li> </ul> <i>Proszę o pominięcie terapii eksperymentalnych i terapii stosowanych wyłącznie w badaniach klinicznych (tj. terapii wdrażanych protokołem badań)</i>		

Cześć II. Zagadnienia dotyczące efektów zdrowotnych III i kolejnych linii leczenia analizowanych pacjentów				
Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta		
2.	<p><b>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące efektów leczenia</b> Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.</p>			
	<p>a. Czy w Pani/Pana opinii efekty leczenia (np. długość stosowania leku, odsetek odpowiedzi, czas do zgonu, czas do progresji) <b>danego schematu chemioterapii</b> są takie same niezależnie od linii leczenia?</p> <p>Jeżeli nie, proszę o podanie jak zmieniają się te efekty w zależności od linii leczenia (np. 10% niższy/wyższy w kolejnej/poprzedniej linii).</p>			
	<p>b. Czy w Pani/Pana opinii jakość życia pacjenta stosującego ozymertynib jest wyższa od jakości życia pacjenta poddanego chemioterapii?</p>			
	<p>c. Czy w Pani/Pana opinii jakość życia przy zastosowaniu <b>ozymertynibu</b> w 3 lub kolejnych liniach może być porównywalna do jakości życia pacjenta stosującego <b>ozymertynib</b> w 2 linii leczenia?</p>			
	<p>d. Czy w Pani/Pana opinii jakość życia przy zastosowaniu danego schematu chemioterapii w 3 lub kolejnych liniach może być porównywalna do jakości życia pacjenta stosującego ten sam schemat chemioterapii w 2 linii leczenia?</p>			
Cześć III. Zagadnienia dotyczące opieki nad pacjentami z analizowanej populacji generującej koszty dla NFZ i/lub samych pacjentów				
Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta		
3.	<p><b>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące składników opieki nad pacjentami z NDRP i mutacją w genie EGFR po co najmniej 2 liniach leczenia.</b> Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.</p>			
	<p>a. Czy wśród pacjentów z NDRP i mutacją w genie EGFR po co najmniej 2 liniach leczenia przeprowadzana jest radioterapia?</p>	<table border="1"> <tr> <td><b>Ozymertynib w 3+ linii leczenia</b></td> <td><b>Aktualne postępowanie w 3+ linii leczenia</b></td> </tr> </table>	<b>Ozymertynib w 3+ linii leczenia</b>	<b>Aktualne postępowanie w 3+ linii leczenia</b>
<b>Ozymertynib w 3+ linii leczenia</b>	<b>Aktualne postępowanie w 3+ linii leczenia</b>			

<p>Jeżeli tak, proszę wskazać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• świadczenia związane z radioterapią u ww. pacjentów (kod produktu lub nazwa; odsetek produktów w przypadku wskazania kilku możliwości),</li> <li>• odsetek wykorzystania danego świadczenia medycznego,</li> <li>• liczbę rozliczeń danego świadczenia w cyklu oraz</li> <li>• okres jego stosowania (średnią liczbę cykli radioterapii),</li> <li>• dodatkowe leki stosowane w trakcie radioterapii (nazwy leku, dzienne dawki, okresy stosowania, odsetek pacjentów wśród poddawanych radioterapii, u których stosowane są wskazane leki)</li> </ul> <p>Proszę o odpowiedź na pytanie w zależności od stosowanego schematu 3+ linii (<b>ozymertynib</b> w przypadku jego refundacji vs <b>aktualne postępowanie</b>).</p>		
<p>b. Proszę o wskazanie leków (<u>inne niż ozymertynib, chemioterapia czy leki biologiczne</u>), jakie pacjent przyjmuje. Proszę o wskazanie: <b>substancji czynnych, dawkowania</b> (dawki, częstotliwość podawania), <b>odsetka</b> pacjentów, u których są one stosowane, <b>długości terapii</b> (np. liczby cykli) z wykorzystaniem każdego leku</p> <p>Proszę o odpowiedź na pytanie w zależności od stosowanego schematu 3+ linii (<b>ozymertynib</b> w przypadku jego refundacji vs <b>aktualne postępowanie</b>)</p>	<b>Ozymertynib w 3+ linii leczenia</b>	<b>Aktualne postępowanie w 3+ linii leczenia</b>
<p>c. Czy wśród tych pacjentów rozliczane są inne świadczenia (np. świadczenia diagnostyczne rozliczane odrębnie z NFZ, hospitalizacje w ramach JGP, wizyty AOS)? Jeżeli tak, proszę o wskazanie jakie (nazwa/kod świadczenia i odsetek pacjentów).</p>		
Dziękujemy za wypełnienie ankiety!		

