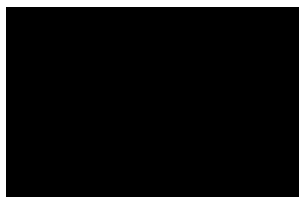




---


**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, sierpień 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 .....	18
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	22
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	26
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	26
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	27
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	27
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	29
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	31
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	71
3.7. DYSKONTOWANIE .....	83
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	83
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	87
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	92
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	92
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	98
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	105
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	106
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	106
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	106
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	107
7. DYSKUSJA .....	112
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	113
9. BIBLIOGRAFIA .....	114
10. SPIS TABEL .....	123
11. SPIS RYSUNKÓW .....	125
12. ANEKS.....	126
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	126
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	136
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	144
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	152

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AIC</b>	ang. <i>Akaike information criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaikego
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIC</b>	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza
<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>DFS</b>	ang. <i>Disease-free survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby
<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>MSE</b>	ang. <i>Mean Squared Error</i> ; Błąd średniokwadratowy, średni błąd kwadratowy
<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>TTD</b>	ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i> ; Czas do zakończenia leczenia
<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 leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

### 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) w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), wcześniej poddawani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) przez maksymalny okres 36 miesięcy (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na obserwacji pacjenta (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od choroby (ang. *Disease-Free Survival*; DFS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. Uwzględnione punkty końcowe badania klinicznego ADAURA determinowały dalszy wpływ wnioskowanej technologii na długość życia pacjenta (wpływ poprzez obniżenie częstości występowania i czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z wyższym ryzykiem zgonu, tj. nawrotów odległych) oraz zmianę jego jakości życia (poprawa jakości życia poprzez obniżenie częstości występowania i wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z obniżoną jakością życia, w tym przede wszystkim nawrotów odległych oraz obniżenie jakości życia poprzez wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z jej pogorszeniem) (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-żyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz progowych cen 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®. Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują:

- 1) leczenie uzupełniające po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;
- 2) leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



- 3) 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 kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w obrębie 2. wskazania (od 1 stycznia 2021 roku) oraz większości pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w obrębie 3. wskazania, z ograniczeniem do II linii leczenia po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji w I linii (od 1 listopada 2017 roku) [37]. Co więcej, obecnie trwa proces ubiegania się o refundację ozymertynibu wśród pacjentów w III i kolejnych liniach leczenia [166]. Dane zawarte w materiałach ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji świadczą, że objęcie refundacją ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych linii leczenia zaawansowanego NDRP nie wpłynie istotnie na całkowitą liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych ozymertynibem w Polsce (wzrost o 7,9% [zakres określony w wariantach skrajnych: 0,8% do 12,7%] w 1. roku refundacji oraz 4,8% [zakres: 2,9% do 7,0%] w kolejnych latach refundacji) [166].

Niniejszy problem decyzyjny dotyczy pacjentów należących do populacji zgodnej z 1. z zaprezentowanych powyżej, zarejestrowanych wskazań.

W ramach niniejszej analizy wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na aktywnej obserwacji pacjentów, bez leczenia uzupełniającego [40]. Niemniej jednak, w analizie uwzględniono aktualnie realizowane w Polsce postępowanie terapeutyczne w przypadku wystąpienia nawrotów choroby nowotworowej. Tym samym, uwzględniono leczenie nawrotów odległych ozymertynibem lub inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR starszej generacji (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors*; EGFR-TKI) oraz w przypadku dalszej progresji: chemioterapią lub leczenie ozymertynibem wśród pacjentów z mutacją T790M po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji. Mając na uwadze, że ozymertynib będący najbardziej skutecznym EGFR-TKI został wykorzystany w grupie badanej na samym początku, tj. w leczeniu uzupełniającym, w przypadku nawrotów choroby wśród pacjentów po leczeniu uzupełniającym ozymertynibem uwzględniono wyłącznie chemioterapię (aspekt testowany w analizie wrażliwości, w której zakładano możliwość stosowania EGFR-TKI u 50% – 100% pacjentów z nawrotem po 3 – 5 latach od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego).

W analizie uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie

Uwzględniono stosowanie ozymertynibu w średniej dawce jak w badaniach klinicznych (względna intensywność dawki [redacted]) przez okres do nawrotu choroby, zgonu przed nawrotem, zdarzeń niepożądanych wykluczających z leczenia lub zakończenia planowanego 36-miesięcznego okresu leczenia uzupełniającego.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib”, w której wnioskowana technologia jest objęta refundacją przy stosowaniu w I i 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 8 stycznia 2021 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.

Koszt pozostałych leków w ramach obydwu wariantów określono na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w kwietniu 2021 roku, zgodnie z danymi NFZ [115].

Zaadaptowano centralny model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w warunkach brytyjskich [152]. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).

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 ADAURA [144] porównujące stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym względem samej obserwacji (placebo). Wyniki tego badania zostały uwzględnione w analizie.

W oparciu o zalecenia Niezależnego Komitetu Monitorowania Danych badanie ADAURA [144] zostało odślepione wcześniej niż pierwotnie zakładano, co argumentowano bezprecedensową skutecznością ozymertynibu i koniecznością szybszego przeprowadzenia analizy śródkresowej. Z tego względu, do oceny długoterminowych efektów klinicznych wykorzystano także dane z:

- badania FLAURA [64], [80], [116] do oceny prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów z nawrotem odległym choroby;
- nieopublikowanej analizy danych 97 pacjentów o charakterystykach zbliżonych do pacjentów z ADAURA pochodzących z rejestru amerykańskiego *CancerLinQ* [168] do oceny prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów z nawrotem lokalnym lub regionalnym choroby nowotworowej.

Dane pochodzące z badania ADAURA wykorzystano przede wszystkim do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby. Modelowanie przeprowadzono przy założeniu, że około 95% pacjentów po 5 latach życia bez zdarzeń związanych z chorobą nowotworową będzie wyleczonych. Wśród tych pacjentów nie modelowano możliwości nawrotu choroby w późniejszym okresie.

Założenia i wyniki przeprowadzonego modelowania zweryfikowano na podstawie wyników opublikowanego badania ANITA [170] oraz wyników badania z Kanady (badanie o akronimie POTENT, w trakcie publikacji) [164].

W ramach analizy zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywotnym 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 ADAURA [144] dowodzące przewagi klinicznej ozymertynibu nad komparatorem.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



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 Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie EGFR zmniejsza liczbę pacjentów, u których występuje nawrót choroby nowotworowej, ale również wydłuża czas do wystąpienia nawrotu choroby wśród pacjentów, u których to leczenie nie było 100% skuteczne. Przedstawione efekty bezpośrednie działania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu, które zostały wykazane w badaniu klinicznym ADAURA, przełożyły się na dłuższe życie pacjenta z analizowanej populacji. Stosowanie ozymertynibu przedłużyło średnią długość dalszego życia pacjenta z analizowanej populacji o 4,56 roku (tj. 42% długości życia pacjenta bez ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym). Leczenie uzupełniające ozymertynibem spowodowało co najmniej dwukrotny wzrost odsetka pacjentów, których można uznać za wyleczonych. Odsetek pacjentów bez zdarzeń związanych z chorobą nowotworową po 5 latach obserwacji (definicja wyleczenia) wyniósł 56,7% w grupie ozymertynibu oraz 25,1% w grupie obserwacji (placebo).

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie EGFR w horyzoncie trwania życia chorego jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 2,73 względem samej obserwacji;
- związane ze wzrostem liczby lat życia bez zdarzeń związanych z chorobą nowotworową o 4,66 względem samej obserwacji;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 2,21 względem samej obserwacji;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

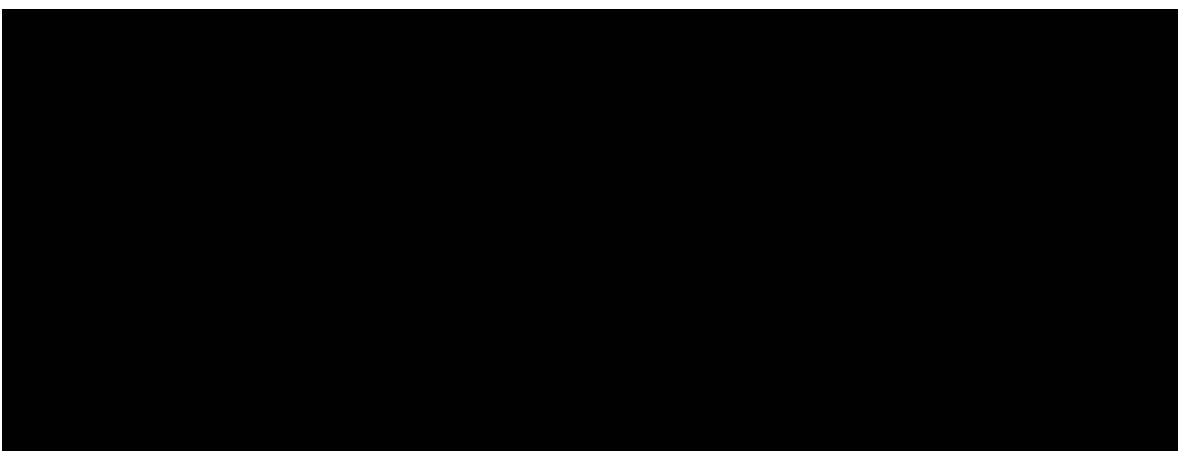
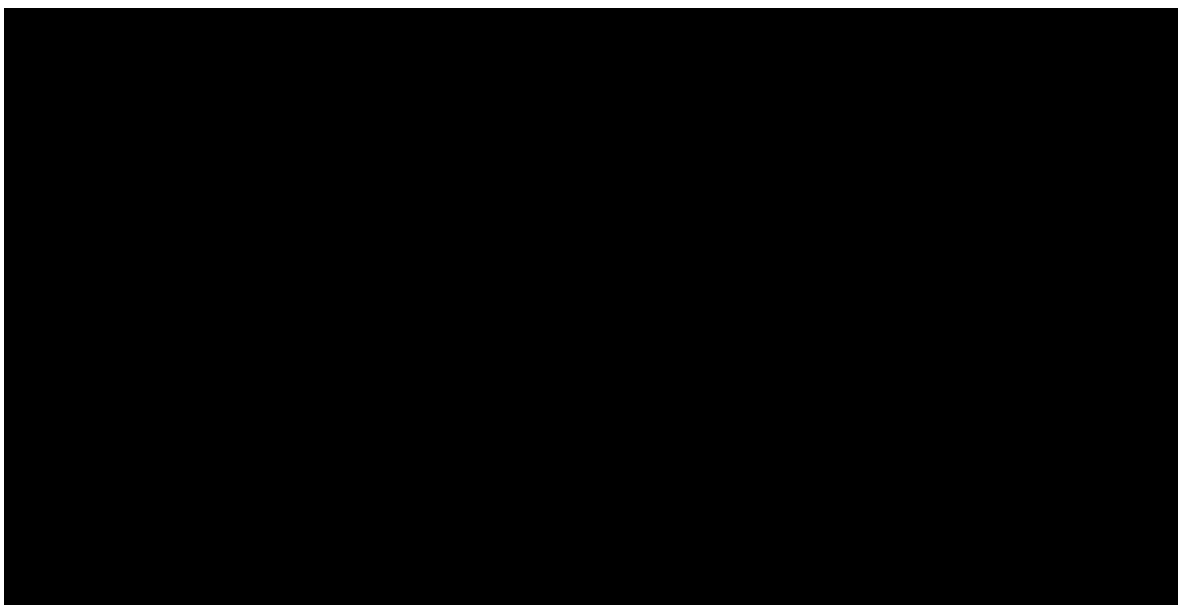
Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.



1. Cel analizy ekonomicznej
2. Problem decyzyjny



Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [40]. Wykorzystane w niniejszej analizie wyniki ekstrapolacji dostępnych danych wskazują, że na każde 100 pacjentów leczonych ozymertynibem po resekcji NDRP w stadium IB-III (i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej) w miejsce samej obserwacji:

- **dodatkowo 32 pacjentów będzie można uznać za wyleczonych (tj. DFS  $\geq$  5 lat);**
- unikniętych zostanie 12 nawrotów lokalnych lub regionalnych, a u pacjentów z takim nawrotem średni czas do jego wystąpienia wydłuży się o około 14,8 miesiąca;
- unikniętych zostanie 33 nawrotów odległych, a u pacjentów z tym nawrotem średni czas do jego wystąpienia wydłuży się o około 22,6 miesiąca;

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



- unikniętych zostanie 31 kolejnych progresji po nawrocie odległym, a u pacjentów z progresją średni czas do jej wystąpienia wydłuży się o około 3,3 miesiąca.

Dodatkowy efekt kliniczny ozymertynibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (tj. wśród pacjentów z nawrotem odległym) spowodował redukcję efektu leczenia uzupełniającego ozymertynibem. Średnia długość życia pacjentów z nawrotem odległym choroby po leczeniu uzupełniającym ozymertynibem wynosząca 7,2 miesiąca została wydłużona do około 26,5 miesiąca w grupie kontrolnej (sama obserwacja). Za te różnice odpowiadają różnice w skuteczności klinicznej schematów stosowanych wśród pacjentów z nawrotem odległym choroby (chemioterapia w grupie badanej vs. ozymertynib i EGFR-TKI wcześniejszej generacji w grupie kontrolnej).

**Podsumowując, inwestycja płatnika publicznego w leczenie chorych ozymertynibem na wczesnym etapie zaawansowania NDRP z mutacją EGFR (stadium IB – III) jest kosztowo-efektywna (wariant z RSS) i pozwala zarówno na zminimalizowanie liczby utraconych istnień ludzkich, jak i redukcję kosztów ponoszonych później na leczenie nawrotowej/opornej postaci raka płuca** (na każde 100 pacjentów kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego ozymertynibem około 59 pacjentów leczonych jest obecnie, ale dopiero po nawrocie odległym).

## 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 leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

## 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) w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), wcześniej poddawani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) przez maksymalny okres 36 miesięcy (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na obserwacji pacjenta (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od choroby (ang. *Disease-Free Survival*; DFS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. Uwzględnione punkty końcowe badania klinicznego ADAURA determinowały dalszy wpływ wnioskowanej technologii na długość życia pacjenta (wpływ poprzez obniżenie częstości występowania i czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z wyższym ryzykiem zgonu, tj. nawrotów odległych) oraz zmianę jego jakości życia (poprawa jakości życia poprzez obniżenie częstości występowania i wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z obniżoną jakością życia, w tym przede wszystkim nawrotów odległych oraz obniżenie jakości życia poprzez wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z jej pogorszeniem) (O);

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



- 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 progowych cen ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

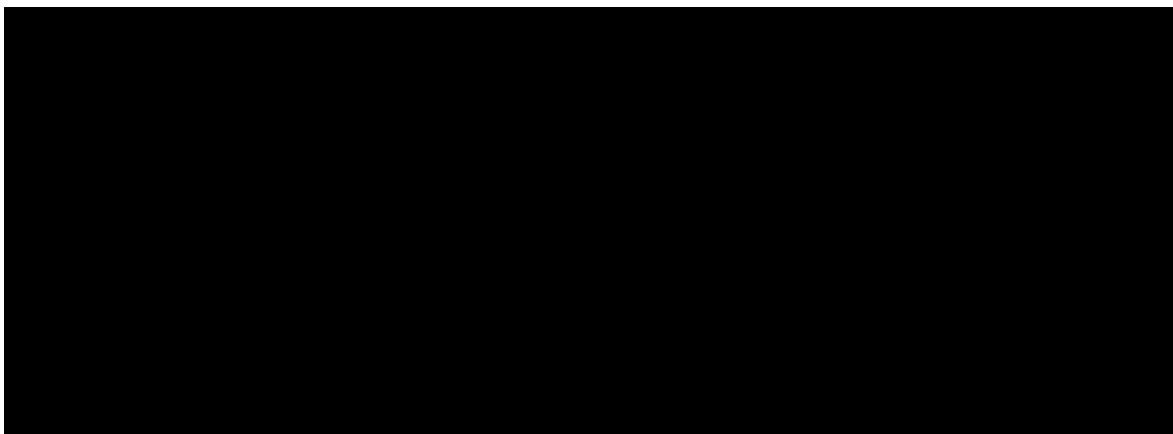
## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

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 leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym 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.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [175].

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

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

- 1) leczenie uzupełniające po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III A (wersja 7. klasyfikacji) z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;
- 2) leczenie I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;
- 3) 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 kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w obrębie 2. wskazania (od 1 stycznia 2021 roku) oraz większości pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w obrębie 3. wskazania, z ograniczeniem do II linii leczenia po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji w I linii (od 1 listopada 2017 roku) [37]. W chwili obecnej trwa proces ubiegania się o refundację ozymertynibu wśród pacjentów w III i kolejnych liniach leczenia [166]. Dane zawarte w materiałach ocenianych przez Agencję świadczą, że objęcie refundacją ozymertynibu w leczeniu III i kolejnych linii leczenia zaawansowanego NDRP nie wpłynie istotnie na całkowitą liczebność pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych ozymertynibem w Polsce (wzrost o 7,9% [zakres określony w wariantach skrajnych:

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



0,8% do 12,7%] w 1. roku refundacji oraz 4,8% [zakres: 2,9% do 7,0%] w kolejnych latach refundacji) [166].

Niniejszy problem decyzyjny dotyczy pacjentów należących do populacji zgodnej z 1. z przedstawionych powyżej, zarejestrowanych wskazań, tj. leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III (wersja 8. klasyfikacji), z potwierdzoną mutacją w genie kodującym EGFR [40].

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [175].

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu danych z badań klinicznych (por. rozdział 2.4.); wykorzystano metodę analityczną opartą na kalkulacji zależnych od czasu przebywania w danym stanie prawdopodobieństw przejść do innych stanów oraz zależnego od wieku i płci pacjenta ryzyka zgonu opartego na tablicy trwania życia Polaka (por. rozdział 3.5.). Tym samym, w opracowaniu uwzględniono charakterystykę chorych jak w badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii.

Jedynymi charakterystykami pacjentów bezpośrednio włączonymi do modelu były: wiek pacjenta w punkcie początkowym analizy, odsetek mężczyzn oraz powierzchnia ciała pacjenta.

Do oceny długoterminowych efektów klinicznych wykorzystano dane z:

- badania ADAURA [144] do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby;
- badania FLAURA [64], [80], [116] do oceny prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów z nawrotem odległym choroby;
- nieopublikowanej analizy danych 97 pacjentów o charakterystykach zbliżonych do pacjentów z ADAURA pochodzących z rejestru amerykańskiego *CancerLinQ* [168] do oceny prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów z nawrotem lokalnym lub regionalnym choroby nowotworowej.

Charakterystyka pacjentów włączonych do tych badań została przedstawiona poniżej.

**Tabela 1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ADAURA [144].**

	Ozymertynib N=339	Placebo N=343
<b>Mediana wieku w latach (zakres)</b>	64 (30–86)	62 (31–82)
<b>Płeć męska, %</b>	109 (32)	95 (28)
<b>Rasa, n (%)</b>		
biała	122 (36)	122 (36)
azjatycka	216 (64)	218 (64)
inna	1 (<1)	2 (1)
brak danych	0	1 (<1)

	Ozymertynib N=339	Placebo N=343
<b>Palenie tytoniu, n (%)</b>		
<b>Nigdy</b>	231 (68)	257 (75)
<b>W przeszłości</b>	104 (31)	83 (24)
<b>Obecnie</b>	4 (1)	3 (1)
<b>Mediana indeksu masy ciała, kg/m<sup>2</sup> (zakres)</b>	24,4 (15,1–41,8)	24,1 (16,1–42,0)
<b>Stan wydajności wg WHO, n (%)</b>		
<b>0</b>	216 (63,7)	218 (63,6)
<b>1</b>	123 (36,3)	125 (36,4)
<b>Stadium raka (wersja 7. Klasyfikacji), n (%)</b>		
<b>IB</b>	107 (31,6)	109 (31,8)
<b>IIA</b>	86 (25,4)	90 (26,2)
<b>IIB</b>	29 (8,6)	26 (7,6)
<b>IIIA</b>	117 (34,5)	118 (34,4)
<b>Mutacja EGFR, n (%)</b>		
<b>Egzon 19, delecja L858R</b>	185 (54,6) 153 (45,1)	188 (54,8) 155 (45,2)
<b>Typ histologiczny, n (%)</b>		
<b>a) Gruczolakorak</b>		
<b>Groniasty</b>	85 (25,1)	82 (23,9)
<b>Brodawkowaty, złośliwy</b>	43 (12,7)	44 (12,8)
<b>Złośliwy</b>	183 (54,0)	188 (54,8)
<b>Oskrzelikowo-pęcherzykowy</b>	11 (3,2)	13 (3,8)
<b>Guz lity z tworzeniem śluzu</b>	4 (1,2)	5 (1,5)
<b>b) inny typ niż gruczolakorak</b>		
<b>Rak gruczołu oskrzelowego</b>	1 (0,3)	2 (0,6)
<b>Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, złośliwy</b>	4 (1,2)	5 (1,5)
<b>Inny</b>	8 (2,4)	4 (1,2)
<b>Typ resekcji, n (%)</b>		
<b>Lobektomia</b>	328 (96,8)	322 (93,9)
<b>Resekcja rękawowa</b>	1 (0,3)	3 (0,9)
<b>Bilobektomia</b>	7 (2,1)	8 (2,3)
<b>Pneumonektomia</b>	3 (0,9)	10 (2,9)
<b>Zajęcie węzłów chłonnych, %</b>		
<b>N0</b>	138 (41)	144 (42)
<b>N1</b>	97 (29)	97 (28)
<b>N2</b>	104 (31)	102 (30)
<b>Chemioterapia adjuwantowa, n (%)</b>		
<b>stadium IB, z chemioterapią adjuwantową</b>	27 (25)	30 (28)
<b>stadium II, z chemioterapią adjuwantową</b>	80 (70)	85 (73)
<b>stadium IIIA, z chemioterapią adjuwantową</b>	95 (81)	92 (78)

Charakterystyki pacjentów z badań FLAURA i rejestru *CancerLinQ* były zbliżone do charakterystyk pacjentów z badania ADAURA (tabele poniżej).

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania FLAURA [64], [80], [116].

	Ozymertynib N=279	EGFR-TKI starszej generacji N=277
<b>Mediana wieku w latach (zakres)</b>	64 (26–85)	64 (35–93)
<b>Płeć męska, %</b>	101 (36)	105 (38)
<b>Rasa, n (%)</b>		
<b>Azjatycka</b>	174 (62)	173 (62)
<b>Biała</b>	101 (36)	100 (36)
<b>Inna</b>	4 (1)	4 (1)

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



	Ozymertynib N=279	EGFR-TKI starszej generacji N=277
<b>Palenie tytoniu, n (%)</b>		
Nigdy	182 (65)	175 (63)
Obecnie	8 (3)	9 (3)
W przeszłości	89 (32)	93 (34)
<b>Stopień wydajności WHO, n (%)</b>		
0	112 (40)	116 (42)
1	167 (60)	160 (58)
Brak danych	0	1 (0,4)
<b>Klasyfikacja nowotworu, n (%)</b>		
Metastatyczny	264 (95)	262 (95)
Zaawansowany lokalnie	14 (5)	15 (5)
Brak danych	1 (0,4)	0
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego	53 (19)	63 (23)
Przerzuty trzewne	94 (34)	103 (37)
Przerzuty do wątroby	41 (15)	37 (13)
<b>Mutacja EGFR wg komisji centralnej</b>		
Egzon 19, delecja	158 (57)	155 (56)
L858R	97 (35)	90 (32)
Brak	24 (9)	32 (12)
<b>Mutacja EGFR na początku badania</b>		
Egzon 19, delecja	175 (63)	174 (63)
L858R	104 (37)	103 (37)

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z rejestru *CancerLinQ*.

	Kohorta o charakterystykach zbliżonych do pacjentów z ADAURA (n=97)
Wiek Średnia, lata (SD) Mediana, lata (Q1, Q3)	66,1 (9,9) 68,0 (60,0, 73,0)
Płeć męska, n (%)	28 (28,9)
Rasa, n (%) Biała Czarna lub afrykańskoamerykańska Azjatycka Hawajska Inna Nieznana Brak danych	64 (67,4) 13 (13,7) 8 (8,4) 1 (1,1) 7 (7,4) 2 (2,1) 2 (2,1)
<b>Histologia</b>	
Gruczołakorak	93 (95,9%)
Inna	4 (4,1%)
<b>Stadium</b>	
IB	36 (37,1%)
II	36 (37,1%)
IIIA	25 (25,8%)



<b>Kohorta o charakterystykach zbliżonych do pacjentów z ADAURA (n=97)</b>	
<b>Typ zabiegu chirurgicznego</b>	
<b>Bilobektomia płuc</b>	5 (5,2%)
<b>Lobektomia płuc</b>	43 (44,3%)
<b>Pneumonektomia</b>	3 (3,1%)
<b>Lobektomia torakoskopowa płuc</b>	46 (47,4%)
<b>Mutacja EGFR</b>	
<b>Egzon 19, delecja</b>	26 (26,8%)
<b>G719X</b>	13 (13,4%)
<b>L858R</b>	11 (11,3%)
<b>Nieznana</b>	47 (48,5%)
<b>Miejsce przerzutu</b>	
<b>Brak danych</b>	55
<b>Kości</b>	9 (21,4%)
<b>Mózg</b>	8 (19,0%)
<b>Wątroba</b>	2 (4,8%)
<b>Płuco</b>	8 (19,0%)
<b>Węzeł chłonny</b>	5 (11,9%)
<b>Inne</b>	8 (19,0%)
<b>Oplucna</b>	2 (4,8%)
<b>Liczba miesięcy od zabiegu do nawrotu odległego</b>	
<b>Brak danych, n</b>	55
<b>Średnia (SD)</b>	29,6 (19,0)
<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	27,9 (14,7, 38,4)
<b>Okres obserwacji w miesiącach</b>	
<b>Średnia (SD)</b>	45,8 (26,4)
<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	44,4 (24,1, 68,7)
<b>Stan sprawności</b>	
<b>Brak danych</b>	71
<b>0</b>	10 (38,5%)
<b>1</b>	13 (50,0%)
<b>2</b>	2 (7,7%)
<b>3</b>	1 (3,8%)
<b>Otrzymane leczenie</b>	
<b>Brak leczenia, n %</b>	29 (29,9%)
<b>Leczenie, n %</b>	68 (70,1%)
<b>Chemoterapia, n %</b>	
<b>Nie</b>	50 (51,5%)
<b>Tak</b>	47 (48,5%)
<b>EGFR-TKI, n %</b>	
<b>Nie</b>	59 (60,8%)
<b>Tak</b>	38 (39,2%)
<b>Immunoterapia, n %</b>	
<b>Nie</b>	88 (90,7%)
<b>Tak</b>	9 (9,3%)

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Uwzględnione w analizie charakterystyki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.**

	ADAURA
Wyjściowy wiek	63 lata
Odsetek mężczyzn	30%
Masa i powierzchnia ciała	63 kg i 1,67 m <sup>2</sup>

## 2.3. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

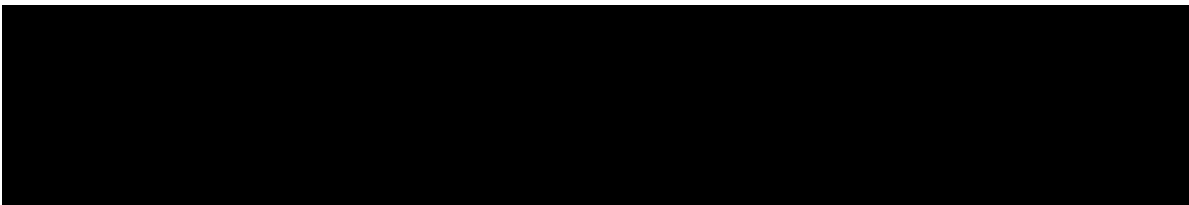
### 2.3.1. LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE I OBSERWACJA

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym EGFR.

W ramach niniejszej analizy wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na obserwacji pacjentów, bez leczenia uzupełniającego (tj. rutynowe postępowanie kliniczne bez ozymertynibu) [40].

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 ww. standardowego dawkowania (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) określone na podstawie wyników badań ADAURA i FLAURA ( dane dostarczone z modelem oryginalnym).

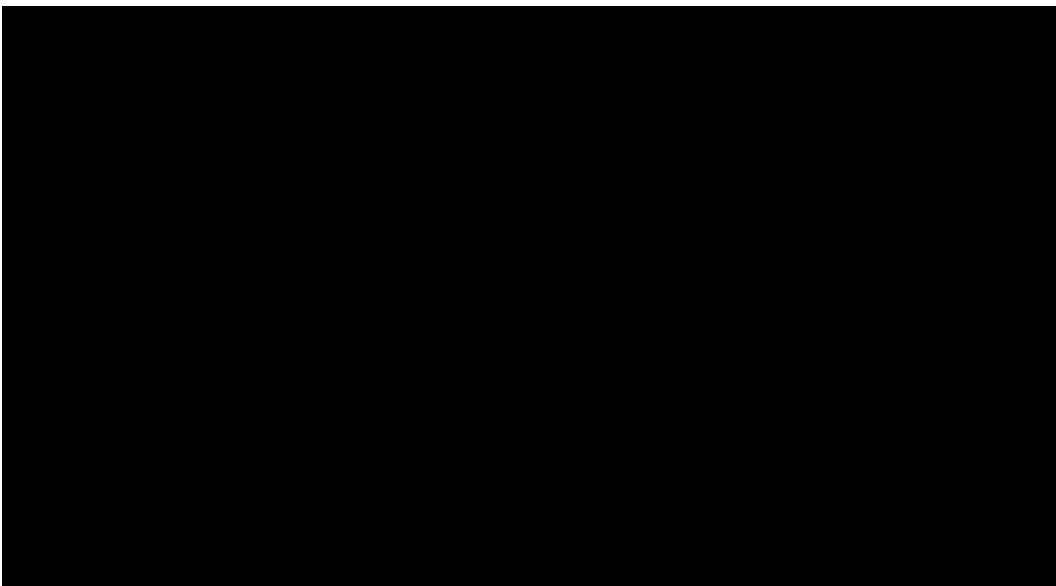


W opracowaniu założono, że redukcja RDI wynika wyłącznie ze stosowania dawki 40 mg/d w miejsce zalecanej dawki 80 mg/d. Na podstawie wskaźnika RDI określono wypadkowe wykorzystanie

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 w leczeniu uzupełniającym przez okres do nawrotu choroby, zgonu przed nawrotem, zdarzeń niepożądanych wykluczających z leczenia lub zakończenia planowanego 36-miesięcznego okresu leczenia uzupełniającego.

W analizie podstawowej wykorzystano założenia długości stosowania ozymertynibu zgodnie z danymi źródłowymi wykorzystanymi do oceny wyników zdrowotnych analizowanej populacji chorych – uwzględniono dane Kaplan-Meier dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*, TTD) ozymertynibem w badaniu ADAURA (rysunek poniżej).



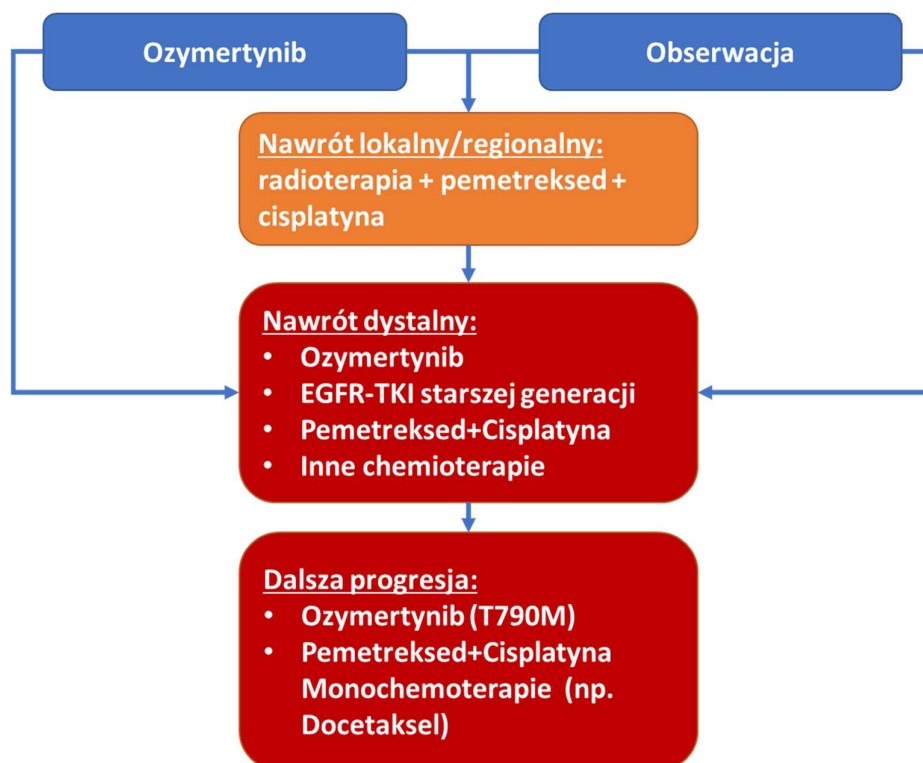
### **2.3.2. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE PO NAWROCIE CHOROBY**

W analizie uwzględniono aktualnie realizowane w Polsce postępowanie terapeutyczne w przypadku wystąpienia nawrotów choroby nowotworowej.

Uwzględniono leczenie nawrotów odległych ozymertynibem lub inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR starszej generacji (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors*; EGFR-TKI) oraz w przypadku dalszej progresji: chemioterapią lub leczenie ozymertynibem wśród pacjentów z mutacją T790M po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji.

W przypadku nawrotów lokalnych/regionalnych uwzględniono radioterapię oraz 4 cykle 21-dniowe chemioterapii opartej na stosowaniu pemetreksedu (500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała).

Rozpatrywane w analizie schematy leczenia przedstawiono poniżej.



**Rysunek 2. Rozpatrywany w analizie szlak postępowania terapeutycznego.**

W opracowaniu nie uwzględniono stosowania dakomitynibu (EGFR-TKI drugiej generacji) w I linii leczenia zaawansowanego NDRP, gdyż lek ten jest refundowany od 1 maja 2021 roku [37] i nie są dostępne informacje na temat zakresu jego wykorzystania w praktyce klinicznej w Polsce; brakuje dodatkowo informacji na temat realnych kosztów stosowania tego leku w Polsce (dostępne tylko informacje na temat oficjalnej ceny leku Vizimpro® [37], tj. 9 735,39 PLN za 30-dniową terapię co jest wartością wyższą od kosztu uwzględnionych w opracowaniu EGFR-TKI starszych generacji) oraz jego efektywności względem ozymertynibu stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego NDRP (por. informacje przedstawione w materiałach do zlecenia 27/2020 AOTMiT; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6568-27-2020-zlc>). Aspekty te sprawiają, że nie jest możliwa wiarygodna implementacja tego leczenia do niniejszego

modelu ekonomicznego opartego na danych z badania FLAURA, które uwzględniało większość opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP w Polsce (ozymertynib, afatynib, gefitynib). Wydaje się, że ograniczenia związane z dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność dakomitynibu (brak pacjentów z przerzutami do mózgu w badaniu ARCHER 1050), brak zadowalających efektów leczenia dakomitynibem po niepowodzeniu leczenia ozymertynibem w I linii oraz wysoka częstość redukcji dawki w badaniu ARCHER 1050 związana z wysoką toksycznością leczenia zdają się potwierdzać status ozymertynibu jako terapii z wyboru w I linii leczenia zaawansowanego NDRP u zdecydowanej większości pacjentów.

Wyboru schematów leczenia dokonano przy uwzględnieniu założeń analiz ekonomicznych dla ozymertynibu w leczeniu zaawansowanego NDRP [55], [116], [166] oraz informacji uzyskanych od Wnioskodawcy w zakresie oczekiwanego wykorzystania ozymertynibu po nawrocie odległym pacjentów z analizowanej populacji.

Ozymertynib jest skuteczniejszą opcją leczenia w porównaniu z EGFR-TKI starszej generacji i z tego powodu jest preferowany w zakresie terapii zaawansowanego NDRP [116].

W grupie kontrolnej (brak leczenia uzupełniającego ozymertynibem; tylko obserwacja – placebo) uwzględniono następujące schematy leczenia nawrotów odległych (choroby przerzutowej):

- po nawrocie odległym:
  - ozymertynib u 80% pacjentów;
  - EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib w dawce 150 mg/d i RDI=98,1%, gefitynib w dawce 250 mg/d i RDI=98,1% lub afatynib w dawce 1 tabl. o mocy 20, 30 lub 40 mg na dobę\*) u pozostałych pacjentów z udziałem jak na podstawie założeń analizy dla ozymertynibu w I linii leczenia (erlotynib, gefitynib i afatynib: 23,35%, 18,28% i 58,37%) [116];
- w przypadku dalszej progresji:
  - ozymertynib wśród pacjentów z mutacją T790M po leczeniu EGFR-TKI starszej generacji w I linii, ogółem u około 6,3% pacjentów z dalszą progresją [116];
  - pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) przez średnio 5 cykli 21-dniowych u pozostałych pacjentów (93,7%).

Mając na uwadze, że ozymertynib jako najbardziej skuteczny EGFR-TKI [116] został wykorzystany w grupie badanej w leczeniu uzupełniającym, w przypadku nawrotów choroby wśród pacjentów po leczeniu uzupełniającym ozymertynibem uwzględniono wyłącznie chemioterapię:

---

\* Uwzględniono sprzedaż poszczególnych dawek leku w I kwartale 2019 roku [49]; dane te zawierają już informacje na temat RDI

---

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



- po nawrocie odległym: pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) przez średnio 5 cykli 21-dniowych oraz
- w przypadku dalszej progresji: docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) przez średnio 4 cykle 21-dniowe.

Brak stosowania EGFR-TKI wśród pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu uzupełniającym ozymertynibem był testowany w analizie wrażliwości, w której zakładano możliwość stosowania EGFR-TKI u 50% – 100% pacjentów z nawrotem po 3 – 5 latach od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że ponowne stosowanie EGFR-TKI po leczeniu uzupełniającym będzie uwzględniało takie same schematy jak w przypadku pacjentów poddawanych obserwacji.

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

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

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

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego – badanie ADAURA porównujące stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym EGFR względem samej obserwacji pacjenta (placebo). Wyniki tego badania zostały uwzględnione w analizie.

W opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od choroby (ang. *Disease-Free Survival*, DFS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

Uwzględniono ryzyko zdarzeń niepożądanych stopnia III lub wyższego, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów w ramieniu ozymertynibu badania ADAURA i były istotne z punktu widzenia kosztów lub wyników użyteczności w przypadku stosowania ozymertynibu i placebo.

Uwzględnione punkty końcowe badań klinicznych mają istotny wpływ zarówno na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (DFS, zdarzenia niepożądane), długość ich życia (OS) i/lub wysokość

kosztu z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (DFS, dyskontynuacja z powodu zdarzeń niepożądanych), stanowią więc niewrażliwe parametry przy ocenie opłacalności wnioskowanej technologii.

W opracowaniu bezpośrednio uwzględniono dodatkowy efekt wnioskowanej technologii pod postacią:

- przedłużenia czasu wolnego od choroby (DFS), tj. niższego ryzyka nawrotów choroby i innego profilu tych nawrotów (jeżeli występuje nawrót po leczeniu uzupełniającym ozymertynibem jest to raczej nawrót lokalny/regionalny niż nawrót odległy) oraz
- wyższego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione efekty bezpośrednie zostały przełożone w obrębie modelu na:

- wyższy odsetek wyleczonych pacjentów, tj. pacjentów z DFS  $\geq 5$  lat w analizie podstawowej (por. rozdział 3.5.1.);
- dłuższe życie (OS) wynikające z redukcji częstotliwości i przedłużenia czasu do zdarzeń związanych z wyższym ryzykiem zgonu;
- poprawę jakości życia (obniżenie jakości życia względem obserwacji poprzez wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych, ale wzrost jakości życia poprzez uniknięcie zdarzeń związanych z jej pogorszeniem, w tym przede wszystkim nawrotów odległych);
- inne schematy leczenia nawrotów choroby (w grupie leczenia uzupełniającego ozymertynibem uwzględniono schematy chemioterapii cechujące się obniżoną skutecznością, ale też niższym kosztem względem schematów leczenia nawrotów uwzględnionych w grupie obserwacji, tj. ozymertynibu i EGFR-TKI starszej generacji; por. rozdział 2.3.2.).

Dostępne dowody naukowe [41] potwierdzają dodatkowy efekt kliniczny ozymertynibu pod postacią przedłużenia DFS. Ze względu na projekt badania ADAURA (badania projektowane przy uwzględnieniu DFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego) oraz przedwczesne zakończenie tego badania z powodu obserwowanej wysokiej skuteczności leku (kontynuacja badania nie byłaby etyczna) w badaniu ADAURA przedłużenie OS nie zostało zaobserwowane.

Niemniej jednak, potwierdzenie dodatkowego efektu ozymertynibu pod postacią przedłużenia OS stanowią aspekty dotyczące wartości DFS jako czynnika predykcyjnego OS oraz dowody naukowe potwierdzające wpływ ozymertynibu na OS w przypadku leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP:

- DFS, podobnie jak przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*, PFS), czas do następnej linii leczenia i czas do 2. kolejnej linii leczenia są uznanym czynnikiem prognostycznym przy ocenie wpływu OS;

- wyniki badania AURA3 (pacjenci z zaawansowanym NDRP) 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 leczeniu zaawansowanego NDRP w miejsce chemioterapii ( $p < 0,0001$ ) [60];
- analiza dojrzałych danych OS z badania FLAURA potwierdziła istotne statystycznie przedłużenie życia chorego po zastosowaniu ozymertynibu w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP w miejsce EGFR-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.

Mając na uwadze ograniczone informacje na temat długoterminowych wyników zdrowotnych wśród pacjentów włączonych do badania ADAURA, szczególnie wśród tych pacjentów, u których wystąpiły nawroty choroby nowotworowej, model analizy ekonomicznej zaprojektowany do oceny efektów i kosztów porównywanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym sparametryzowano dodatkowo w oparciu o wyniki:

- randomizowanego badania klinicznego FLAURA [64], [80], [116] porównującego stosowanie ozymertynibu z erlotynibem lub gefitynibem w I linii leczenia zaawansowanego NDRP. Wyniki tego badania wykorzystano do oceny prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów z nawrotem odległym choroby oraz jakości życia pacjentów po nawrocie odległym;
- nieopublikowanej analizy danych 97 pacjentów o charakterystykach zbliżonych do pacjentów z ADAURA pochodzących z rejestru amerykańskiego *CancerLinQ* [168]. Wyniki tego badania wykorzystano do oceny prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów z nawrotem lokalnym lub regionalnym choroby nowotworowej.

Charakterystyki pacjentów wszystkich ww. źródeł danych były zbliżone do charakterystyk pacjentów włączonych do badania ADAURA (por. rozdział 2.2.).



Co więcej, założenia i wyniki przeprowadzonego modelowania na podstawie ww. źródeł danych zweryfikowano na podstawie wyników opublikowanego badania ANITA [170] oraz wyników badania z Kanady (badanie o akronimie POTENT, w trakcie publikacji) [164] – por. informacje przedstawione w rozdziałach 3.5.1. i 6.3. niniejszego opracowania.

W analizie przyjęto, że stosowanie wszystkich EGFR-TKI starszej generacji w leczeniu nawrotów odległych wiąże się z takimi samymi efektami jak w ramieniu kontrolnym badania FLAURA (erlotynib lub gefitynib). Dostępne dowody naukowe świadczą, że erlotynib i gefitynib są tak samo skuteczne. Potwierdzeniem tego założenia są wyniki przeglądów systematycznych i meta-analiz opublikowanych w 2014 roku [94], 2015 roku [114], 2017 roku [97] i 2018 roku [79]. Wyniki przeglądu przedstawionego w [116] również potwierdzają ten aspekt.

W przypadku porównania ozymertynibu z afatynibem nie odnaleziono prospektywnych badań *head-to-head*. Tym samym, przyjęto taką samą skuteczność wszystkich inhibitorów starszej generacji [116].

Na podstawie informacji zawartych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla afatynibu [58], informacji dotyczących oceny afatynibu przez NICE [85] oraz wyników opublikowanych przeglądów systematycznych [94], [97], [79], [114], w ramach analizy założono, że stosowanie afatynibu wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie erlotynibu i gefitynibu. Takie założenie również zostało przyjęte we wszystkich opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [78], [109], [110], [111], [113].

O niskiej wiarygodności założenia przewagi afatynibu nad erlotynibem lub gefitynibem świadczą również następujące aspekty:

- przy braku badań bezpośrednich wybór metody porównania pośredniego danych z badań FLAURA i LUX-Lang 7 miałyby istotny wpływ na otrzymane wyniki tego porównania (inne wyniki porównania pośredniego uwzględniającego HR niż wyniki tego porównania oparte na indywidualnych danych pacjentów, w ramach tzw. porównania krzywych przeżycia);
- obserwowane w badaniu LUX-Lang 7 dodatkowe efekty kliniczne afatynibu są na pograniczu istotności statystycznej (nieznacznie różny projekt badania i/lub analizy statystycznej *post-hoc* mógłby zmienić wniosek) i nie znajdują potwierdzenia w wynikach innych badań, na co również wskazuje kanadyjska agencja oceny technologii medycznych [111].

### **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 centralny model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w warunkach brytyjskich [152]. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).

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 8 stycznia 2021 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.).

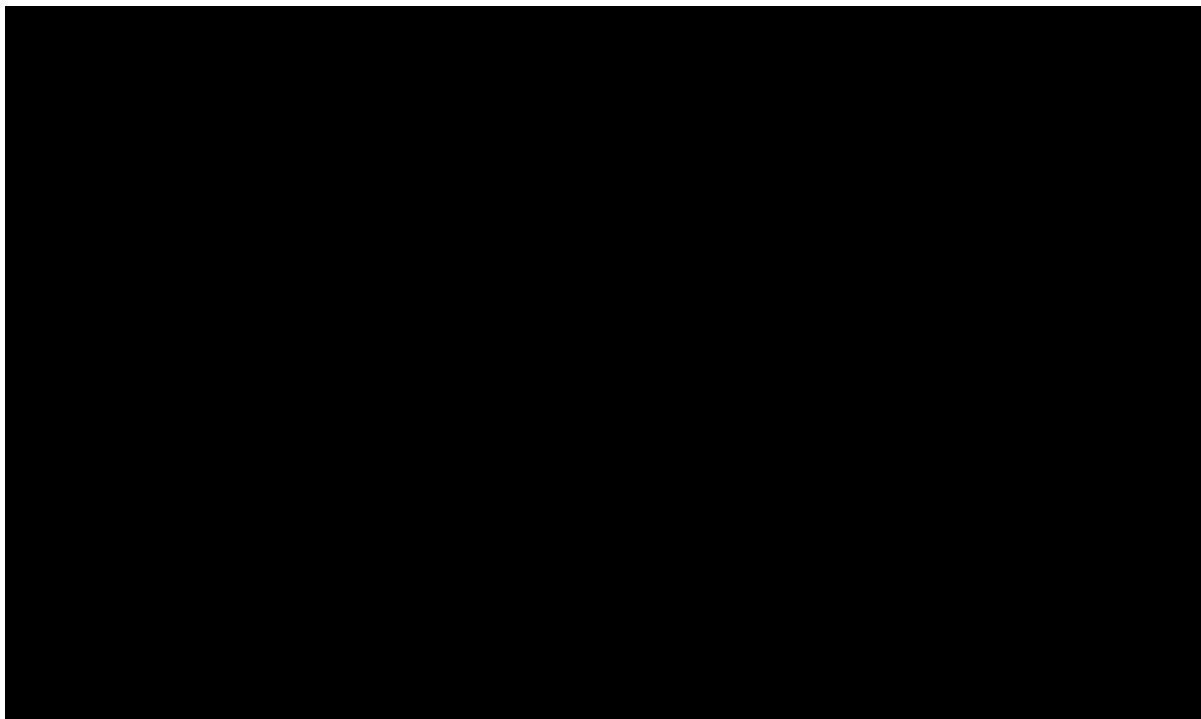
### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji przez 36 miesięcy lub do zgonu, zaprzestania leczenia z innych powodów, jeżeli wystąpią wcześniej [40].