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

Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS.

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

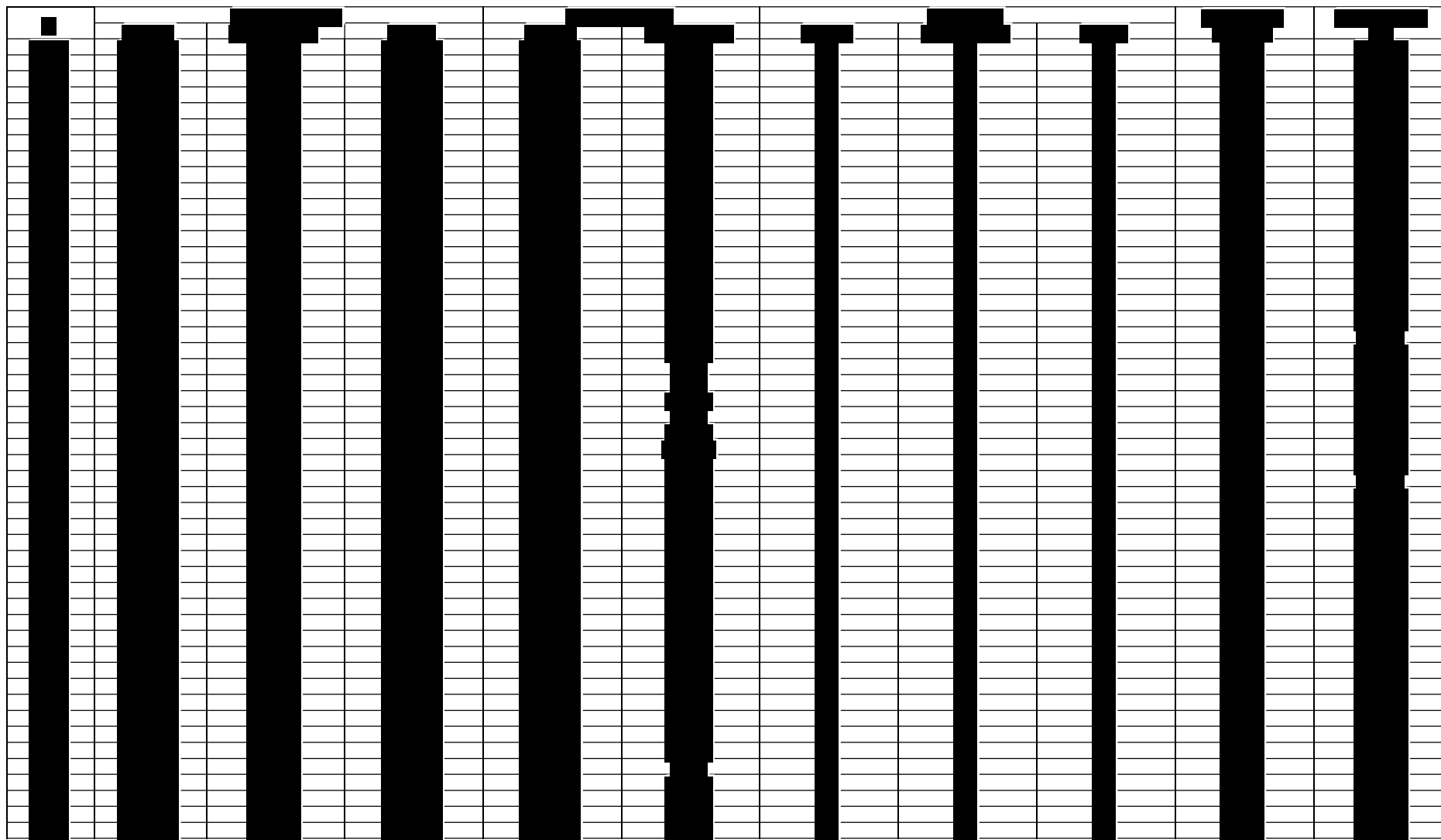


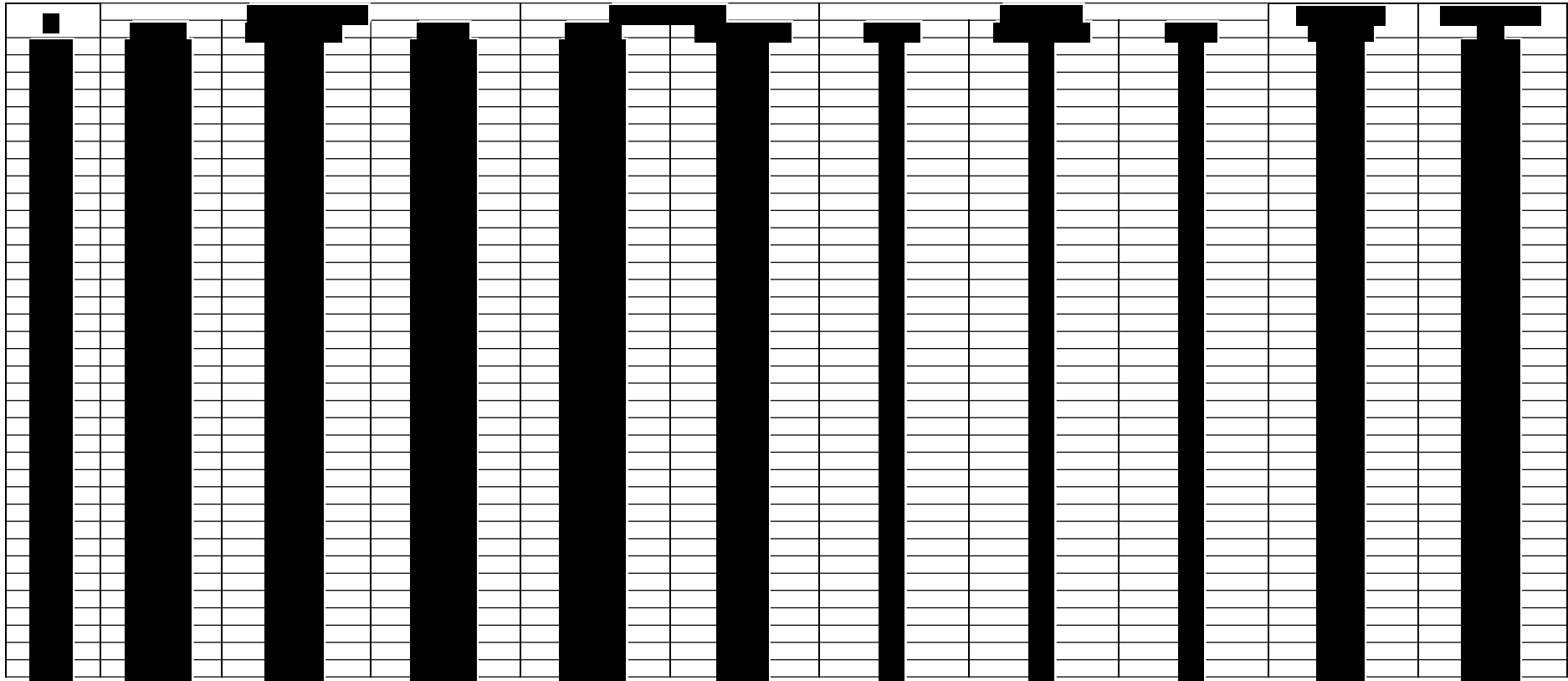


№	Opis	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											

Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.

№	Opis	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik	Wpływ	Współczynnik
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											





## 12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	listopad 2020 (aktualizacja luty 2021)
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 stycznia 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje listopad 2020 (sprawdzenie: luty 2021)
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 18	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 18	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 17.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 17.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

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

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 25., Tabela 26	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 23.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci</li> </ul>	TAK	Rysunek 15.	-



	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 14.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	

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

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

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

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

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

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

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