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii może przełożyć się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią potencjalnego wyleczenia pacjenta i przedłużenia 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 dożywotni horyzont czasowy. Uwzględniono obserwację kohorty pacjentów z analizowanej populacji do momentu osiągnięcia średniego wieku 100 lat (długość horyzontu czasowego równa 37 lat w analizie podstawowej).

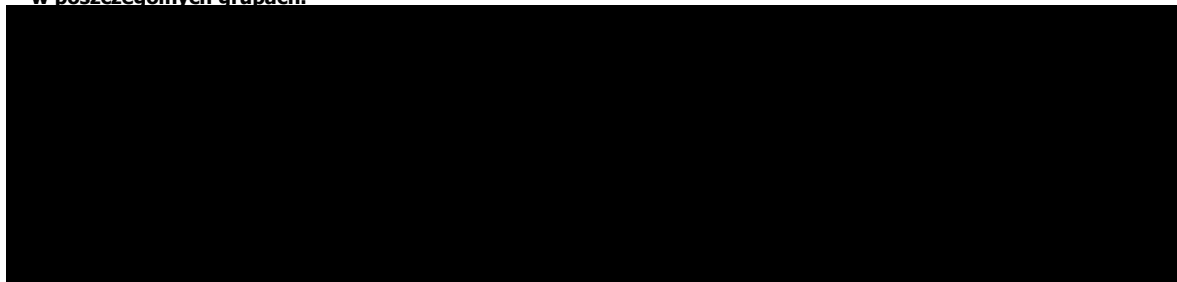
Horyzont czasowy modelu określono na podstawie wyników ekstrapolacji przeżycia całkowitego uczestników badania ADAURA. Przyjęty 37-letni horyzont czasowy kończy się w momencie, w którym <1% obserwowanej kohorty pozostało przy życiu ( [redacted] ; rysunek poniżej).



Przyjęty horyzont czasowy zgodny jest z założeniami innych analiz ekonomicznych dotyczących technologii lekowych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka płuc, czyli wśród pacjentów na dalszych etapach progresji choroby niż uwzględniono w niniejszej analizie (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 i w III linii; 15-letni horyzont czasowy dla ozymertynibu w III i kolejnych liniach; [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)).

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont w zakresie od 20 do 40 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 przed wystąpieniem nawrotów choroby będących podstawowym długoterminowym efektem stosowania wnioskowanej technologii (por. tabela poniżej). Uwzględnienie krótszego niż 20 lat horyzontu czasowego pomija efekty kliniczne wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia czasu przeżycia całkowitego wynikającego z redukcji ryzyka wystąpienia nawrotów choroby nowotworowej (por. rozdział 2.4.).

**Tabela 5. Wyniki modelowania w zakresie odsetka pacjentów bez zdarzeń i ogólnego odsetka pacjentów żyjących w poszczególnych grupach.**



Uważa się, że przeżycie wolne od choroby jest zadowalającym czynnikiem prognostycznym przeżycia całkowitego wśród pacjentów z analizowanej populacji i z tego powodu stanowi często pierwszorzędowy punkt końcowy badań klinicznych dla terapii po resekcji nowotworów [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 choroby, które przekłada się na dłuższe życie pacjentów ze względu na redukcję częstotliwości i czasu do wystąpienia nawrotów choroby nowotworowej (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia czasu ich życia.

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 w analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie ADAURA dowodzące przewagi klinicznej ozymertynybu stosowanego w

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



analizowanym wskazaniu nad obserwacją (placebo). 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 progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen zbytu netto uwzględniono wyłącznie prezentację wnioskowanej technologii zawierającą 30 tabletek po 80 mg w opakowaniu. Założono taką samą oficjalną cenę prezentacji o mocy 40 mg, ale limit finansowania o połowę niższy, zgodnie z aktualnym podejściem Ministra Zdrowia [37].

Przy estymacji progowych cen [REDACTED] przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) mogą przedstawiać progowe urzędowe ceny zbytu.

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. 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 kwartylowy, 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.

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

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności związanej z jakością życia i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 37 lat.

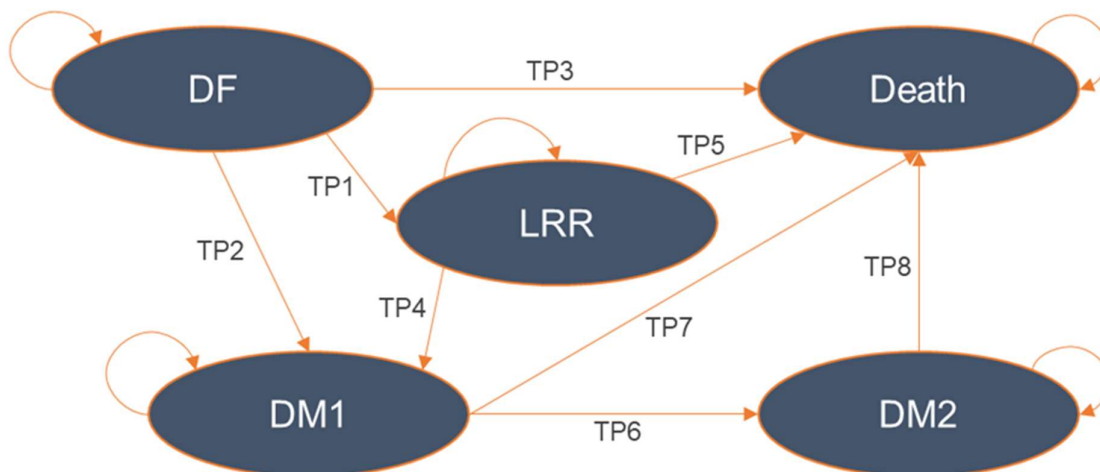
Do zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby i leczenia u pacjentów po radykalnej resekcji nowotworu płuc zakwalifikowano: lokalne/regionalne nawroty choroby oraz odległe nawroty choroby z ewentualną dalszą progresją do zaawansowanego nowotworu.

Uwzględniono 5-stanowy model Markowa cechujący się nadzorowaniem czasu jaki upłynął od momentu wejścia pacjenta do większości stanów poprzez rozwinięcie danego stanu w szereg stanów tunelowych (tzw. semi-Markow).

Uwzględniono następujące stany:

- „DF” uwzględniający pacjentów po radykalnej resekcji raka bez zdarzeń związanych z chorobą nowotworową; stan ten uwzględnia pacjentów w trakcie obserwacji lub leczenia uzupełniającego ozymertynibem, po ich zakończeniu oraz pacjentów „wyleczonych”, u których nie występują już nawroty choroby (prawdopodobieństwa przejść TP1 i TP2 równe 0 wśród tych pacjentów);
- „LRR” uwzględniający pacjentów z lokalnym/regionalnym nawrotem choroby, u których przeprowadzana jest chemoradioterapia i następnie obserwacja w trakcie dalszego życia bez zdarzeń związanych z chorobą do momentu zgonu lub progresji/nawrotu choroby (przejście do stanu „DM1”);
- „DM1” uwzględniający pacjentów z nawrotem odległym (metastatyczny NDRP) w trakcie I linii leczenia zaawansowanego raka;
- „DM2” uwzględniający pacjentów z nawrotem odległym (metastatyczny NDRP) w trakcie kolejnej linii leczenia zaawansowanego raka (po progresji ze stanu „DM1”);

- „Death” będący stanem absorbcyjnym i uwzględniającym pacjentów zmarłych ze wszystkich przyczyn (rysunek poniżej).



**Rysunek 4. Schemat modelu Markowa: stany kliniczne i dozwolone przejścia między stanami (TP).**

Pacjenci wchodzi do modelu poprzez stan „DF”. Stamtąd pacjenci mogą przejść do stanu: „LRR” (w przypadku nawrotu lokalnego/regionalnego definiowanego jako nawrót w obszarze guza, jego wnętrza lub w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia), stanu „DM1” (w przypadku nawrotu odległego, tj. przerzutów odległych) lub stanu „Death” w przypadku zgonu. Ze stanu „LRR” pacjenci mogą przejść do stanu „DM1” (w przypadku dalszej progresji choroby do postaci metastatycznej) lub stanu „Death” w przypadku zgonu. Po wejściu do stanu „DM1” pacjenci mogą dalej przejść do stanu „DM2” (w przypadku dalszej progresji choroby) lub stanu „Death” w przypadku zgonu. Ze stanu „DM2” pacjenci mogą przejść tylko do stanu „Death” w przypadku zgonu.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca ( $365,25/12=30,4375$  dnia = 4,3482 tygodnia).

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:

- 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).

W/w zmiany zawiązują zużycie leków stosowanych w leczeniu NDRP (w tym również wnioskowanej technologii), 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. PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI

Czas pobytu pacjenta w stanie „DF” określono na podstawie wyników badania ADAURA; w stanie „LRR” – analizy danych 97 pacjentów o charakterystykach zbliżonych do pacjentów z ADAURA pochodzących z rejestru amerykańskiego *CancerLinQ* [168]; stanach „DM1” i „DM2” – badania FLAURA [64], [80], [116].

Ww. źródła danych uzupełniono o zależne od wieku i płci ryzyko zgonu osoby z populacji ogólnej Polski [134].

Informacje na temat źródeł danych dla prawdopodobieństw przejść między stanami przedstawiono poniżej.

**Tabela 6. Źródła danych na temat prawdopodobieństw przejść między stanami.**

Przejście	Źródło danych
TP1: „DF” → „LRR”	ADAURA, PSM lub 0 (wyleczeni)
TP2: „DF” → „DM1”	ADAURA, PSM lub 0 (wyleczeni)
TP3: „DF” → „Death”	Tablice trwania życia
TP4: „LRR” → „DM1”	Rejestr US <i>CancerLinQ</i> , PSM
TP5: „LRR” → „Death”	Tablice trwania życia
TP6: „DM1” → „DM2”	FLAURA, PSM (TTD)
TP7: „DM1” → „Death”	FLAURA, PSM ( <b>obydwa ramiona</b> ) i następnie tablica trwania życia jeżeli wyższe od prognozy PSM
TP8: „DM2” → „Death”	FLAURA, PSM (OS po TTD)

PSM, parametryczny model przeżycia (ang. *Parametric Survival model*)

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia między danymi stanami w modelu wielostanowym, wzięto pod uwagę konkurencyjność zdarzeń. Przy obecności kilku zdarzeń z danego stanu nie ma już prostej relacji między wskaźnikami zagrożenia a prawdopodobieństwem pozostania w danym stanie. Wskaźniki zagrożenia związanego z konkretnym zdarzeniem nie można po prostu wyprowadzić z prawdopodobieństwa przeżycia, ponieważ przeżycie opiera się na kombinacji dwóch lub więcej zdarzeń [167].

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Z tego powodu prawdopodobieństwa opuszczenia danego stanu z powodu wystąpienia danego zdarzenia były obliczane na podstawie sumarycznego prawdopodobieństwa wyjścia z danego stanu i przy zachowaniu proporcjonalności prawdopodobieństw poszczególnych zdarzeń. Przykładowo, w celu modelowania przejścia ze stanu „DF” do „DM1” w ramach analizy przeżycia pozwalającej określić model przeżycia bez „DM1”, pacjenci, u których wystąpiły inne zdarzenia (nawrót lokalny/regionalny lub zgon) byli traktowani jak obserwacje odcięte (cenzurowane) w momencie wystąpienia innych zdarzeń. Analogicznie, analiza przejścia między stanami „DF” a „LRR” również cenzurowała pacjentów w momencie wystąpienia wcześniejszych innych zdarzeń (nawrót odległy lub zgon). Sumaryczne prawdopodobieństwo opuszczenia stanu „DF” było obliczane przy użyciu sumy wskaźników zagrożeń przejścia do poszczególnych stanów („DM1”, „LRR” lub „Death”), na podstawie, której określono sumaryczne prawdopodobieństwo wyjścia z stanu „DF”. Tak określone sumaryczne prawdopodobieństwo opuszczenia stanu „DF” podzielono następnie na poszczególne przejścia z uwzględnieniem stosunku wskaźników zagrożeń dla tych przejść. Sumaryczne prawdopodobieństwo opuszczenia stanu „DF” określono jako:  $exp(- (hazard\ TP1 + hazard\ TP2 + hazard\ TP3))$ .

Prawdopodobieństwo poszczególnych przejść określono natomiast jako (na przykładzie TP1):  $hazard\ TP1 / (hazard\ TP1 + hazard\ TP2 + hazard\ TP3) \times sumaryczne\ prawdopodobieństwo\ opuszczenia\ stanu\ „DF”$  (tj.  $exp(- (hazard\ TP1 + hazard\ TP2 + hazard\ TP3))$ )

W każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu (przejścia do stanu „Death”) było ograniczone do co najmniej tak wysokiego jak prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji ogólnej, określonego na podstawie tablic życia w Polsce [134], biorąc pod uwagę wiek i rozkład płci w kohorcie w danym cyklu. W przypadku gdy dane z badań klinicznych nie były wystarczające do określenia prawdopodobieństwa zgonu (np. niewielka liczba zgonów przed nawrotem choroby wśród uczestników badania ADAURA; niewielka liczba zgonów przed progresją wśród pacjentów z rejestru *CancerLinQ*), uwzględniono ryzyko zgonu osób z populacji ogólnej [134].

Do indywidualnych danych pacjentów z badań ADAURA i FLAURA oraz danych pacjentów z rejestru *CancerLinQ* dopasowano parametryczne modele przeżycia (wykładniczy, Weibull, log-logistyczny, log-normalny, uogólniony gamma, Gompertz). W miarę możliwości dopasowano i oceniono te same modele parametryczne dla obydwu grup pacjentów, ponieważ zapewnia to spójność długoterminowej ekstrapolacji i ogranicza potencjalne problemy w sytuacji, gdy krzywe krzyżują się ze sobą.

Bardziej złożone modele przeżycia (np. *mixture models*, *mixture cure models*, *spline models*, *landmark analyses*, *piecewise models*) nie zostały ocenione w niniejszej analizie ze względu na brak dojrzałości danych z badania ADAURA umożliwiających przeprowadzenie tak złożonych analiz.

W pierwszej kolejności oceniono zasadność przyjęcia założenia o proporcjonalności hazardów między grupami z wykorzystaniem testu reszt Schoenfeld'a i inspekcji wykresu zlogarytmowanego hazardu.

Oceny dopasowania modeli dokonano na podstawie: wizualnej inspekcji z oceną wiarygodności klinicznej i wartości parametrów statystycznej oceny dopasowania (AIC, BIC). Zwrócono uwagę na fakt, iż parametry statystycznej oceny dopasowania przy modelu wielostanowym uwzględniają korektę zjawiska konkurencyjności zdarzeń. Z tego powodu przy ocenie wyników modelu Markowa sparametryzowanego przy uwzględnieniu danych z 3 źródeł (ADAURA, *CancerLinQ*, FLAURA), zagregowane krzywe DFS i OS z modelu zostały porównane z estymatorami Kaplan-Meier dla DFS i OS z badania ADAURA (por. rozdział 3.5.1.4.). Wykorzystano średni błąd kwadratowy (ang. *Mean Squared Error*; MSE) przy ostatecznym wyborze zestawu parametrycznych modeli przeżycia obrazujących poszczególne przejścia między stanami.

#### **3.5.1.1. PRZEJŚCIA ZE STANU „DF” (TP1 – TP3)**

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie „DF” określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ADAURA. [REDACTED]

[REDACTED] Brak kompletności tych danych, spowodowany przede wszystkim skróceniem okresu obserwacji do analizy śródkresowej (w oparciu o zalecenia Niezależnego Komitetu Monitorowania Danych dotyczące wczesnego odślepienia badania ze względu na bezprecedensową skuteczność ozymertynibu), oznaczał, że niezbędna była ekstrapolacja wyników badania klinicznego na cały horyzont czasowy analizy z wykorzystaniem standardowych metod prognozowania.

##### **3.5.1.1.1. PRÓG WYLECZENIA**

Mimo, że resekcja nowotworu wraz z pooperacyjną chemioterapią jest stosowana z intencją wyleczenia, wystąpienie nawrotu choroby u pacjentów z nowotworem we wczesnym stadium zaawansowania jest relatywnie częste, niezależnie od zastosowania pooperacyjnej chemioterapii. Podjęcie leczenia uzupełniającego ozymertynibem ma na celu zwiększenie szansy wyleczenia i/lub przedłużenia życia pacjenta do wznowy choroby nowotworowej [40]. Innymi słowy, oczekuje się, że leczenie uzupełniające ozymertynibem zwiększy odsetek wyleczonych pacjentów. W badaniu ADAURA wykazano, że leczenie uzupełniające ozymertynibem istotnie statystycznie i klinicznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby po radykalnym zabiegu chirurgicznym w porównaniu z placebo, co jest czynnikiem predykcyjnym

zmniejszenia również ryzyka w zakresie progresji choroby i zgonu [41]. Analizując zmniejszenie nawrotów choroby obserwowane po zastosowaniu ozymertynibu w badaniu ADAURA, należy zauważyć, że jeśli już pojawiał się nawrót w grupie ozymertynibu, to cechował się on przede wszystkim lokalnym/regionalnym charakterem, natomiast w grupie placebo częściej występowały nawroty odległe (tj. postać metastatyczna NDRP) [144]. Tym samym, jeśli u pacjenta wystąpi nawrót podczas leczenia uzupełniającego ozymertynibem, jest bardziej prawdopodobne, że ten nawrót będzie ograniczony wyłącznie do postaci lokalnej/regionalnej. W odróżnieniu do postaci metastatycznej choroby, dostępne opcje leczenia nawrotów lokalnych/regionalnych dają możliwość potencjalnego wyleczenia pacjenta z nowotworu (chemioradioterapia).

Uzupełnieniem dla ww. aspektów jest także analiza czasu do wystąpienia przerzutu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wskazująca na aż 82% redukcję ryzyka nawrotu choroby w obrębie OUN względem placebo (HR=0,18;  $p<0,0001$ ) [144]. Redukcja ryzyka wystąpienia przerzutów odległych jest niezwykle istotną korzyścią kliniczną stosowania ozymertynibu, ponieważ sugeruje dłuższe przeżycie całkowite i potencjalne wyleczenie u większej liczby pacjentów niż przy braku leczenia uzupełniającego ozymertynibem.

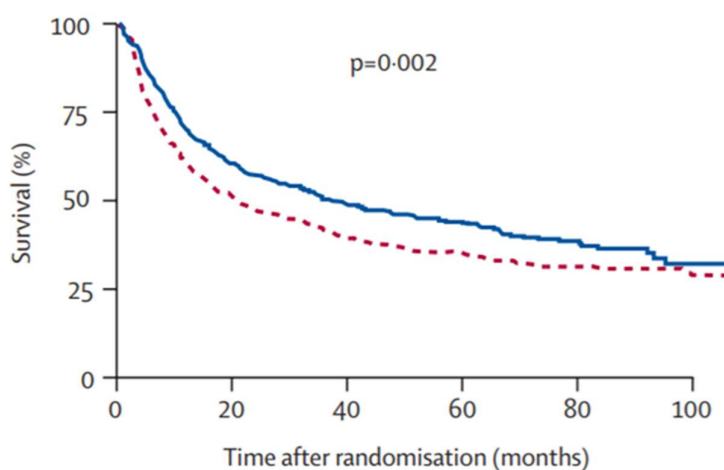
Autorzy modelu oryginalnego w oparciu o konsultacje kliniczne ustalili, że pacjenci z analizowanej populacji cechują się najwyższym ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej w okresie 18–24 miesięcy od zabiegu resekcji. Z tego powodu w warunkach praktyki klinicznej pacjent uznany jest za wyleczonego, jeśli po 5 latach od zabiegu resekcji nie wystąpi u niego nawrót choroby. Ryzyko nawrotu po 5 latach jest bardzo niskie i zmniejsza się w miarę dalszego upływu czasu od resekcji. Wśród pacjentów, u których choroba nie wystąpiła w okresie 5 lat uzasadnione jest założenie, że ryzyko zgonu jest podobne do analogicznego ryzyka dla osób z populacji ogólnej.

Odnalezione badania kliniczne dotyczące pacjentów z wczesnym NDRP po zabiegu radykalnej resekcji nowotworu, tj. badanie Winton 2005 [169] i badanie ANITA [170] świadczą, że ryzyko nawrotu we wczesnym okresie po zabiegu resekcji (do 36 – 48 miesiąca) nie jest reprezentatywne dla ryzyka nawrotu w późniejszych okresach – w okresie do 36 – 48 miesiąca po resekcji ryzyko nawrotu jest znacznie wyższe niż w późniejszych okresach (im dłuższy okres bez nawrotu choroby u pacjenta tym niższe ryzyko nawrotu w kolejnych okresach).

Należy zauważyć, że ekstrapolacja danych DFS z badania ADAURA w celu uzyskania prawdopodobieństw przejścia stosowanych w modelu opiera się na okresie do 48 miesięcy od zabiegu resekcji. Tym samym dostępne dane z badania ADAURA dotyczą okresu, w którym pacjent z analizowanej populacji narażony

jest na najwyższe ryzyko wystąpienia nawrotu. W rezultacie ekstrapolowane krzywe DFS z ADAURA prawdopodobnie przeszacowują długoterminowe ryzyko nawrotów choroby.

W badaniu ANITA oceniającym skuteczność kliniczną winorelbiny z cisplatyną w leczeniu adjuwantowym z samą obserwacją wśród 840 pacjentów po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB–IIIA (wersja 7. klasyfikacji) po medianie obserwacji wynoszącej 76 miesięcy w ramieniu chemioterapii i 77 miesięcy w ramieniu obserwacji mediana OS wyniosła odpowiednio: 65,7 miesiąca (95% CI: 47,9; 88,5) i 43,7 miesiąca (95% CI: 35,7; 52,3). Mediana DFS wyniosła 36,3 miesiąca (95% CI: 28,0; 52,1) w grupie chemioterapii i 20,7 miesiąca (95% CI: 16,1; 28,6) w grupie obserwacji. Analiza krzywych DFS wykazała pojawienie się *plateau* od około 48–60 miesięcy obserwacji. Po tym okresie liczba zdarzeń (nawrotów lub zgonów przed nawrotem) była niewielka i mogła odzwierciedlać bazowe ryzyko zgonu osób z populacji generalnej (zaobserwowano istotne zmniejszenie nachylenia krzywych DFS po 48-60 miesiącach) – por. rysunek poniżej.



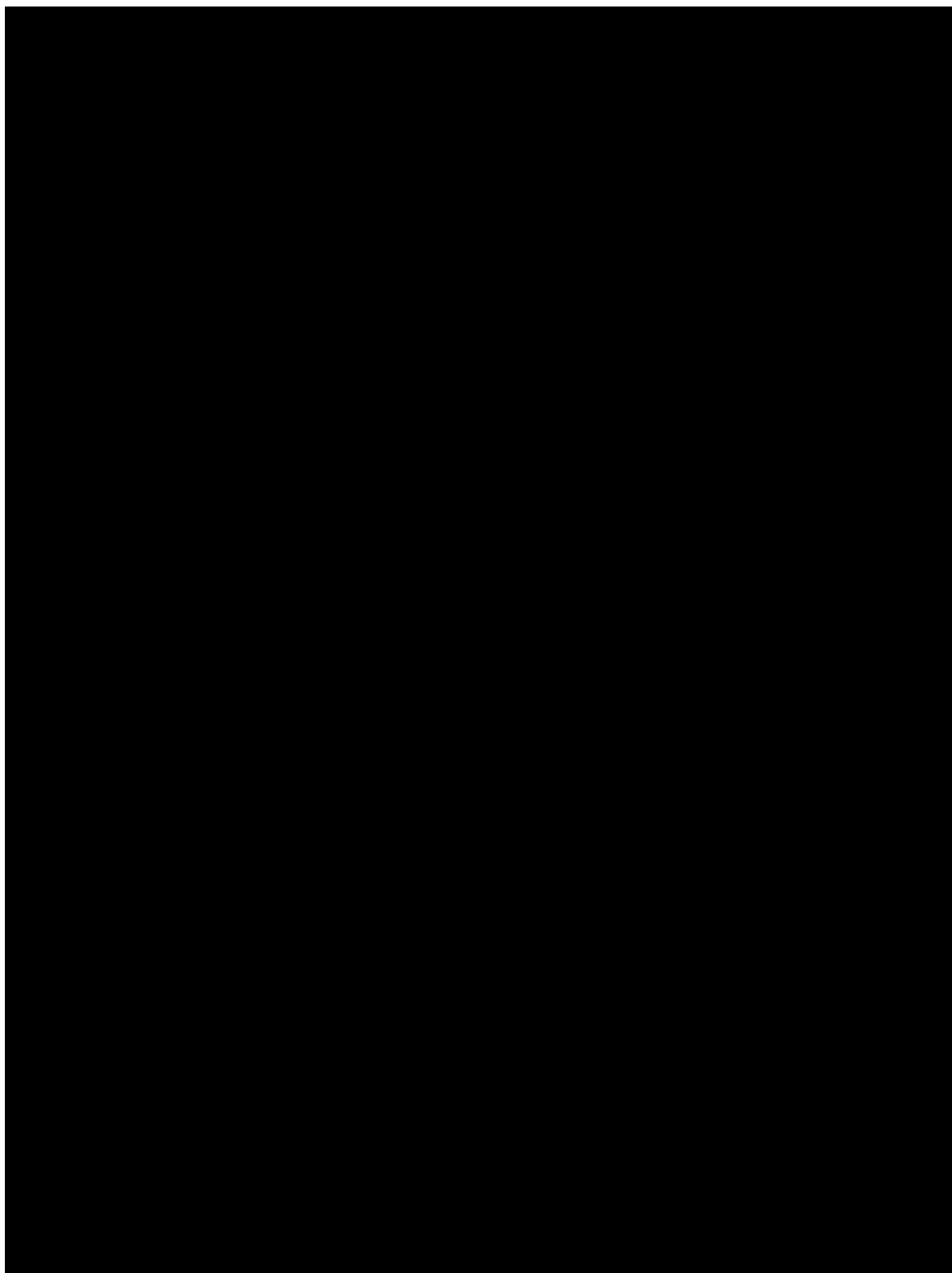
Number at risk						
Observation	433	217	160	95	50	15
Chemotherapy	407	239	191	130	57	16

**Rysunek 5. DFS z badania ANITA [170].**

Aby dokładniej zbadać to zjawisko i sprawdzić czy obserwowane zmniejszenie ryzyka nawrotu nie wynika z dużej liczby obserwacji odciętych, zrekonstruowano indywidualne dane pacjentów z badania ANITA na podstawie algorytmu opracowanego przez Guyota i wsp., 2012 [77].

Ten zestaw danych został poddany ekstrapolacji (parametryczne modele przeżycia) i porównany z najlepiej dopasowanymi parametrycznymi modelami przeżycia dla przejść ze stanu „DF” z ramienia placebo badania ADAURA (TP1 [DF do LR]: log-normalny; TP2 [DF do DM1]: uogólniony gamma).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Przy założeniu 0% wyleczeń w grupie placebo badania ADAURA ryzyko nawrotu choroby po 48 miesiącach wydaje się być znacznie przeszacowane w porównaniu z obserwowanymi długoterminowymi danymi DFS z badania ANITA. Przyjęcie 95% odsetka wyleczonych pacjentów znacznie uwiarygadnia długoterminowe prognozy z badania ADAURA.

Przeprowadzono również dalsze analizy statystyczne danych z badania ANITA [170] w celu oszacowania prawdopodobnego wskaźnika wyleczeń u pacjentów po radykalnej resekcji NDRP w stopniu IB–IIIA. Dopasowano szereg modeli „*mixture cure*” do danych DFS ramienia obserwacji badania ANITA. Analizę przeprowadzono przy użyciu pakietu flexsurvcure w programie statystycznym R. Oszacowano odsetki wyleczeń w zakresie 16 – 31% i prognozowane wskaźniki DFS po 5 latach na poziomie 33–35% (tabela poniżej).

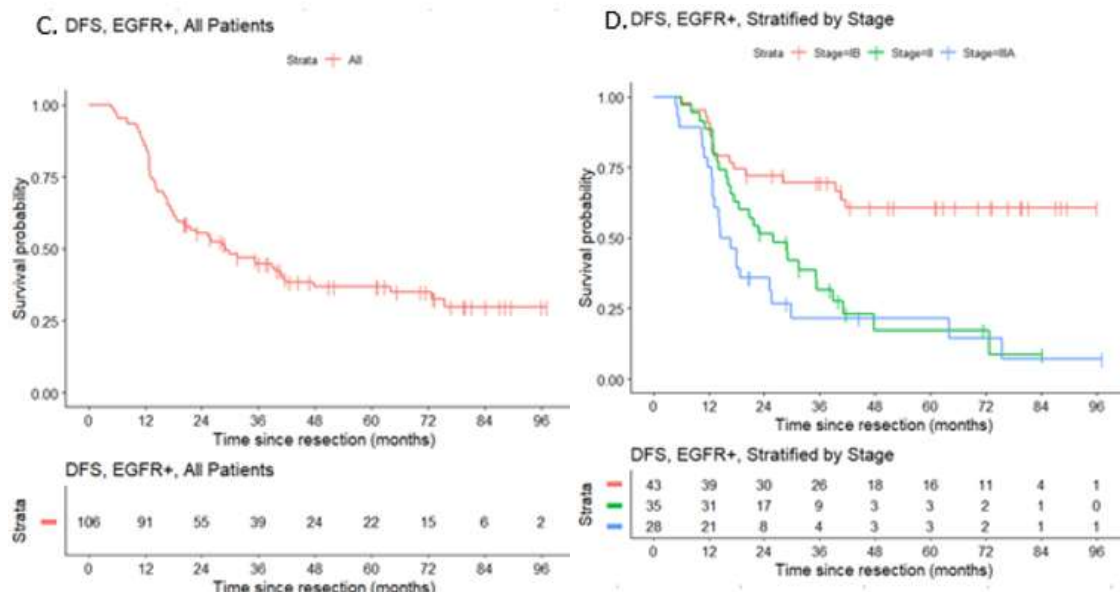
**Tabela 7. Wyniki modeli „*mixture cure*” dla danych z badania ANITA.**

Model	AIC	Udział wyleczonych w całej grupie (95% CI)	DFS po 5 latach	% wyleczonych wśród pacjentów z DFS
<b>Gamma</b>	2675,12	30,8% (26,3%, 35,8%)	33,2%	93%
<b>Gompertz</b>	2667,83	22,9% (9,5%, 45,9%)	33,9%	68%
<b>Log-logistyczny</b>	2646,56	27,3% (22,1%, 33,2%)	33,8%	81%
<b>Log-normalny</b>	2635,82	27,9% (22,7%, 33,8%)	33,9%	82%
<b>Uogólniony gamma</b>	2628,17	15,6% (4,0%, 45,1%)	34,6%	45%
<b>Weibull</b>	2675,93	30,5% (25,8%, 35,5%)	33,3%	92%
<b>Wykładniczy</b>	2673,97	30,6% (26,0%, 35,5%)	33,3%	92%

Szacowane wskaźniki wyleczenia dla komparatora w modelu (DFS po 5 latach: 26,3%, z czego 95% wyleczonych, tj. 25,1%) były porównywalne do zakresem odsetków wyleczonych pacjentów z badania ANITA (16% – 31%). Potwierdza to wiarygodność wykorzystanych metod ekstrapolacji.

Założenie wyleczenia pacjentów potwierdzają również wyniki nieopublikowanego jeszcze badania z Kanady (badanie o akronimie POTENT, w trakcie publikacji) [164]. Badaniem objęto 106 pacjentów z NDRP po radykalnej resekcji guza i obecności mutacji EGFR; mediana okresu obserwacji wyniosła 60,7 miesiąca.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Rysunek 7. DFS wśród pacjentów z badania POTENT [164].

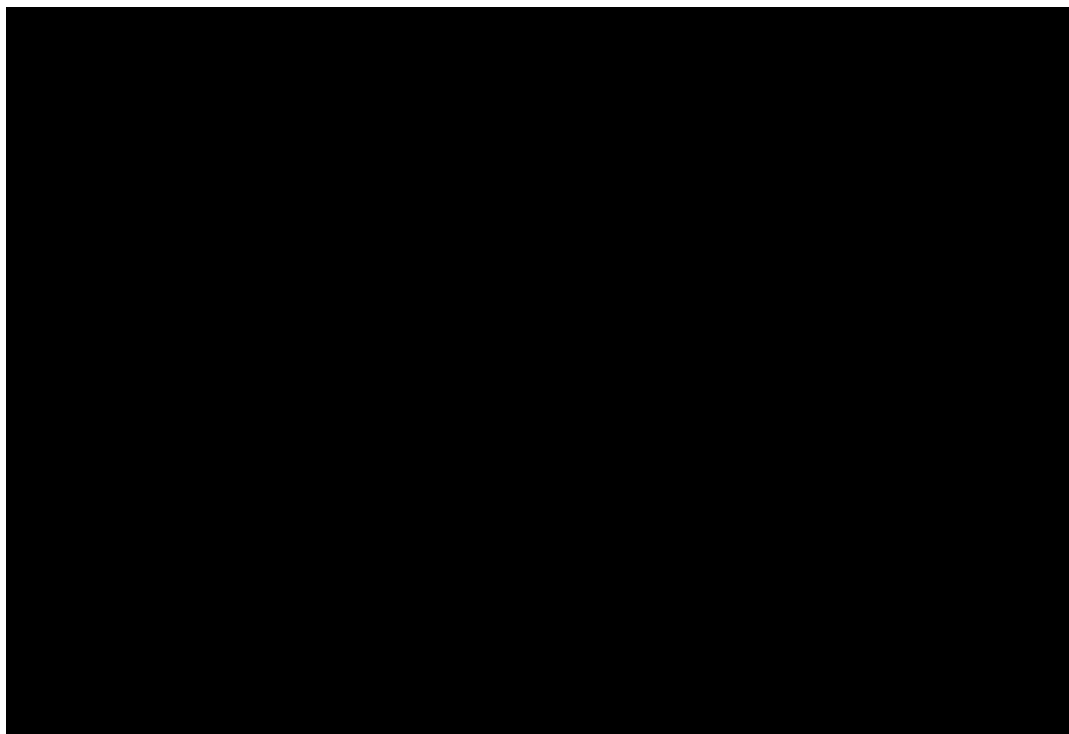
Przedstawione dane również sugerują istotną zmianę liczby występujących nawrotów choroby po około 48 miesiącach od radykalnej resekcji. Po tym okresie obserwowane są tylko pojedyncze nawroty wśród pacjentów z NDRP w stadium II lub IIIA.

Ze względu na niedojrzałość danych DFS z badania ADAURA, niepewność dotycząca założenia wyleczenia pacjentów była szeroko testowana w analizie wrażliwości (pominięto możliwość wyleczenia; uwzględniono odsetek wyleczenia od 45% do 100%; uwzględniono moment wyleczenia w zakresie od 4 do 8 lat).

### 3.5.1.1.2. TP1: „DF” → „LRR”

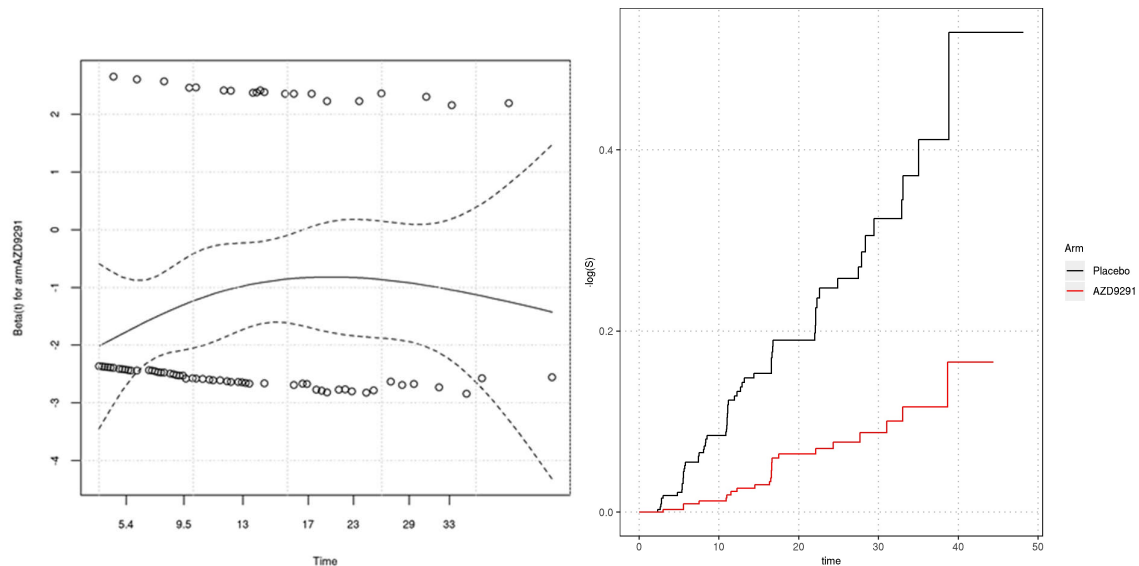
Krzywe Kaplan-Meier dla przeżycia wolnego od nawrotu lokalnego/regionalnego choroby z badania ADAURA zostały przedstawione poniżej.





Wykazano brak proporcjonalności hazardów wystąpienia nawrotów lokalnych/regionalnych w porównywanych grupach (wykresy poniżej) pomimo wyników testu reszt Schoenfeld'a wskazujących na proporcjonalność hazardów ( $p = 0,286$ ). Niemniej jednak, na wyniki testu mógł mieć wpływ brak dojrzałości danych z przedwcześnie zakończonego badania ADAURA.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

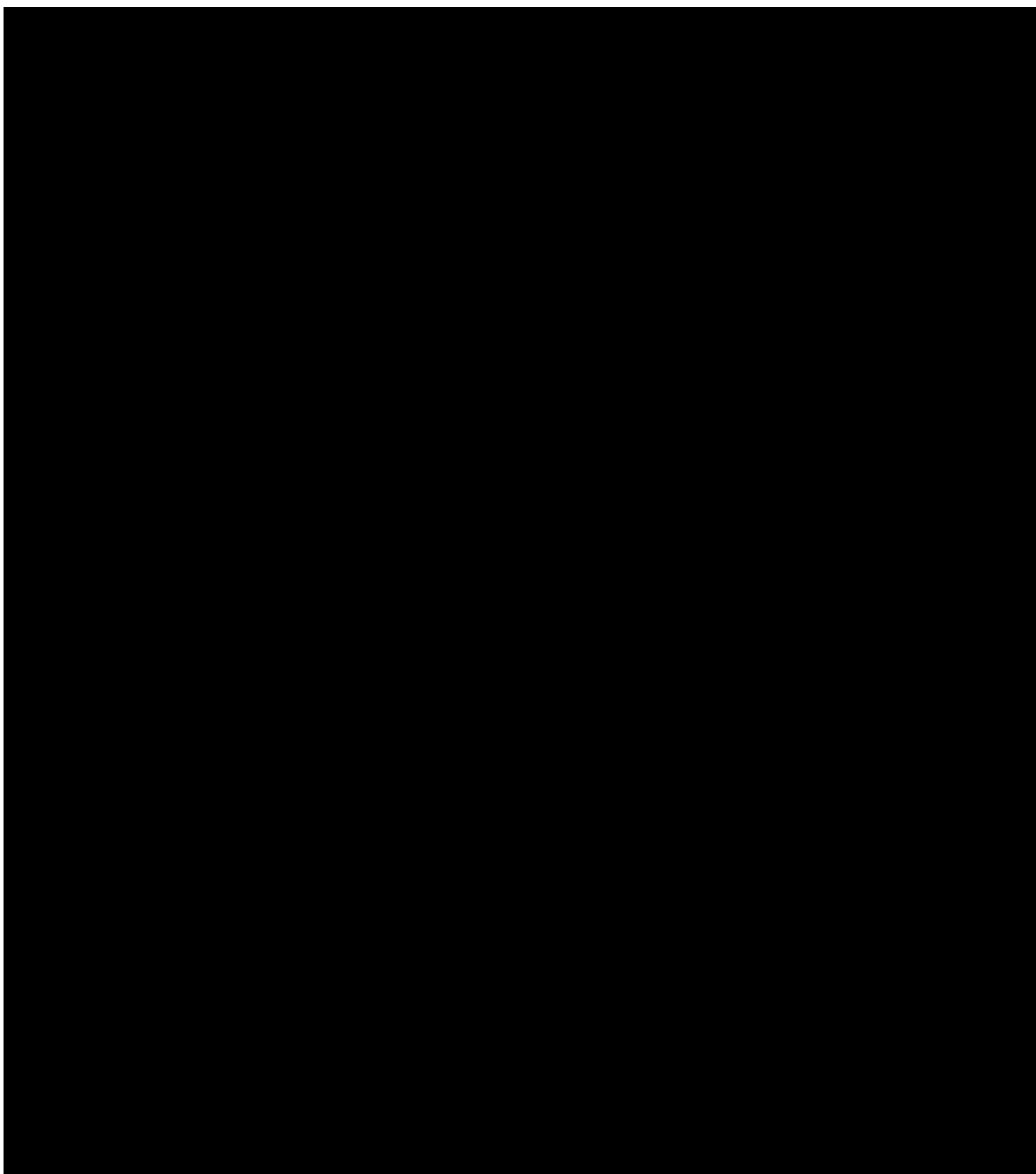


**Rysunek 9. Wykres reszt Schoenfeld'a (lewy) i wykres skumulowanego hazardu (prawy) dla przejścia „DF” → „LRR”.**

Ponizej przedstawiono dopasowania parametrycznych modeli dla przejścia od „DF” do „LRR” (TP1).

**Tabela 8. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DF” → „LRR”.**

[Redacted table content]



Na podstawie wizualnej oceny dopasowania i wiarygodności klinicznej (oczekiwane jest wyleczenie zarówno w ramieniu z ozymertynibem i aktywnym monitorowaniem) wykluczono rozkłady: wykładniczy, Weibull, Gompertza i log-logistyczny, ponieważ dawały one pesymistyczne szacunki przeżycia długoterminowego, niezgodne z podstawowym założeniem modelu (wyleczenie u części pacjentów; obniżony wskaźnik występowania nawrotów w długiej perspektywie czasowej). Z pozostałych rozkładów rozkład log-normalny był najlepiej dopasowany do danych Kaplan-Meier, zarówno wizualnie (tj.

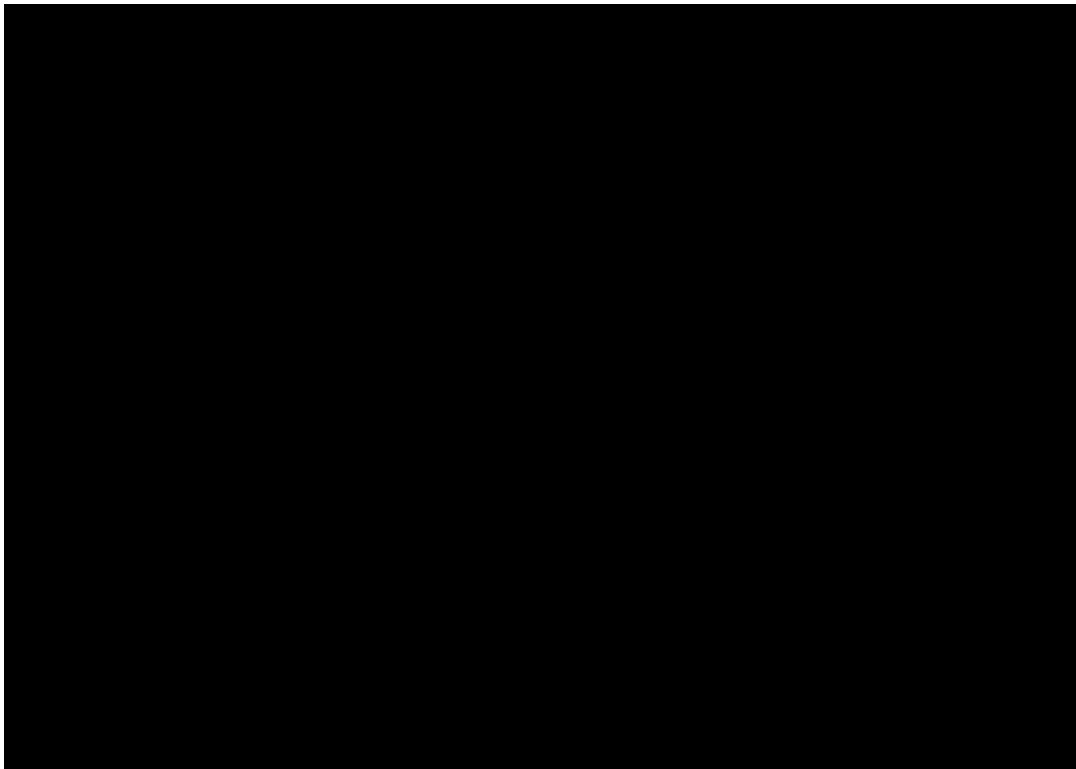
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



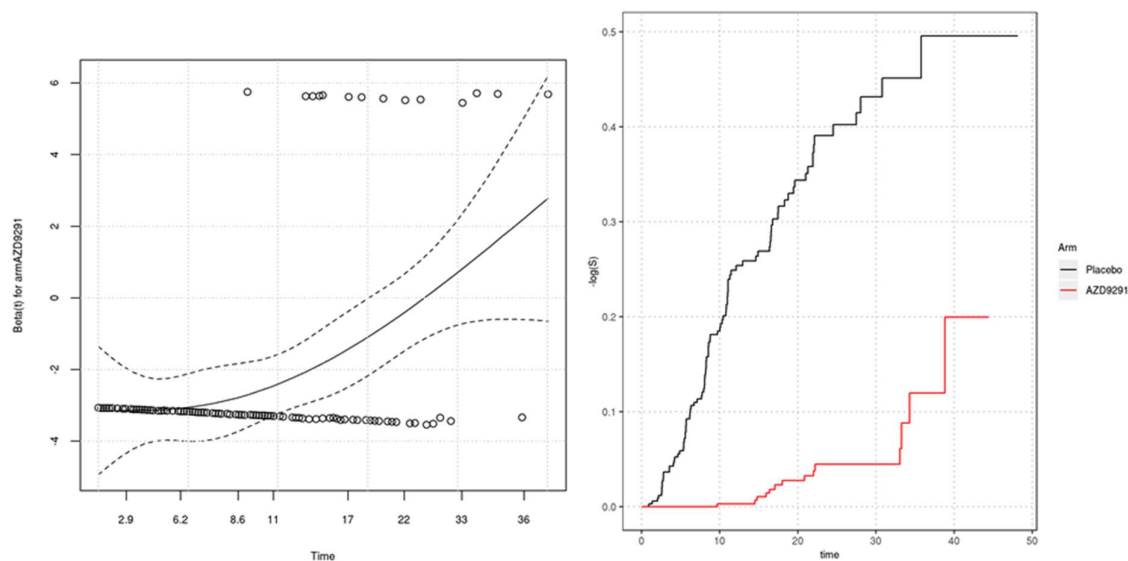
utrzymanie oczekiwanego efektu leczenia między ramionami), jak i statystycznie. Pozostałe rozkłady przedstawiają bardziej prawdopodobny klinicznie scenariusz niż inne rozkłady, a model log-normalny daje najniższe wartości AIC i BIC w obu ramionach. W związku z tym, rozkład log-normalny został wybrany do analizy podstawowej, podczas gdy rozkłady uogólnione gamma i log-logistyczne były testowane w analizie scenariuszowej.

### **3.5.1.1.3. TP2: „DF” → „DM1”**

Krzywe Kaplan-Meier dla przeżycia wolnego od nawrotu odległego choroby z badania ADAURA zostały przedstawione poniżej.



Wykazano brak proporcjonalności hazardów wystąpienia nawrotów lokalnych/regionalnych w porównywanych grupach (wykresy poniżej) również w na podstawie testu reszt Schoenfeld'a ( $p < 0,001$ ).



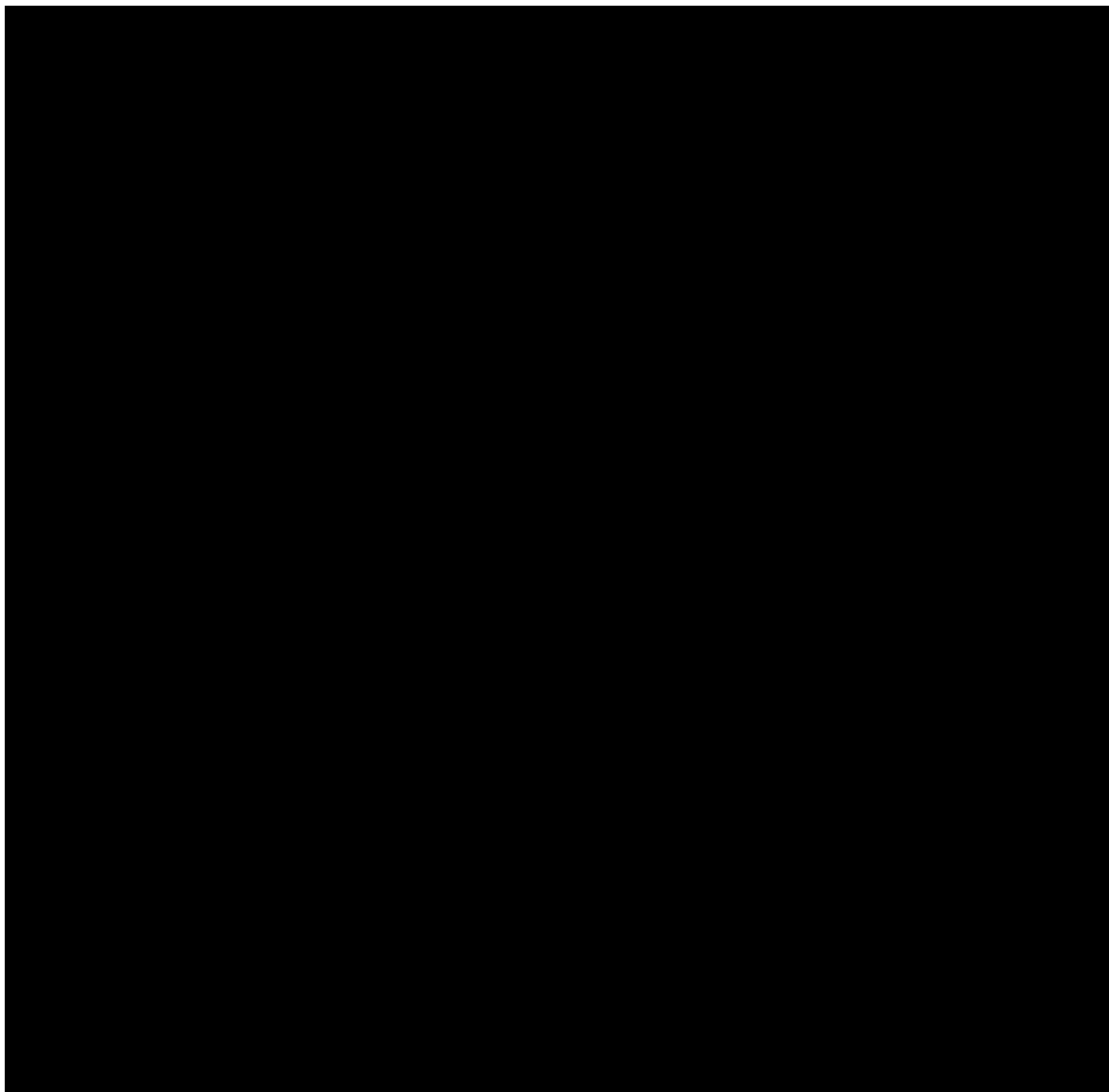
**Rysunek 12. Wykres reszt Schoenfeld'a (lewy) i wykres skumulowanego hazardu (prawy) dla przejścia „DF” → „DM1”.**

Poniżej przedstawiono dopasowania parametrycznych modeli dla przejścia od „DF” do „DM1” (TP2).

**Tabela 9. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DF” → „DM1”.**

Model	Statystyka	Wartość	P-value
Model 1	Chi-squared	12.34	0.001
Model 2	Chi-squared	15.67	0.000
Model 3	Chi-squared	18.90	0.000
Model 4	Chi-squared	22.13	0.000
Model 5	Chi-squared	25.46	0.000
Model 6	Chi-squared	28.79	0.000
Model 7	Chi-squared	32.12	0.000
Model 8	Chi-squared	35.45	0.000
Model 9	Chi-squared	38.78	0.000
Model 10	Chi-squared	42.11	0.000

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Modele wykładniczy, Weibull, Gompertz i log-logistyczny można wykluczyć na podstawie oceny długoterminowego ryzyka nawrotów wynikających z potencjalnego wyleczenia pacjentów. Z pozostałych rozkładów uogólniony gamma zapewnia bardziej wiarygodną klinicznie prognozę przeżycia bez nawrotów choroby, a także najlepsze dopasowanie statystyczne (tj. najniższe wartości AIC i BIC) w ramieniu placebo. W przypadku danych KM ozymertynibu rozkład log-normalny zapewnia najlepsze dopasowanie statystyczne, jednak krzywe krzyżują się ze sobą, co nie jest wiarygodne klinicznie. Model uogólniony gamma uznano zatem za najbardziej wiarygodny klinicznie i uwzględniono go w analizie podstawowej dla obydwu ramion badania ADAURA, testując dodatkowo rozkłady log-normalny i log-logistyczny w analizie wrażliwości.

Na uwagę zasługuje fakt, że pozostałe modele (w tym przede wszystkim Gompertz i wykładniczy) nie odzwierciedlają zarówno oczekiwanych efektów klinicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji (wyleczenie i zmniejszenie ryzyka nawrotów w czasie), ale również mogą odzwierciedlać artefakt statystyczny. Model Gompertz wydaje się być bardziej dopasowany do końcowego okresu badania ADAURA, w którym występowało najwięcej obserwacji odciętych. Co więcej, model ten zakłada nawrót odległej choroby praktycznie u wszystkich pacjentów z grupy ozymertynibu do 6 – 7 roku od zabiegu resekcji guza (DFS równy 0% nie jest potwierdzony w żadnych dostępnych źródłach danych dotyczących pacjentów po radykalnej resekcji guza; por. rozdział 3.5.1.1.1.). Oczekuje się, że ryzyko nawrotów będzie maleć z czasem, podczas gdy w przypadku modelu Gompertz obserwowany jest wzrost tego ryzyka. Odrzucone modele przeżycia stanowią dodatkowo jedne z najgorszych dopasowań do danych DFS i OS z badania ADAURA (por. rozdział 3.5.1.4.).

#### 3.5.1.1.4. TP3: „DF” → „DEATH”

W momencie odcięcia danych ADAURA (styczeń 2020) wśród pacjentów bez nawrotów choroby (pacjentów, którzy pozostali w stanie „DF”) odnotowano bardzo niewiele zgonów (0 w ramieniu ozymertynibu i 2 w ramieniu placebo). Dane te są niewystarczające do modelowania w celu oszacowania przejścia ze stanu „DF” do stanu „Death”. Przejście to zostało zatem modelowane przy użyciu ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [134].

**Tabela 10. Roczne ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski [134].**

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00391	0,00366	51	0,00701	0,00264
1	0,00027	0,00021	52	0,00768	0,00288
2	0,00018	0,00014	53	0,00840	0,00317
3	0,00012	0,00010	54	0,00921	0,00350
4	0,00010	0,00008	55	0,01013	0,00389
5	0,00009	0,00008	56	0,01117	0,00434
6	0,00009	0,00008	57	0,01231	0,00485
7	0,00009	0,00009	58	0,01353	0,00543
8	0,00009	0,00009	59	0,01480	0,00606
9	0,00009	0,00009	60	0,01613	0,00672
10	0,00009	0,00009	61	0,01754	0,00739
11	0,00010	0,00009	62	0,01907	0,00808
12	0,00011	0,00009	63	0,02075	0,00880
13	0,00013	0,00011	64	0,02255	0,00958
14	0,00018	0,00013	65	0,02441	0,01044
15	0,00025	0,00015	66	0,02625	0,01137
16	0,00035	0,00018	67	0,02804	0,01239
17	0,00047	0,00021	68	0,02978	0,01349
18	0,00060	0,00023	69	0,03155	0,01469

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



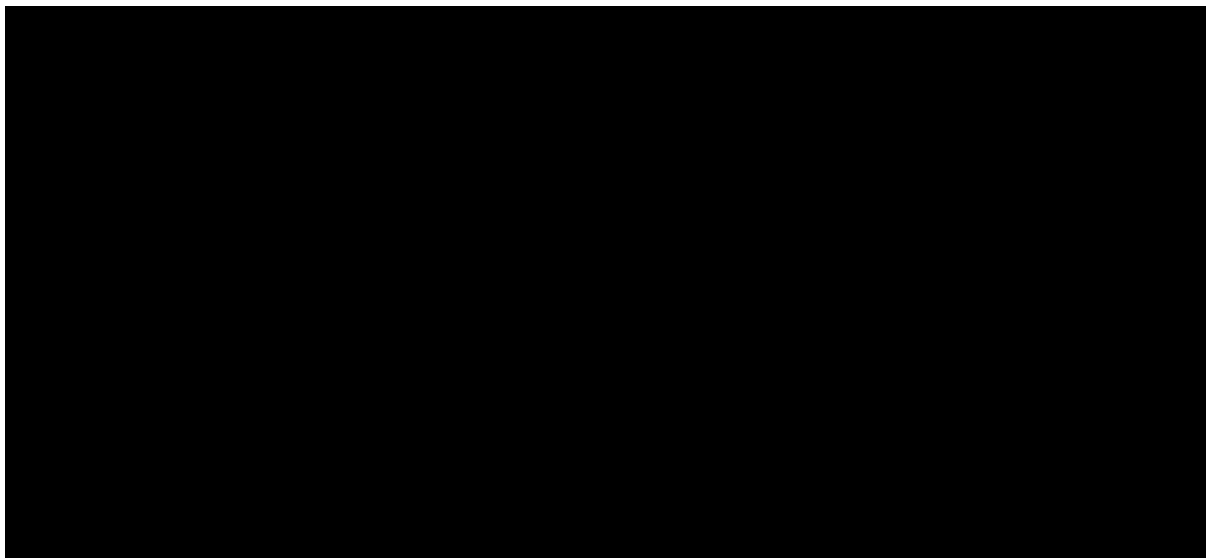
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
19	0,00070	0,00024	70	0,03342	0,01603
20	0,00077	0,00023	71	0,03548	0,01752
21	0,00082	0,00023	72	0,03778	0,01921
22	0,00086	0,00023	73	0,04029	0,02105
23	0,00090	0,00023	74	0,04313	0,02312
24	0,00095	0,00024	75	0,04629	0,02537
25	0,00100	0,00025	76	0,04980	0,02776
26	0,00104	0,00025	77	0,05371	0,03037
27	0,00109	0,00026	78	0,05813	0,03338
28	0,00115	0,00028	79	0,06331	0,03710
29	0,00123	0,00030	80	0,06946	0,04186
30	0,00132	0,00032	81	0,07674	0,04794
31	0,00142	0,00035	82	0,08541	0,05564
32	0,00152	0,00038	83	0,09506	0,06463
33	0,00161	0,00041	84	0,10515	0,07441
34	0,00170	0,00045	85	0,11528	0,08453
35	0,00179	0,00050	86	0,12517	0,09471
36	0,00189	0,00055	87	0,13501	0,10497
37	0,00201	0,00060	88	0,14521	0,11563
38	0,00214	0,00066	89	0,15624	0,12711
39	0,00229	0,00073	90	0,16838	0,13962
40	0,00247	0,00080	91	0,18217	0,15386
41	0,00268	0,00089	92	0,19681	0,16907
42	0,00293	0,00100	93	0,21230	0,18528
43	0,00321	0,00113	94	0,22864	0,20247
44	0,00353	0,00127	95	0,24582	0,22065
45	0,00389	0,00144	96	0,26384	0,23979
46	0,00430	0,00161	97	0,28267	0,25988
47	0,00475	0,00180	98	0,30229	0,28088
48	0,00526	0,00200	99	0,32267	0,30276
49	0,00581	0,00220	100	0,34377	0,32546
50	0,00639	0,00241	-	-	-

### 3.5.1.1.5. ZANIKANIE EFEKTU OZYMERTYNIBU W DŁUGOTEMINOWYM HORYZONCIE CZASOWYM

Przy braku dojrzałości danych przeżycia z badań klinicznych, w modelach ekonomicznych zwykle stosuje się ograniczenie lub zniwelowanie efektu klinicznego danego leczenia po jego zakończeniu (tzw. „*treatment waning*”). Ze względu na ograniczoną ilość danych z obserwacji dostępnych w momencie odciążenia danych trudno jest ocenić, czy efekt terapeutyczny ozymertynibu utrzyma się po zaprzestaniu tego leczenia, zwłaszcza że około 61% pacjentów z ozymertynibem było w trakcie leczenia w momencie analizy danych (styczeń 2020). Zazwyczaj aspekt ten jest wdrażany w celu zbliżenia krzywych przeżycia



z porównywanych ramion badania w sytuacji, gdy ryzyko ramienia kontrolnego jest wyższe. Jednakże, ze względu na charakter przejścia z „DF” do „LRR” i „DF” do „DM1”, grupa ozymertynibu cechuje się rosnącym ryzykiem zdarzeń, a grupa placebo wykazuje nieznacznie malejące ryzyko w czasie, szczególnie dla TP2 (rysunek poniżej). Z tego powodu w ramach niniejszej analizy zanikanie efektu leczenia miałyby odwrotny skutek (aspekt ten będzie bardziej rozdzielał krzywe, zamiast je ze sobą zbliżać).



Co więcej, rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy pacjentów, u których po pewnym czasie nie jest oczekiwany istotny wzrost liczby nawrotów choroby. Sytuacja, w której ryzyko zdarzeń w grupie kontrolnej byłoby większe wskazywałaby na efekt odbicia w grupie ozymertynibu po zakończeniu jego stosowania – nie są dostępne żadne dowody potwierdzające takie zjawisko po zakończeniu leczenia ozymertynibem.

Na podstawie ww. aspektów w analizie podstawowej pominięto efekt stopniowego zanikania dodatkowego efektu klinicznego ozymertynibu. W analizie wrażliwości testowano jego obecność od 3. roku (początek zanikania efektu ozymertynibu) przez 2 – 3 lata (zrównanie efektów z placebo).

#### **3.5.1.2. PRZEJŚCIA ZE STANU „LRR” (TP4, TP5)**

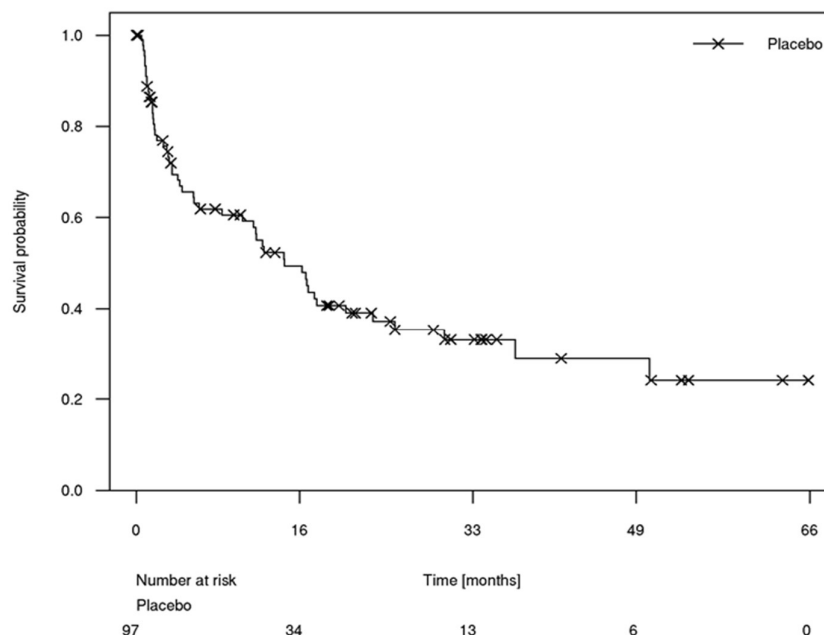
Ze względu na ograniczone dane po nawrocie lokalnym/regionalnym z badania ADAURA, prawdopodobieństwa przejść od nawrotu lokalnego/regionalnego („LRR”) do leczenia I linii nawrotów odległych („DM1”) w obydwu porównywanych grupach zostały określone przy użyciu danych z rejestru

amerykańskiego *CancerLinQ*. Jest to baza danych z praktyki klinicznej, gromadząca dane z elektronicznej dokumentacji medycznej od 1,4 miliona pacjentów z rakiem w USA.

Przeprowadzono retrospektywną analizę danych z *CancerLinQ* i wykorzystano dane od 1 stycznia 2014 roku do 31 grudnia 2018 roku. Z bazy wyodrębniono pacjentów o charakterystykach zbliżonych do pacjentów z badania ADAURA (NDRP w stadium IB-III, z mutacją EGFR, po radykalnej resekcji guza), u których wystąpił nawrót lokalny/regionalny (n=97). Dla każdego pacjenta określano czas do wystąpienia przerzutów odległych, definiowany jako czas do wystąpienia przerzutów w momencie rozpoznania wznowy lub daty pierwszego leczenia systemowego w przypadku braku informacji na temat diagnozy przerzutów. W analizie przyjęto, że prawdopodobieństwo przejścia z „LRR” do „DM1” jest takie samo w grupie ozymertynibu i obserwacji.

### 3.5.1.2.1. TP4: „LRR” → „DM1”

Krzywa Kaplan-Meier dla przeżycia wolnego od nawrotu odległego choroby wśród pacjentów z lokalnym/regionalnym nawrotem została przedstawiona poniżej.

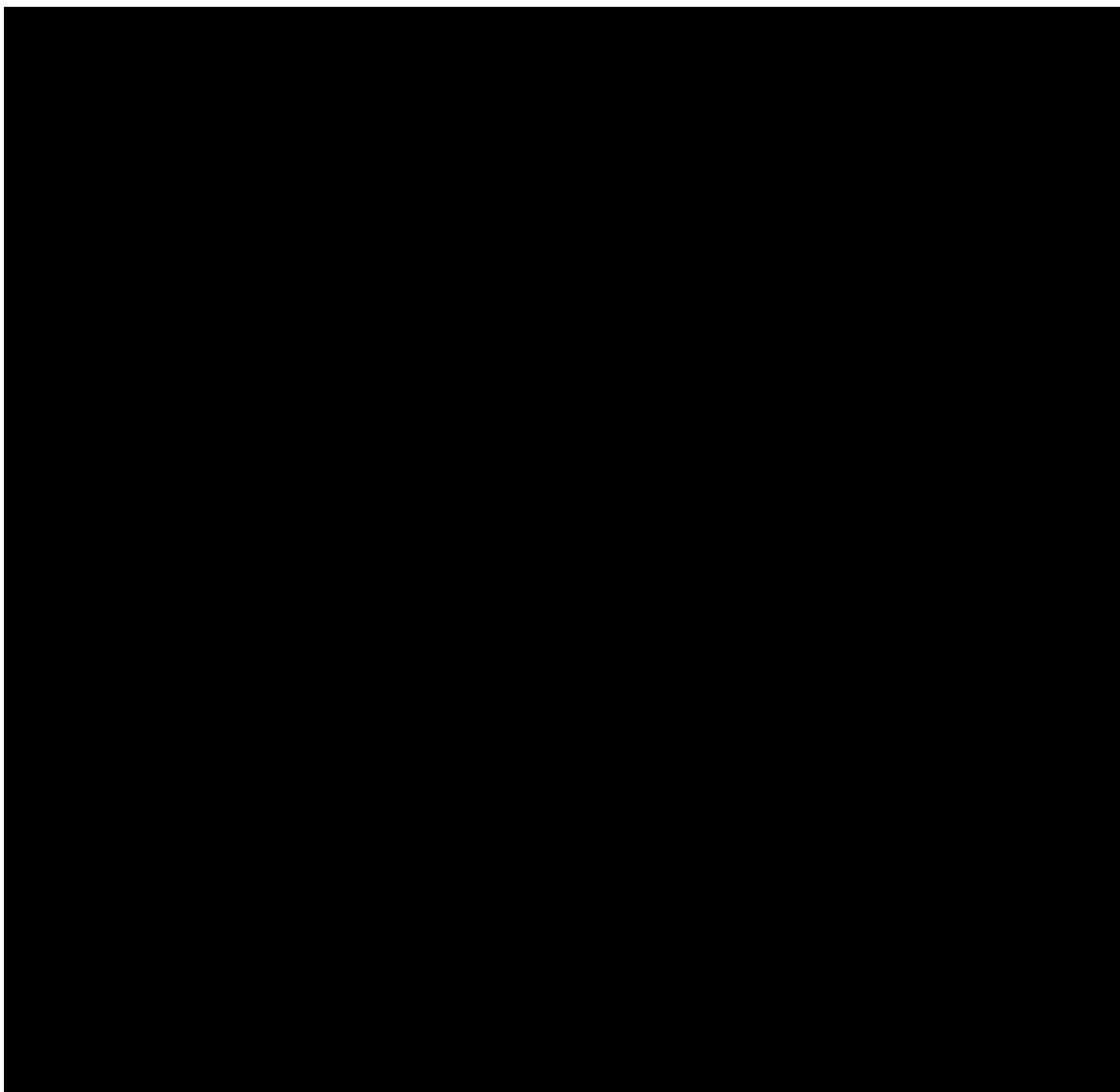


Rysunek 15. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „LRR” → „DM1”.

Poniżej przedstawiono dopasowania parametrycznych modeli dla przejścia od „LRR” do „DM1” (TP4).

**Tabela 11. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „LRR” → „DM1”.**

	AIC	BIC
<b>Uogólniony gamma</b>	422.30	430.03
<b>Log-normalny</b>	<b>427.52</b>	<b>432.67</b>
<b>Log-logistyczny</b>	431.48	436.63
<b>Gompertz</b>	432.72	437.87
<b>Weibull</b>	436.34	441.49
<b>Wykładniczy</b>	447.83	450.40



Na podstawie wizualnej oceny dopasowania i wiarygodności klinicznej model wykładniczy i Weibull zostały wykluczone ze względu na ich pesymistyczne prognozy przeżycia długoterminowego (zapewniające słabe dopasowanie do ogona krzywej Kaplan-Meier). Model Gompertz został wykluczony,

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



ponieważ prognozował mało wiarygodne długoterminowe przeżycie związane z brakiem zdarzeń; model uogólniony gamma został wykluczony z powodu słabego dopasowania do ogona krzywej Kaplan-Meier. Tym samym uznano, że modele log-normalny i log-logistyczny cechują się najwyższą wiarygodnością kliniczną, niemniej jednak model log-normalny wiąże się z lepszym dopasowaniem statystycznym (niższym AIC i BIC) i z tego powodu został uwzględniony w analizie podstawowej. Pozostałe modele testowano w analizie wrażliwości.

#### **3.5.1.2.2. TP5: „LRR” → „DEATH”**

W zestawie danych z bazy *CancerLinQ* zarejestrowano tylko dwa zdarzenia zgonu. Przy tak niskiej liczbie zdarzeń nie było możliwe dopasowanie modeli parametrycznych. Tym samym przejście „LRR” → „Death” było modelowane na podstawie ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [134].

Na uwagę zasługuje fakt, że pomimo tego założenia pacjenci w stanie „LRR” cechowali się gorszym rokowaniem niż chorzy w stanie „DF” (u których również uwzględniono ryzyko zgonu na podstawie analogicznego ryzyka dla osób z populacji generalnej; por. rozdział 3.5.1.1.4.) ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów odległych i większe ryzyko zgonu związane z tymi zdarzeniami.

W analizie testowano założenie dotyczące bazowego ryzyka zgonu, przyjmując 2-krotnie wyższe ryzyko zgonu niż wśród osób z populacji generalnej Polski.

#### **3.5.1.3. PRZEJŚCIA ZE STANU „DM1” I STANU „DM2” (TP6 – TP8)**

Dla obu grup pacjentów (leczenie uzupełniające ozymertynibem vs obserwacja) przejścia z „DM1” i „DM2” obliczono na podstawie zakładanego leczenia I i II linii zaawansowanego (metastatycznego) NDRP z mutacją EGFR. Podstawowym źródłem danych wykorzystanym do modelowania przeżycia pacjentów z metastatycznym NDRP i mutacją EGFR było badanie FLAURA.

Badanie FLAURA to randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w porównaniu z gefitynibem lub erlotynibem jako leczenia I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (stadium IIIIB lub IV) i mutacją w genie EGFR, który nie kwalifikował się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii [116]. W badaniu FLAURA raportowano PFS, czas do dyskontynuacji leczenia (lub zgonu) i OS. Tym samym, zestaw danych wejściowych wymagany przy ekstrapolacji każdego oddzielnego prawdopodobieństwa przejścia nie mógł być wyprowadzony bezpośrednio z podstawowych danych badania. Z tego powodu przy estymacji prawdopodobieństw przejść z analizowanych stanów wykorzystano założenia analizy konkurencyjnych zdarzeń (analogicznie jak dla stanu „DF”) [167]. Ponadto, zamiast PFS opartego na

standardowych definicjach progresji radiologicznej choroby w modelu uwzględniono TTD ze względu na dojrzałość danych z badania FLAURA (DCO2; Czerwiec 2019), a także w celu zachowania spójności danych klinicznych z oceną kosztów leczenia stanie „DM1” (analogicznie jak przy ocenie kosztów leczenia uzupełniającego w stanie „DF”).

### **3.5.1.3.1. EFEKTY LECZENIA NAWROTÓW ODLEGŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOSOWANYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH**

Badanie FLAURA uwzględniało dwie interwencje w I linii leczenia: ozymertynib lub EGFR-TKI starszej generacji (gefitynib lub erlotynib; w opracowaniu przyjęto założenie, że afatynib cechuje się taką samą skutecznością kliniczną jak ramię komparatora badania FALURA, por. rozdział 2.4.).

Jak opisano w rozdziale 2.3.2. w ramach I linii leczenia zaawansowanego NDRP (stan „DM1”) uwzględniono: chemioterapię, ozymertynib oraz EGFR-TKI starszej generacji (afatynib, erlotynib i gefitynib, z pominięciem dakomitynibu, którego zakres wykorzystania w Polsce nie jest obecnie znany i którego uwzględnienie zwiększałoby niepewność związaną z wynikami modelu – np. w zakresie jego skuteczności względem ozymertynibu czy faworyzowałoby leczenie uzupełniające ozymertynibem poprzez uwzględnienie drogiego leku bez informacji na temat jego kosztu w praktyce klinicznej).

Ponieważ w grupie kontrolnej badania FLAURA stosowano EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib/gefitynib), skuteczność chemioterapii w modelu może być przeszacowana w przypadku założenia takiej samej skuteczności chemioterapii (stosowanej w grupie badanej po nawrocie odległym) i EGFR-TKI starszej generacji i tym samym faworyzować wnioskowaną technologię.

W badaniu IPASS [171] porównano gefitynib z karboplatiną/paklitakselem u pacjentów rasy azjatyckiej z zaawansowanym NDRP i mutacją EGFR. Badanie to wykazało, że pomimo braku różnicy w OS między grupami, stosowanie gefitynibu wiązało się z dłuższym PFS. Meta-analiza sieciowa przeprowadzona przez Hollemana i wsp. na podstawie tego badania i innych badań dla EGFR-TKI określiła HR dla PFS na poziomie 0,43 dla porównania chemoterapia vs gefitynib [172]. Wartość ta została uwzględniona w analizie podstawowej w celu korekty prawdopodobieństw przejścia między „DM1” a „DM2” wśród pacjentów stosujących chemioterapię.

Badanie IPASS [171] oraz meta-analiza sieciowa [172] wykazały, że pomimo różnicy w PFS między gefitynibem a chemioterapią nie odnotowano przedłużenia OS. W przypadku uwzględnienia korekty przejścia z „DM1” do „DM2” (TP6), OS będzie różny między chemioterapią i gefitynibem w przypadku takiego samego prawdopodobieństwa pozostania w stanie „DM2” (TP8). W celu zachowania takiego samego OS dla porównywanych technologii wymagana jest druga korekta dla przejścia z „DM2” do „Death” (TP8). W modelu udostępniono korektę (HR=2,0) mającą na celu zachowanie podstawowych

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



wniosków z badania IPASS [171] oraz meta-analizy sieciowej [172]. Niemniej jednak, w analizie podstawowej odstąpiono od uwzględnienia tej korekty, ponieważ wnioski z ww. źródeł dotyczące OS mogły wynikać z projektu uwzględnionych badań klinicznych (badania projektowane przy uwzględnieniu PFS) oraz potencjalnych różnic w skuteczności klinicznej leków stosowanych po progresji.

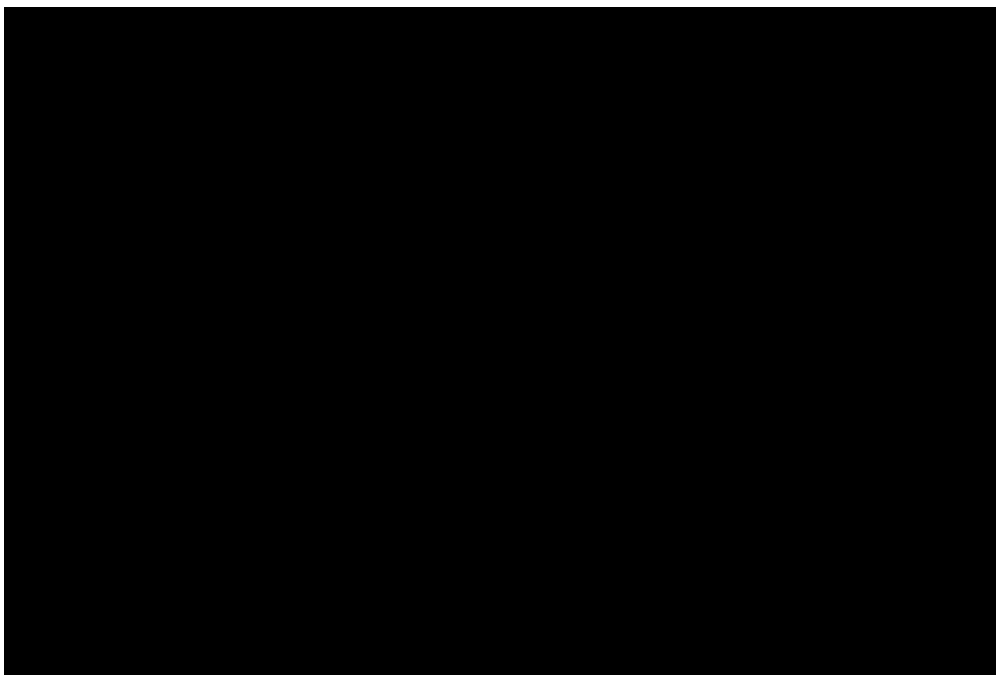
Tym samym, w ramach analizy podstawowej uwzględniono niższą skuteczność kliniczną chemioterapii zarówno pod względem PFS (uwzględnionego w opracowaniu jako przybliżenie definicji TTD z badania FLAURA, tj. przyjęto, że wpływ chemioterapii na TTD jest taki sam jak na PFS [172]) oraz pod względem OS.

Ponieważ chemioterapia była głównym schematem leczenia nawrotów odległych w grupie pacjentów poddawanych leczeniu uzupełniającemu ozymertynibem (w grupie obserwacji – ozymertynib lub EGFR-TKI starszej generacji; por. rozdział 2.3.2.), przedstawione powyżej założenie odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

#### **3.5.1.3.2. TP6: „DM1” → „DM2”**

W przypadku przejścia z „DM1” do „DM2”, wykorzystano dane TTD (z odcięciem zgonów) z badania FLAURA. W badaniu FLAURA dane PFS były gromadzone tylko do DCO1 (czerwiec 2017); dane TTD i OS były zbierane do DCO2 (czerwiec 2019), kiedy osiągnięto dojrzałość OS w 60%.

Krzywe Kaplan-Meier dla TTD z badania FLAURA zostały przedstawione poniżej.



---

Poniżej przedstawiono dopasowania parametrycznych modeli dla przejścia od „DM1” do „DM2” (TP6).

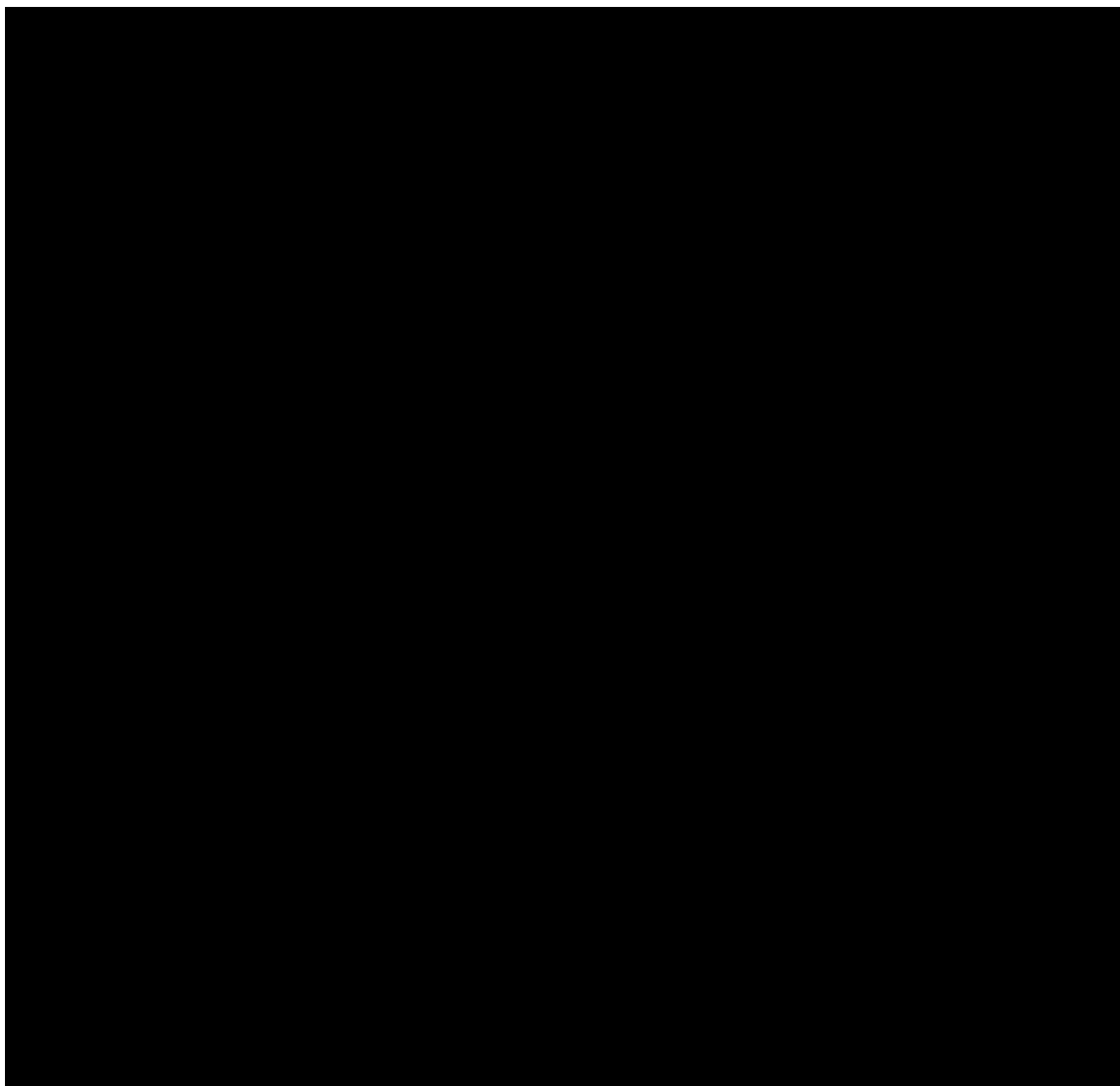
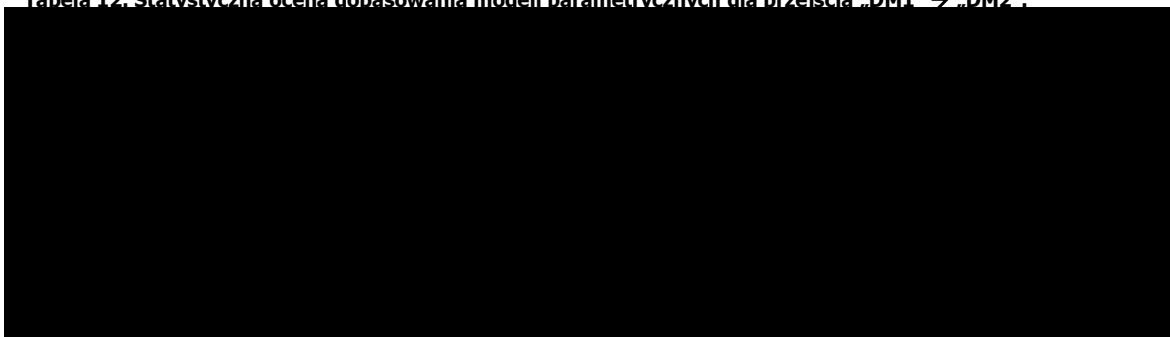


Tabela 12. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DM1” → „DM2”.



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

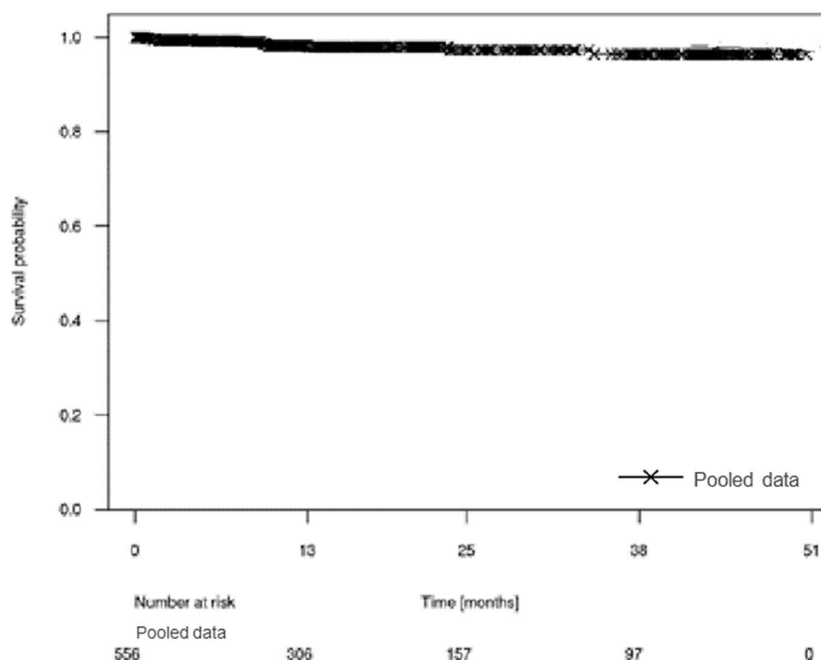


Uznano, że modele parametryczne log-logistyczny i log-normalny przeszacowują ogon ramienia EGFR-TKI starszej generacji z badania FLAURA, a zatem uznano je za klinicznie niewiarygodne. Spośród czterech pozostałych modeli, prognozujących bardzo podobny kształt krzywych i podobne wartości oszacowań, w analizie podstawowej wybrano rozkład Weibull, ze względu na najlepsze dopasowanie statystyczne.

### 3.5.1.3.3. TP7: „DM1” → „DEATH”

W przypadku przejścia z „DM1” do „Death” (zgon wśród pacjentów ze stanu „DM1”) w modelu wykorzystano dane z badania FLAURA z obu grup leczenia. Wykorzystano analizę czasu do zgonu z odcięciem (cenzorowaniem) dyskontynuacji leczenia. Analiza ta została przeprowadzona mając na uwadze niewielką liczbę zgonów obserwowanych w obydwu ramionach badania FLAURA (n=11). Analiza z podziałem na grupy pacjentów (ozymertynib vs EGFR-TKI starszej generacji) nie wykazała istotnych różnic, a zwiększałaby niepewność oszacowań.

Dane Kaplan-Meier przedstawiono poniżej.



Rysunek 19. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „DM1” → „Death”.

Poniżej przedstawiono dopasowania parametrycznych modeli dla przejścia od „DM1” do „Death” (TP7). Modelu uogólnionego gamma nie udało się dopasować.



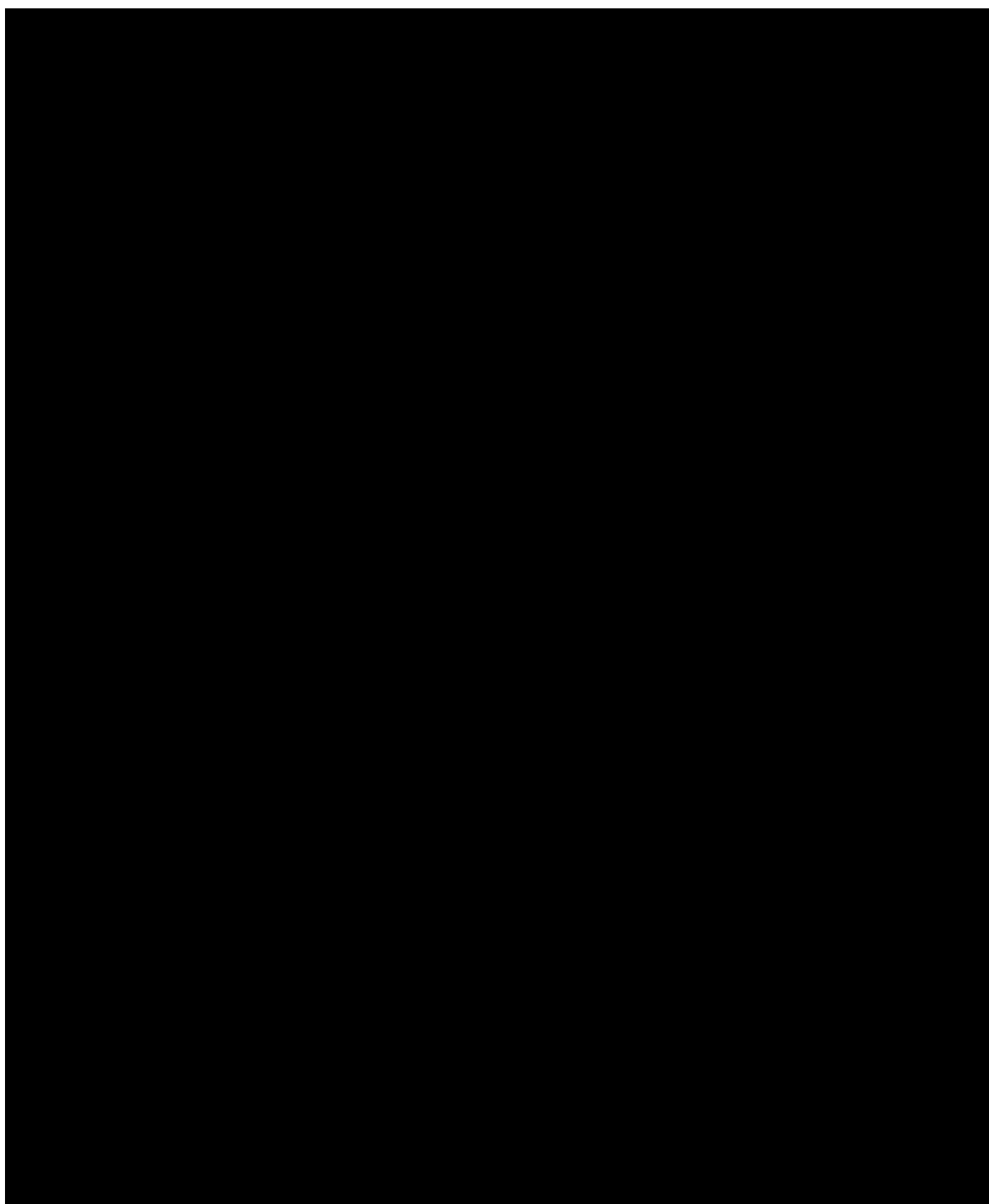


Tabela 13. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DM1” → „Death”.

	AIC	BIC
<b>Wykładniczy</b>	<b>174,97</b>	<b>179,29</b>
<b>Weibull</b>	175,94	184,58
<b>Log-logistyczny</b>	175,91	184,55

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



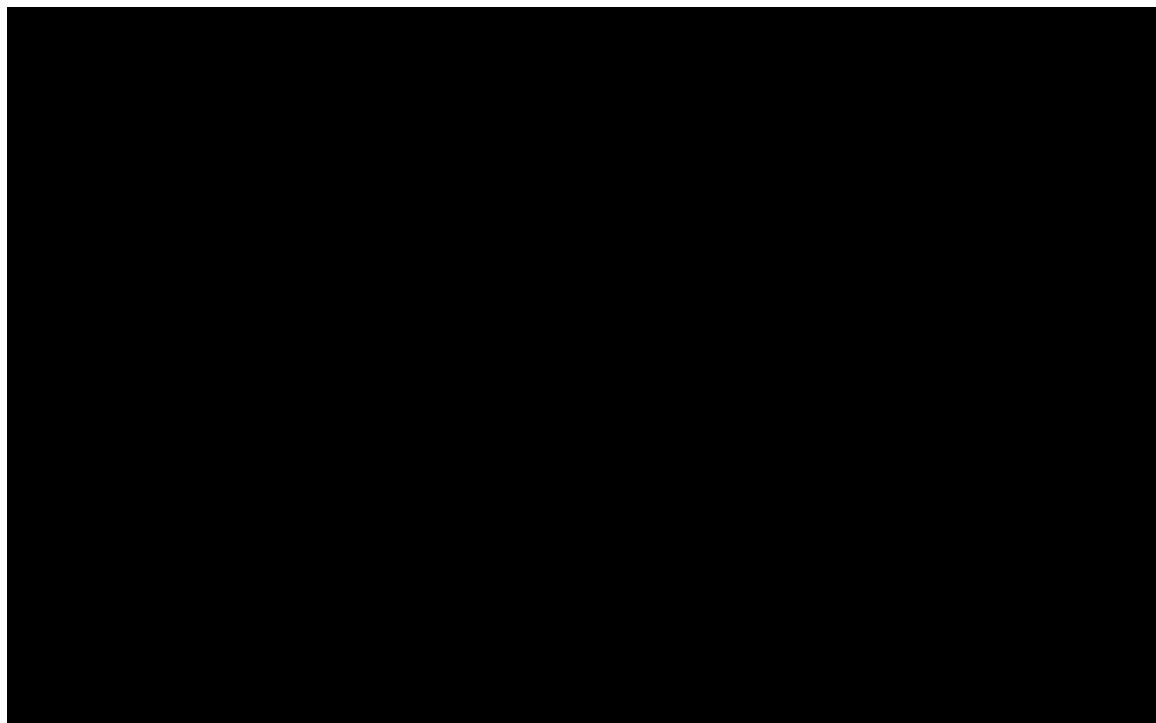
	AIC	BIC
<b>Gompertz</b>	175,40	184,05
<b>Log-normalny</b>	175,38	184,03
<b>Uogólniony gamma</b>	176,92	189,88

Pomimo tego, że modele były zadowalająco dopasowane wizualnie do danych Kaplan-Meier, prognozowane ryzyko zgonu nie jest wiarygodne. W długoterminowej perspektywie czasowej wszystkie modele prognozują dłuższe przeżycie pacjentów z zaawansowanym NDRP niż osób z populacji generalnej Polski. Model wykładniczy cechował się najbardziej wiarygodną ekstrapolacją najlepszym dopasowaniem statystycznym. Tym samym, w analizie wykorzystano prognozy modelu wykładniczego, ale tylko do momentu, w którym będą one związane z wyższym ryzykiem zgonu niż osób z populacji generalnej Polski. Innymi słowy w modelowaniu uwzględniono ryzyko zgonu pacjentów ze stanu „DM1” na poziomie najwyższego wskaźnika zgonów biorąc pod uwagę prognozy modelu wykładniczego oraz ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski [134]

#### **3.5.1.3.4. TP8: „DM2” → „DEATH”**

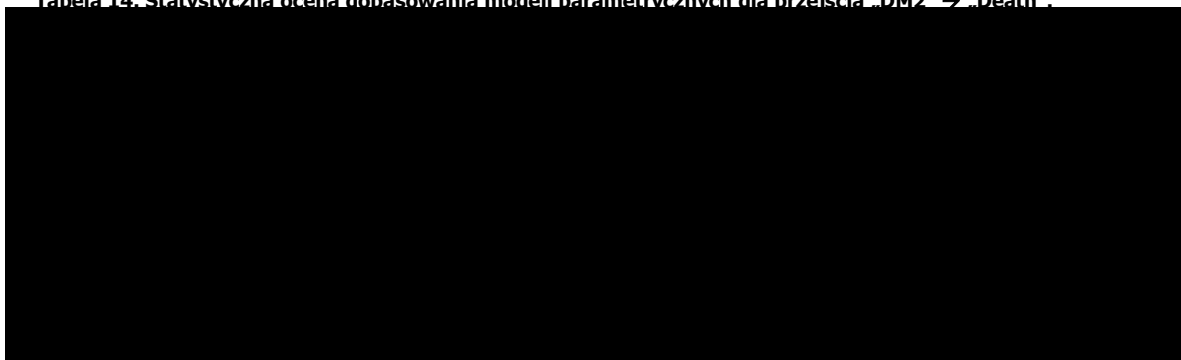
W modelu przejście ze stanu „DM2” do zgonu oceniono na podstawie danych z badania FLAURA dotyczących czasu od dyskontynuacji leczenia do zgonu. Należy zauważyć, że grupie ozymertynibu po zakończeniu leczenia I linii ozymertynibem stosowano głównie chemioterapię, podczas gdy w ramieniu komparatora badania FLAURA uwzględniono ozymertynib w II linii leczenia wśród chorych z mutacją T790M [116].

Krzywe Kaplan-Meier dla przejścia „DM2” → „Death” z badania FLAURA zostały przedstawione poniżej.

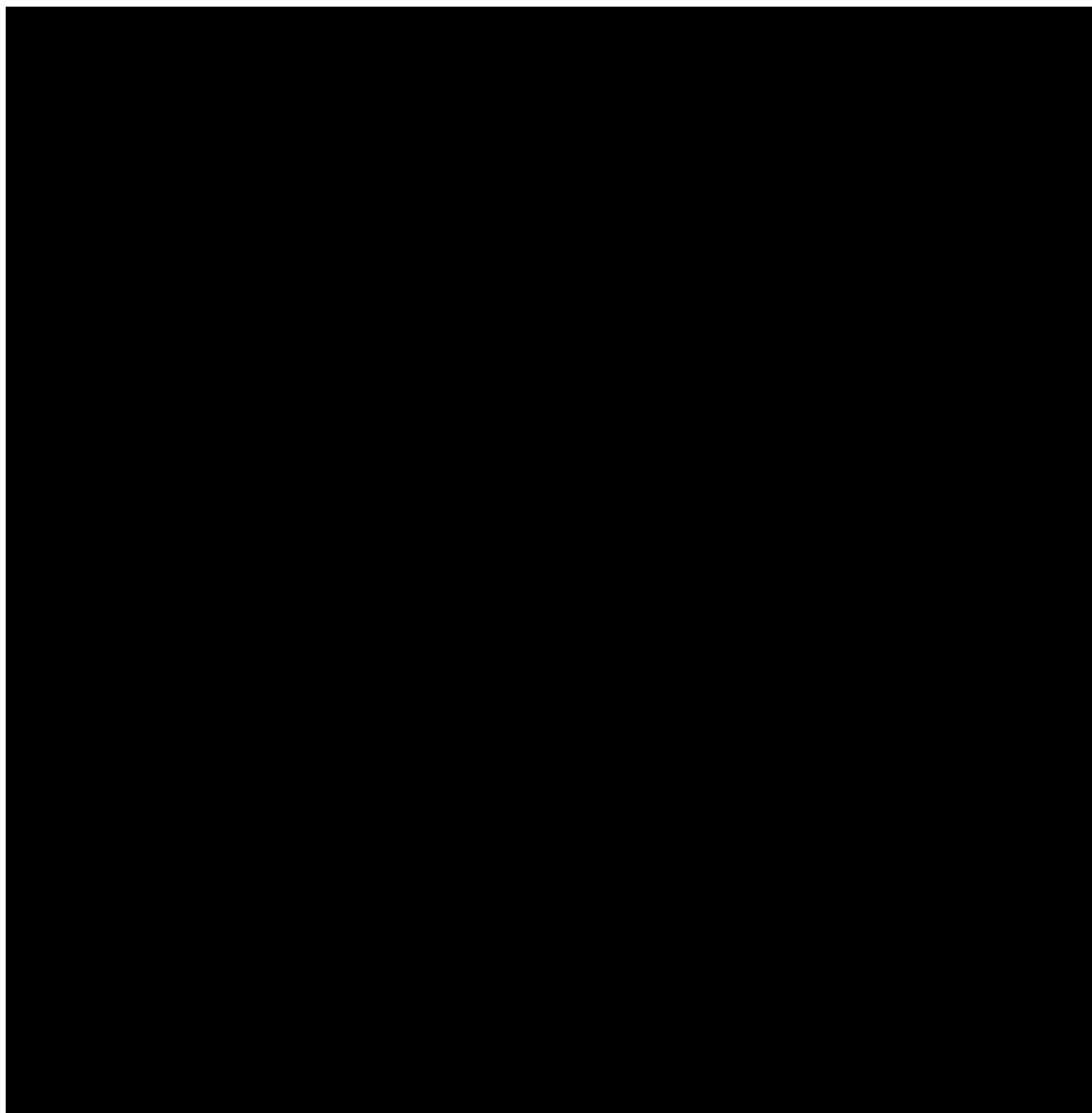


Poniżej przedstawiono dopasowania parametrycznych modeli dla przejścia od „DM2” do „Death” (TP8).

**Tabela 14. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DM2” → „Death”.**



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Ponieważ dane z badania FLAURA dla czasu od dyskontynuacji leczenia I linii do zgonu cechowały się wysoką dojrzałością, wszystkie modele parametryczne prognozowały zbliżone przeżycie w stanie „DM2”. Model Gompertz prognozował obecność długich końcowych okresów ze stałym odsetkiem żyjących pacjentów, a modele log-logistyczny i log-normalny zapewniły słabe dopasowanie danych ozymertynibu z badania FLAURA w końcowym okresie jego obserwacji. W analizie podstawowej uwzględniono model Weibull, cechujący się najlepszym dopasowaniem statystycznym.

### 3.5.1.4. PORÓWNANIE PROGNOZ MODELU Z DANYMI DFS I OS BADANIA ADAURA

Mając na uwadze charakter modelu uwzględnionego w opracowaniu, analizującego poszczególne przejścia między stanami a nie skumulowane współczynniki DFS i OS, analizę podstawową sparametryzowano przy uwzględnieniu modeli parametrycznych przeżycia z najlepszym dopasowaniem statystycznym i najwyższą wiarygodnością. Wybór modeli parametrycznych dla przejść ze stanu „DF” potwierdzono przy uwzględnieniu oceny zgodności dopasowania prognoz całego modelu z danymi PFS i OS z badania ADAURA. W ramach tego porównania zbadano każdą możliwą kombinację modeli dla przejść TP1 i TP2, przy uwzględnieniu najlepiej dopasowanych modeli dla pozostałych przejść między stanami w modelu; dla każdej kombinacji obliczono średnią wartość błędu kwadratowego (MSE).

**Tabela 15. Porównanie wyników modelu dla odmiennych parametrycznych modeli przejść TP1 i TP2 z danymi DFS i OS z badania ADAURA.**

Nr	Model TP1	Model TP2	MSE DFS	MSE OS	MSE łącznie
1	Uogólniony gamma	Uogólniony gamma	0,047928	0,288935	0,336862
2	Log-normalny	Uogólniony gamma	0,054964	0,288829	0,343793
3	Wykładniczy	Uogólniony gamma	0,049886	0,294461	0,344347
3	Wykładniczy	Uogólniony gamma	0,049886	0,294461	0,344347
4	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	0,063546	0,289551	0,353097
5	Gompertz	Uogólniony gamma	0,061678	0,291792	0,35347
6	Weibull	Uogólniony gamma	0,065665	0,289078	0,354743
7	Uogólniony gamma	Log-normalny	0,071649	0,295622	0,36727
8	Wykładniczy	Log-normalny	0,073898	0,301647	0,375545
9	Uogólniony gamma	Gompertz	0,062162	0,317695	0,379858
10	Log-normalny	Log-normalny	0,08743	0,295446	0,382876
11	Uogólniony gamma	Wykładniczy	0,080278	0,308421	0,388699
12	Uogólniony gamma	Weibull	0,086796	0,302793	0,389589
13	Log-normalny	Gompertz	0,073196	0,317432	0,390628
14	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	0,086795	0,307629	0,394423
15	Gompertz	Log-normalny	0,099655	0,298748	0,398403
16	Log-logistyczny	Log-normalny	0,102242	0,296193	0,398435
17	Wykładniczy	Gompertz	0,077789	0,323895	0,401685
18	Weibull	Log-normalny	0,106527	0,295756	0,402283
19	Wykładniczy	Weibull	0,094454	0,309159	0,403613
20	Log-normalny	Wykładniczy	0,09711	0,308086	0,405196
21	Log-logistyczny	Gompertz	0,08839	0,318137	0,406528
22	Wykładniczy	Log-logistyczny	0,093258	0,313979	0,407236
23	Log-normalny	Weibull	0,106746	0,302472	0,409218
24	Weibull	Gompertz	0,092021	0,3176	0,409621
25	Log-normalny	Log-logistyczny	0,105467	0,307393	0,412859
26	Gompertz	Gompertz	0,095998	0,320747	0,416745
27	Log-logistyczny	Wykładniczy	0,110149	0,308777	0,418927
28	Gompertz	Wykładniczy	0,110589	0,311706	0,422295

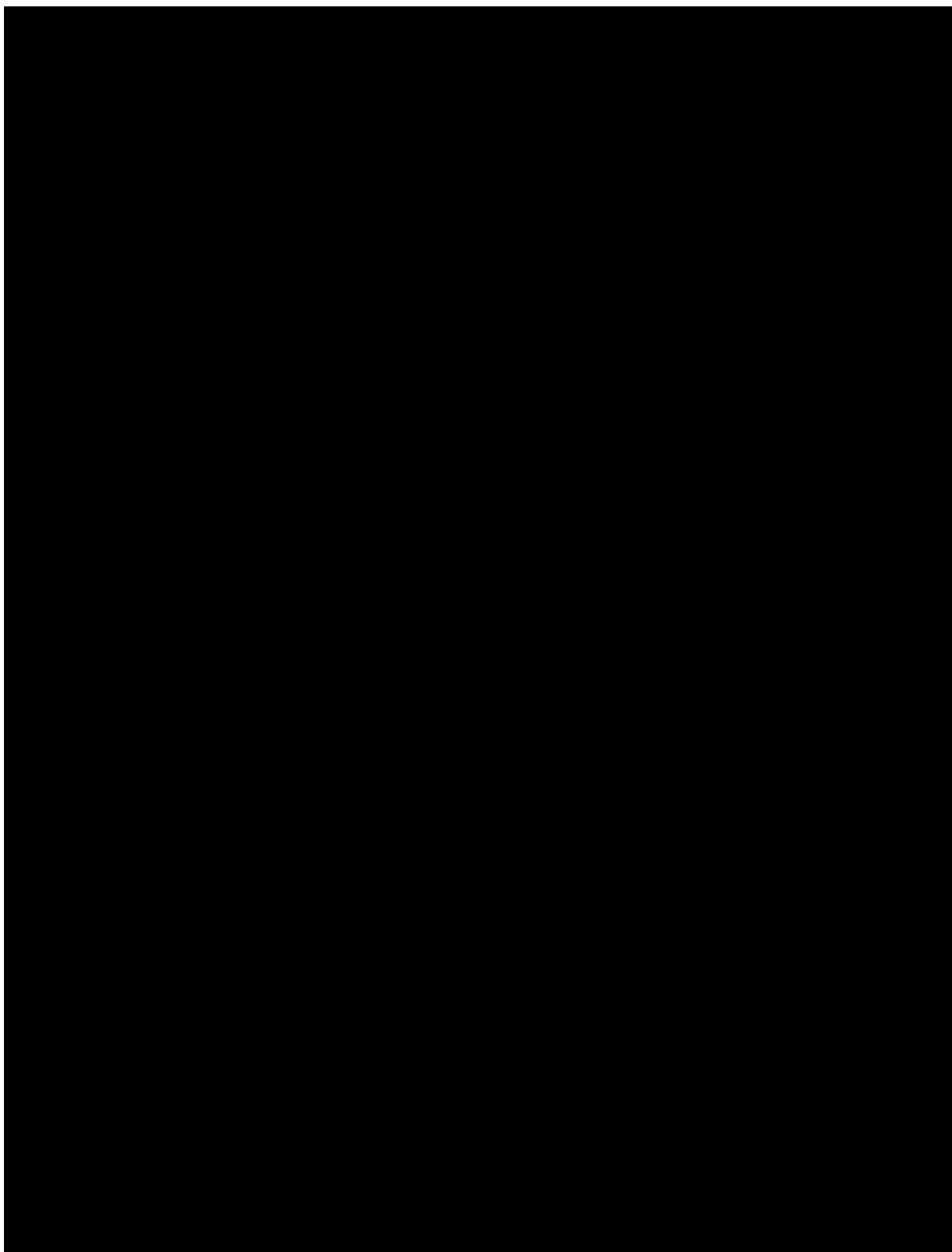
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr	Model TP1	Model TP2	MSE DFS	MSE OS	MSE łącznie
29	Wykładniczy	Wykładniczy	0,107174	0,315348	0,422522
30	Weibull	Wykładniczy	0,114828	0,308292	0,42312
31	Log-logistyczny	Weibull	0,125563	0,303171	0,428734
32	Log-logistyczny	Log-logistyczny	0,1232	0,308146	0,431346
33	Gompertz	Weibull	0,126039	0,305956	0,431995
34	Gompertz	Log-logistyczny	0,122826	0,310889	0,433715
35	Weibull	Weibull	0,131408	0,302708	0,434117
36	Weibull	Log-logistyczny	0,128195	0,3077	0,435894

Model log-normalny dla TP1 i uogólniony gamma dla TP2 zapewniają najlepszą równowagę między poprawnością dopasowania do danych z badania ADAURA (por. powyżej) a oczekiwanymi długoterminowymi prognozami w każdej grupie (por. rozdziały 3.5.1.1.2. i 3.5.1.1.3.). Spośród wszystkich 36 możliwych kombinacji, kombinacja modelu log-normalnego dla TP1 i uogólnionego gamma dla TP2 zajęła 2 miejsce zarówno przy ocenie dopasowania do danych DFS, jak i OS z badania ADAURA.

Podsumowanie informacji na temat DFS i OS określonych na podstawie modelu przedstawiono poniżej.



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Szczegółowe informacje na temat źródeł danych i parametrycznych modeli przedstawiono w arkuszach „Survival” i „Transitions” modelu dołączonego do opracowania.

### 3.5.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Uwzględniono ryzyko zdarzeń niepożądanych stopnia III lub wyższego, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów w ramieniu ozymertynibu badania ADAURA i były istotne z punktu widzenia kosztów lub wyników użyteczności w przypadku stosowania ozymertynibu i placebo. Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ryzyko zdarzeń niepożądanych.

	Ozymertynib (N=337)	Placebo (N=343)
<b>Paronychia / zanokcica</b>	0,9%	0,0%
<b>Zmniejszony apetyt</b>	0,6%	0,0%
<b>Biegunka</b>	1,8%	0,3%
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	1,5%	0,0%
<b>Wydłużenie odstępu QT w EKG</b>	0,9%	0,3%

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/nawrót 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. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Model oryginalny uwzględniał wagi użyteczności określone przede wszystkim na podstawie danych z badań klinicznych ADAURA i FLAURA. Założenia dotyczące wag użyteczności stanów „DM1” i „DM2” odzwierciedlały założenia modelu dla ozymertynybu stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego raka (model oceniany i zaakceptowany m.in. przez AOTMiT [116]). W przypadku stanów „DF” i „LRR” nie odnaleziono wag użyteczności dla pacjentów z analizowanej populacji (pacjentów z NDRP w stadium IB-III i mutacją w genie EGFR po radykalnej resekcji guza). Tym samym, wagi użyteczności określono na podstawie wyników badania klinicznego ADAURA.

Jako alternatywny zestaw danych uwzględniono wyniki badania Andreas 2018 [142], w którym podane są wagi użyteczności wśród szerszej populacji chorych, nie tylko z mutacją EGFR. Dodatkowo prezentowane w badaniu [142] wagi użyteczności dotyczą tylko średnich wag wśród pacjentów cechujących się podobną charakterystyką w danym momencie badania – prawdopodobnie pod koniec okresu obserwacji (np. przed nawrotem, po nawrocie lokalnym, po nawrocie odległym lub z chorobą terminalną), odzwierciedlają więc charakter badania przekrojowego w tym zakresie i nie analizują związku przyczynowego pomiędzy analizowanymi zdarzeniami a wagą użyteczności. Niski wskaźnik responsywności w badaniu [142] (58%) oraz fakt, iż nie podano w nim informacji na temat zestawu taryf EQ-5D jakie wykorzystano w analizach stanowią jego dodatkowe ograniczenia.

O braku zasadności wykorzystania danych z badania Andreas 2018 [142] świadczy fakt, iż waga użyteczności pacjentów z nawrotem lokalnym była niższa niż pacjentów z nawrotem odległym (metastatyczny NDRP) lub chorobą terminalną (średnio 0,62 vs 0,67). Niemniej jednak, zestaw wag użyteczności z badania Andreas 2018 [142] uwzględniono w analizie wrażliwości.

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 – szczegóły przedstawiono w rozdziale 12.1. Do części opisowej przeglądu włączono również źródła o 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 26 zestawów wag użyteczności pacjentów z NDRP opisanych w 29 dokumentach źródłowych. Szczegóły na temat poszczególnych źródeł danych przedstawiono w rozdziale 12.1. niniejszego opracowania. Uznano, że założenia modelu oryginalnego dotyczącego wag użyteczności w najlepszym stopniu odzwierciedlają stany kliniczne tego modelu. Nie odnaleziono źródeł danych dotyczących wag użyteczności lepiej odzwierciedlających jakość życia

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



pacjentów z analizowanej populacji. Niemniej jednak, w analizie wrażliwości badano uwzględnienie wag użyteczności z poszczególnych źródeł danych. Na uwagę zasługuje fakt, że poza danymi z badań ADAURA i FLAURA oraz danymi z badania Andreas 2018 [142] nie odnaleziono źródeł danych dla wag użyteczności wszystkich stanów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie. Tym samym, w analizie wrażliwości testowano zmianę wag użyteczności tylko poszczególnych stanów (np. tylko „DF” i „LRR” lub tylko „DM1” i „DM2”). Dodatkowo testowane źródła danych dotyczyły zazwyczaj stanów klinicznych i populacji chorych o odmiennej charakterystyce niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

W badaniu ADAURA jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 (wersja 2, standard). Ocenę dokonywano w następujących punktach czasowych: przed włączeniem, dzień 1 (przed dawką), po 12 tygodniach, 24 tygodniach i następnie co 24 tygodnie ( $\pm 7$  dni) do zakończenia leczenia (3 lata) lub jego wcześniejszej dyskontynuacji. Dane odnośnie jakości życia zebrane w badaniu ADAURA wykazały, że ponad 75% pacjentów nie doświadczyło klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia podczas leczenia.

W celu określenia wag użyteczności na podstawie danych z badań ADAURA (SF-36) oraz FLAURA (EORTC QLQ-LC13) przeprowadzono mapowanie tych kwestionariuszy do indeksów EQ-5D.

Dane z badania FLAURA zostały wcześniej zmapowane do indeksów EQ-5D-3L na potrzeby analizy dla I linii leczenia [116]. 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]). W modelu wykorzystano 486 pomiarów przed progresją i 241 pomiarów po progresji; wyniki przedstawiono jako średnią arytmetyczną wszystkich pomiarów (nie zaobserwowano istotnego wpływu pomiarów zależnych, tj. dokonywanych u jednego pacjenta, na wysokość wagi użyteczności). Wagi użyteczności wyniosły:  $0,794 \pm 0,0069$  dla stanu „PFS” i  $0,704 \pm 0,0152$  dla stanu „Progresja”.

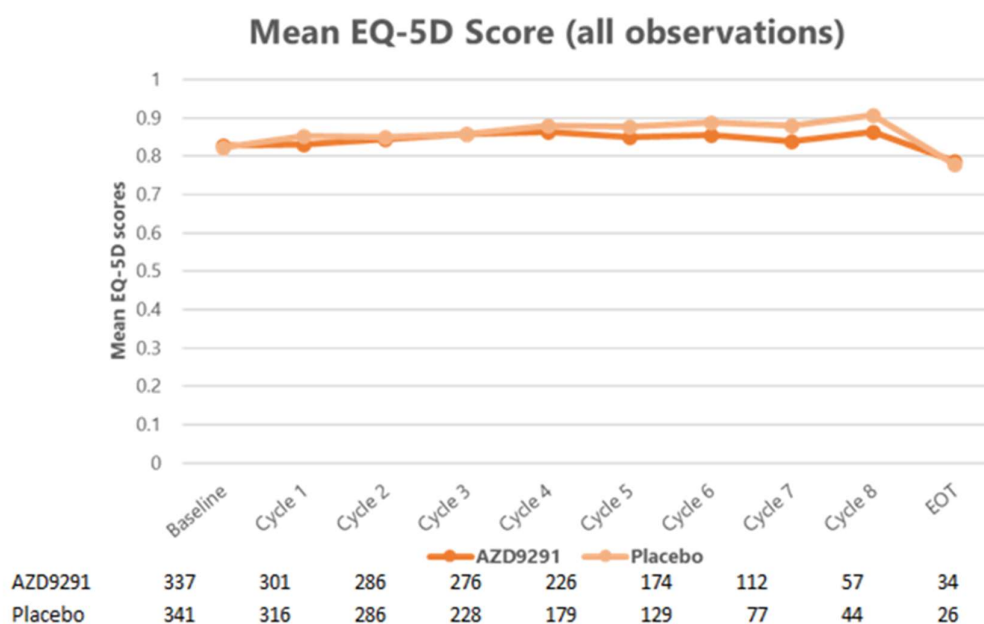
Potwierdzeniem danych z badania FLAURA są wyniki badania Labbe 2017 [84]. Jest to podłużne badanie kohortowe i przedstawia wyniki analizy wysokości wag użyteczności w poszczególnych podgrupach pacjentów z NDRP z Kanady. Przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L wagi użyteczności zostały pogrupowane względem statusu mutacji genetycznej, rodzaju terapii, obecności odpowiedzi na leczenie i stopnia nasilenia objawów.

Waga użyteczności stanu „Progresja” w podgrupie pacjentów z NDRP z mutacją genu EGFR wyniosła 0,70 w pełnej populacji badania (taryfy kanadyjskie). Wartość ta została określona przy uwzględnieniu

wielu pomiarów, w tym kilku pomiarów u jednego pacjenta, co pozwoliło uchwycić długoterminowe pogorszenie jakości życia u pacjentów po progresji choroby. Aspekt ten znosi ograniczenia wagi użyteczności progresji choroby z badania FLAURA (pomiaru jednorazowe zaraz po progresji choroby). Tym samym, wyniki badania Labbe 2017 [84] zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Dane jakości życia z badania ADAURA (SF-36) zostały zmapowane do EQ-5D-3L za pomocą algorytmu opisanego przez Rowen i wsp. 2009 [173]. Wykorzystano w tym celu brytyjskie normy (taryfy) EQ-5D-3L. Obserwacje z brakującymi danymi zostały wykluczone z mapowania. Aspekt ten nie miał jednak istotnego wpływu na wyniki, gdyż wskaźniki *compliance* dla kwestionariusza SF-36 były wysokie (>90%) w badaniu ADAURA do 144. tygodnia.

Określone wagi użyteczności na podstawie badania ADAURA zostały przedstawione poniżej.

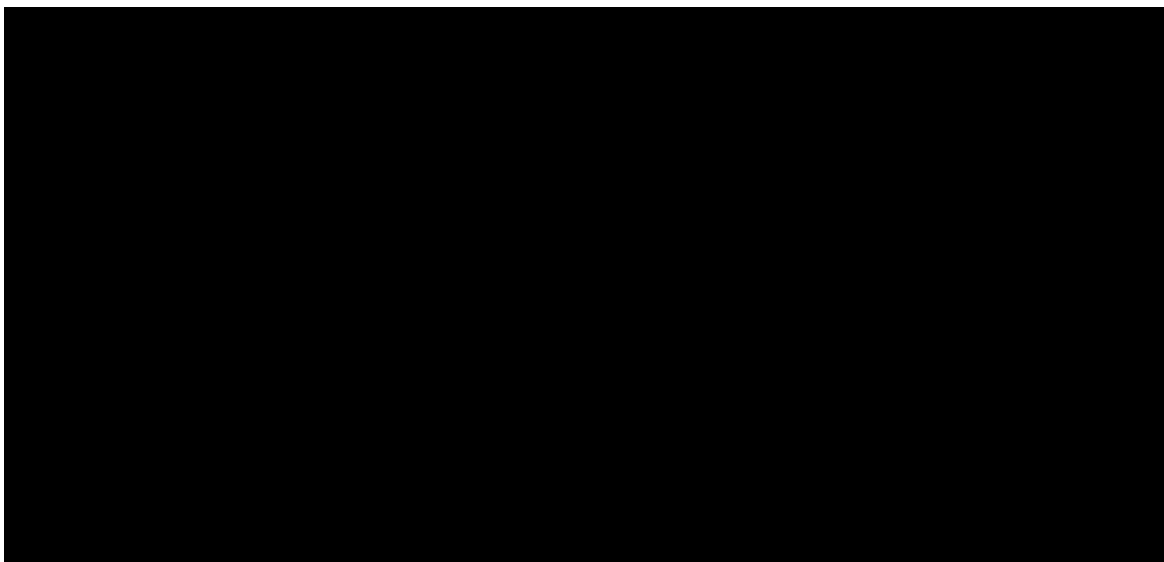


**Rysunek 24. Wagi użyteczności (EQ-5D) w badaniu ADAURA: EOT – pomiar na koniec leczenia.**

**Tabela 17. Wagi użyteczności (EQ-5D) w badaniu ADAURA.**

	Baseline	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	EOT
AZD9291	337	301	286	276	226	174	112	57	34	
Placebo	341	316	286	228	179	129	77	44	26	

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Zaobserwowano, że z biegiem czasu średnia waga użyteczności wzrastała w obu ramionach badania (przy porównywalnej liczbie pacjentów w każdym ramieniu), ze spadkiem obserwowanym tylko przy ostatnim pomiarze, prawdopodobnie wynikającym z niskiej liczby respondentów (111 i 65 w przypadku placebo i ozymertynibu).

Średnia waga użyteczności była również wyższa wśród pacjentów niedoznających zdarzeń niepożądanych (tabela poniżej).

**Tabela 18. Wagi użyteczności (EQ-5D) w grupach pacjentów z lub bez zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+.**

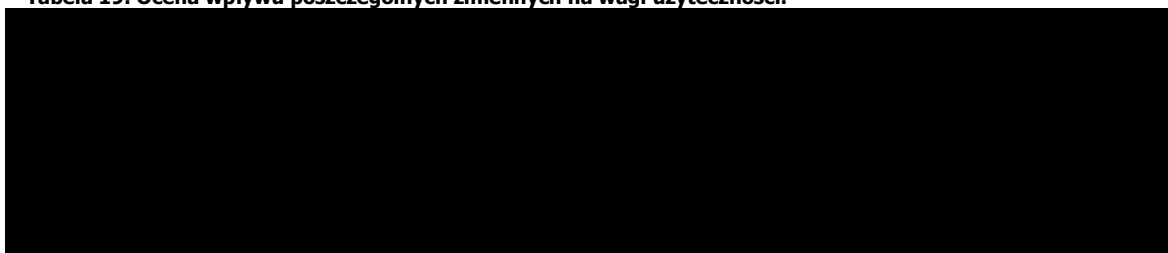
W badaniu ADAURA wzięło udział 682 pacjentów (339 otrzymujących ozymertynib; 343 otrzymujących placebo); 40 pacjentów zgłosiło związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia 3+ (32 w grupie ozymertynibu; 8 w grupie placebo).

W toku dalszych prac oceniono wpływ na wagi użyteczności trzech zmiennych (wysokości wagi użyteczności na początku badania, występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym oraz grupy badania, tj. ozymertynib vs placebo) oraz interakcji między tymi zmiennymi. Wykorzystano liniowe

modele mieszane z efektem losowym na poziomie pacjentów (kilka pomiarów dla danego pacjenta w czasie; różnice w długości obserwacji między pacjentami).

Osobny wpływ poszczególnych zmiennych (bez innych zmiennych lub interakcji z nimi) przedstawiono poniżej.

**Tabela 19. Ocena wpływu poszczególnych zmiennych na wagi użyteczności.**



Selekcji najlepiej dopasowanego modelu z wieloma zmiennymi dokonano na podstawie wartości AIC i BIC w ramach procedury wyboru wstęcznego (rozpoczynając od najbardziej złożonego modelu, stopniowo odrzucając zmienne lub ich interakcje).

Ustalono, że najlepiej dopasowanym modelem jest uwzględniający dwie zmienne (zdarzenia niepożądane i początkowa waga użyteczności) bez interakcji między nimi. Parametry modelu przedstawiono poniżej.

**Tabela 20. Efekty stałe modelu mieszanego najlepiej odzwierciedlającego wagi użyteczności (EQ-5D) z badania ADAURA.**

	Średnia	SD
<b>Wyraz wolny</b>	0,844	0,005
<b>Zdarzenia niepożądane w stopniu 3+</b>	-0,039	0,014
<b>Początkowa waga użyteczności</b>	-0,023	0,004

Uwzględniając średnie wartości wag użyteczności w punkcie początkowym określono średnią wagę użyteczności wśród pacjentów bez zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ (0,825) oraz wśród pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3+ (0,802).

Uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Wagi użyteczności stanów modelu.**



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



W opracowaniu uwzględniono ocenę wpływu poszczególnych zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności w trakcie okresu ich występowania (tabela poniżej).

Tabela 22. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

\*\*\* jak w grupie ozymertynibu (brak zdarzeń w grupie placebo).

Mając na uwadze dożywotni horyzont czasowy analizy, uwzględniono także spadek wag użyteczności stanów podstawowych w miarę starzenia się kohorty. W tym celu uwzględniono zależne od wieku i płci informacje na temat wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [46]. Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski [46].

Grupa wieku	Mężczyźni		Kobiety	
	Średnia	SE	Średnia	SE
18-24 lat	0,975	0,004	0,96	0,006
25-34 lat	0,966	0,004	0,958	0,004
35-44 lat	0,946	0,005	0,942	0,004
45-54 lat	0,916	0,007	0,891	0,01
55-64 lat	0,852	0,01	0,87	0,007
65-74 lat	0,831	0,014	0,802	0,012
75+ lat	0,767	0,019	0,712	0,019

#### 3.5.4. 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.

### **3.5.5. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® (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.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



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

Dane kosztowe zebrano w lipcu 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], [138], [139], [140], [141], [143].

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 lipca 2021 roku [37].



W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednio dane wejściowe modelowania;
- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczne koszty mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednio dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *consumer price index*).

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Wykorzystane w opracowaniu informacje na temat CPI przedstawiono poniżej.

**Tabela 24. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w latach 2015 – 2020.**

	CPI „zdrowie”	CPI , ogółem
<b>2020 (100% - rok poprzedni)</b>	105,10%	102,40%
<b>2019 (100% - rok poprzedni)</b>	103,20%	102,30%
<b>2018 (100% - rok poprzedni)</b>	102,00%	101,60%
<b>2017 (100% - rok poprzedni)</b>	101,20%	102,00%
<b>2016 (100% - rok poprzedni)</b>	99,20%	99,40%
<b>2015 (100% - rok poprzedni)</b>	101,90%	99,10%

Źródło: Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2020, 12/2019, 12/2017 i 12/2016.

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 (arkusze „DanePL”, „Drug costs”, „DM costs”, „Adverse events”, „Other costs” i „Clinical inputs”).

### **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 bezpośrednio medyczne związane w całości z leczeniem NDRP wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



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).

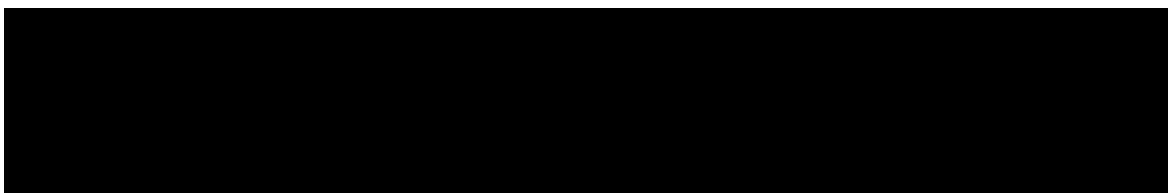
Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „DanePL” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

**Tabela 25. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Grupa	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
-	<b>5.53.01.0005001</b>	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	[74]
<b>D28</b>	<b>5.51.01.0004028</b>	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	4488	[66]
-	<b>5.08.07.0000004</b>	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[70]
-	<b>5.08.08.0000011</b>	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*	3927	[72]
-	<b>5.08.05.0000171</b>	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3)	557,02	[62]
-	<b>5.08.05.0000173</b>	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,4	[62]
-	<b>5.08.05.0000008</b>	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	[63]
-	<b>5.07.01.0000048</b>	Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii	162	[139]
-	<b>5.07.01.0000056</b>	Teleradioterapia stereotaktyczna	14571	[139]
-	<b>5.07.01.0000011</b>	Teleradioterapia	17468	[139]
-	<b>5.07.01.0000012</b>	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16389	[139]
-	<b>5.07.01.0000013</b>	Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (TSI)	14899	[139]
-	<b>5.07.01.0000014</b>	Teleradioterapia 3D śródoperacyjna (3D-IORT)	6114	[139]
-	<b>5.07.01.0000023</b>	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11560	[139]
-	<b>5.07.01.0000022</b>	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7501	[139]
-	<b>5.07.01.0000021</b>	Teleradioterapia paliatywna	2812	[139]
-	<b>5.03.00.0000020</b>	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388	[141]
-	<b>5.03.00.0000115</b>	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274	[141]
-	<b>5.03.00.0000075</b>	MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	322	[141]
<b>W01</b>	<b>5.30.00.0000001</b>	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	48	[65]
<b>W11</b>	<b>5.30.00.0000011</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	[65]

Grupa	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
-	5.10.00.0000103	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2795,42	[143]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.



Koszt pozostałych leków w ramach obydwu wariantów określono na poziomie średniego kosztu substancji czynnych w kwietniu 2021 roku, zgodnie z danymi publikowanymi przez NFZ [115].

**Tabela 26. Uwzględnione koszty jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii.**

Lek, jednostka	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (PLN)	Źródło
Erlotynib, 1 mg	0,24874509	Średni koszt 1 mg w kwietniu 2021 roku [115]
Gefitynib, 1 mg	0,059825903	
Pemetreksed, 1 mg	0,46219839	
Cisplatyna, 1 mg	0,521947486	
Docetaksel, 1 mg	0,772005935	
Gemcytabina, 1 mg	0,047511131	
Paklitaksel, 1 mg	0,347934404	
Afatynib, opakowanie 28 tabletek*	8 334,90 / 4 993,29	Obwieszczenie Min.Zdr. [37] / dane NFZ [49], [136], [137]

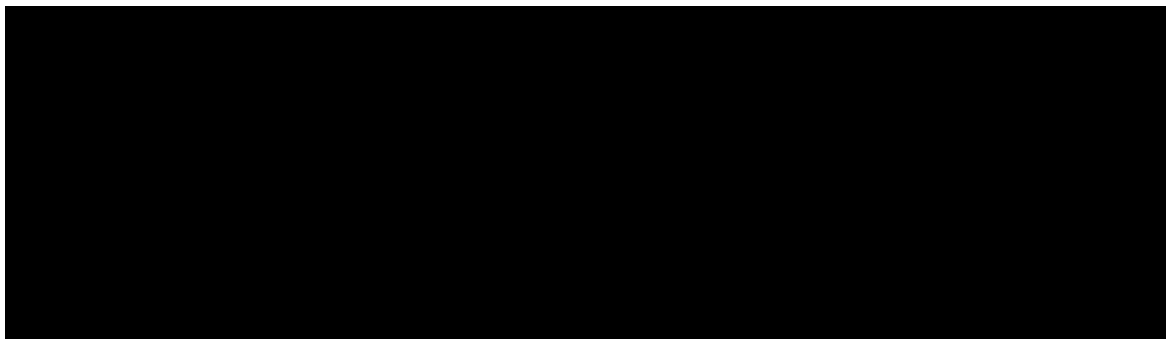
\* wartość uwzględnia redukcję dawki leku – przedstawiono średni ważony koszt opakowania z uwzględnieniem opakowań tabletek o różnej mocy;

### 3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE Z PORÓWNYWANYM INTERWENCJAMI

#### 3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

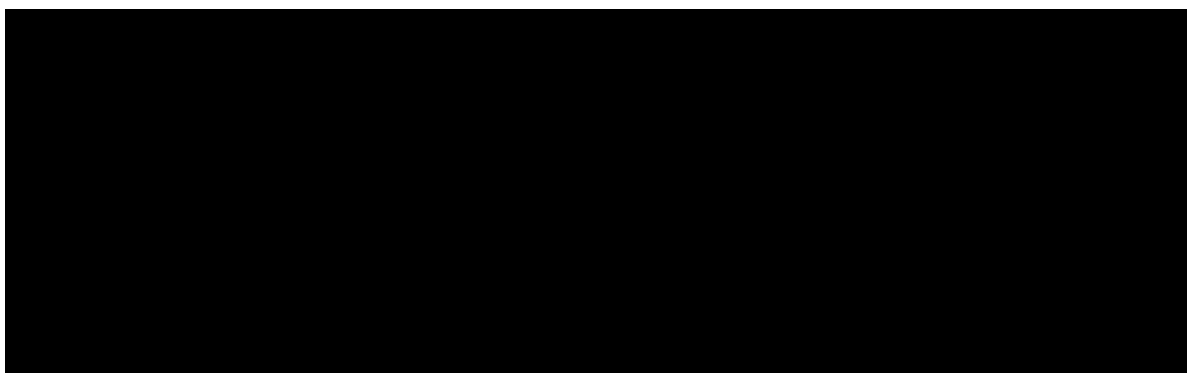
Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib” (por. rozdział 2.1).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

**Tabela 27. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tagrisso® 80 mg, 30 tabletek.**



### **3.6.2.2. KOSZT WYDAWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE JEJ STOSOWANIA**

Koszt podawania wnioskowanej technologii określono na podstawie schematu dawkowania i zawartości podstawowych opakowań (30 tabletek w opakowaniu = 30 dobowych dawek; por. rozdział 2.3.). Ze względu na doustne podawanie porównywanych leków, w opracowaniu założono wydawanie pacjentom leku co miesiąc w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN) [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 ozymertynybu został określony na podstawie kosztu świadczeń 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” [72] (taki sam koszt jak w przypadku ozymertynybu stosowanego w I i II linii leczenia). Ustalono, że koszt monitorowania wynosić będzie 3 927 PLN za rok terapii (327,25 PLN za miesiąc terapii).

W analizie uwzględniono koszt testów genetycznych mających potwierdzić obecność mutacji EGFR tylko w grupie pacjentów stosujących ozymertynyb w stanie „DF” (w grupie komparatora koszt ten uwzględniono dopiero w stanie „DM1”). Ustalono, że w chwili obecnej ryczałt za diagnostykę pacjenta w programie lekowym umożliwiającym stosowanie ozymertynybu w I i II linii leczenia obejmuje koszt badań genetycznych, ale nie są one wyodrębniane w ryczałcie i z tego powodu rozliczane przed przystąpieniem pacjenta do programu lekowego (obecność mutacji ocenianych w ramach badań genetycznych stanowi kryterium włączenia do programu). W opracowaniu uwzględniono rozliczanie badań genetycznych w ramach świadczenia „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” (5.53.01.0005001) z katalogu 1c, powiązanego ze świadczeniem pobytowym „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej” (JGP D28) – łącznie 5 137 PLN za test u jednego pacjenta. Na podstawie informacji przedstawionych w analizie wpływu na budżet [175] ustalono, że około 10% pacjentów po radykalnej resekcji NDRP może mieć mutację EGFR. Tym samym, liczbę przeprowadzonych testów genetycznych w celu wykrycia 1 pacjenta spełniającego kryteria włączenia do programu lekowego określono na poziomie około 10. Ustalono, że wypadkowy koszt testów na obecność mutacji w genie EGFR wynosi 51 370 PLN.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



### 3.6.2.3. KOSZT KOMPARATORA

Jako komparator dla wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym EGFR uwzględniono samą obserwację (placebo). W analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z komparatorem, tylko koszt na poziomie kosztu standardowej opieki medycznej (opisany w rozdziale 3.6.4.), bez kosztu związanego ze stosowaniem ozymertynibu (tj. kosztu testów na obecność mutacji EGFR, świadczeń związanych z wydaniem leku pacjentowi i świadczeń diagnostycznych w programie lekowym; por. rozdziały 3.6.2.1. i 3.6.2.2.).

### 3.6.3. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Koszt radioterapii stosowanej w stanie „LRR” określono na podstawie wybranych świadczeń radioterapii oraz częstości ich występowania w 2019 roku (dane portalu „Statystyki NFZ”; <https://statystyki.nfz.gov.pl/>).

Dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 28. Koszt radioterapii w stanie „LRR”.**

Kod	Nazwa	Wycena, PLN	Źródło danych	Liczba w 2019
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571	[139]	4 889
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	[139]	3 890
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	[139]	36 072
5.07.01.0000013	Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (TSI)	14 899	[139]	5 567
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	[139]	6 383
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501	[139]	605
<b>Wypadkowy koszt</b>		15 532,18	-	-

Koszt kolejnych linii leczenia systemowego określono w sposób analogiczny do kosztu wnioskowanej technologii, przy czym uwzględniono odmienną długość stosowania poszczególnych interwencji (por. rozdział 2.3.2.) oraz sposób rozliczania świadczeń związanych ze stosowaniem poszczególnych leków (afatynib w programie lekowym; pozostałe leki, w tym pemetreksed, cisplatylna, docetaksel, erlotynib i gefitynib, w ramach świadczeń z katalogu chemioterapii).

W przypadku leków z programu B.6. (ozymertynib, afatynib) uwzględniono koszt podawania określony na podstawie schematu dawkowania tych leków i zawartości podstawowych opakowań (30 tabletek w opakowaniu ozymertynibu; 28 tabletek afatynibu; por. rozdział 2.3.). Ze względu na doustne podawanie tych leków, w opracowaniu założono wydawanie pacjentom leku co miesiąc w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN) [70]. Koszt świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania ozymertynibu i afatynibu został określony na podstawie kosztu świadczeń 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” [72] (3 927 PLN za rok terapii; 327,25 PLN za miesiąc terapii).

Koszt ozymertynibu i afatynibu stosowanych w leczeniu zaawansowanego NDRP określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] [REDACTED]

[REDACTED] 3 334,90 PLN za opakowanie afatynibu niezależnie od mocy).

Koszt afatynibu w wariantach z RSS został określony przy uwzględnieniu dostępnych danych NFZ.

Informacje na temat liczby zrefundowanych opakowań oraz kosztu refundacji tych opakowań prezentowane były tylko do końca I kwartału 2019 roku [49]. Na podstawie informacji z tego okresu ustalono, że koszt jednostkowy afatynibu w praktyce klinicznej jest mniej więcej stały i wynosi 5,11 PLN do 5,13 PLN za 1 mg afatynibu. Ustalono także, że w I kwartale 2019 roku opakowania zawierające tabletki po 20 mg, 40 mg i 60 mg stanowiły odpowiednio 12,8%, 26,0% i 61,1% wszystkich zrefundowanych opakowań afatynibu.

Na podstawie informacji z komunikatu NFZ [137] oraz danych z uchwały Rady NFZ [136] ustalono, że w 2020 roku zrefundowano 2 585 890 mg afatynibu (w grupie 398 pacjentów) za kwotę 13 240 280,25 PLN. Średni koszt 1 mg afatynibu w 2020 roku wyniósł około 5,12 PLN.

Uwzględniając ww. dane określono, że średni koszt opakowania afatynibu niezależnie od mocy tabletek wyniósł w 2020 roku 4 993,29 PLN. Wartość ta została uwzględniona w wariantach z RSS niniejszej analizy.

Koszt pozostałych leków (pemetreksed, cisplatyna, docetaksel, erlotynib i gefitynib) w ramach obydwu wariantów określono na poziomie średniego kosztu substancji czynnych w kwietniu 2021 roku, zgodnie z danymi publikowanymi przez NFZ [115].

W przypadku stosowania erlotynibu i gefitynibu uwzględniono koszt podawania na poziomie kosztu świadczenia 5.08.05.0000173 „Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” (111,40

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



PLN) [62] w cyklu modelu (miesiąc) oraz koszt świadczenia 5.08.05.0000008 „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (270,4 PLN) [63] co 2 miesiące.

W przypadku chemioterapii podawanej dożylnie 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 21-dniowym oraz koszt świadczenia 5.08.05.0000008 „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (270,4 PLN) [63] co 2 miesiące.

Wypadkowy koszt leków, podawania i monitorowania przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w arkuszach „Drug costs” i „DanePL” modelu).

**Tabela 29. Koszt leków, podawania i monitorowania w cyklu modelu.**

	Koszt leków na cykl miesięczny	Koszt podawania i monitorowania na cykl miesięczny
<b>Erlotynib (RDI: 98,1%)</b>	1 114,10 PLN	246,60 PLN
<b>Gefitynib (RDI: 98,1%)</b>	446,59 PLN	246,60 PLN
<b>Afatynib (RDI na podstawie danych sprzedażowych poszczególnych opakowań w I kw. 2019 roku)</b>	5 427,97 PLN z RSS 9 060,48 PLN bez RSS	409,20 PLN
<b>Pemetreksed + cisplatyna</b>	654,13 PLN	692,22 PLN
<b>Docetaksel</b>	140,15 PLN	692,22 PLN
<b>Pemetreksed</b>	559,38 PLN	692,22 PLN
<b>Cisplatyna</b>	94,75 PLN	692,22 PLN

RDI - względna intensywność dawki (ang. *Relative Dose Intensity*); RDI=100% dla standardowego, zalecanego dawkowania leków.

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 zaawansowanego raka.

### 3.6.4. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

Nie są dostępne informacje na temat kosztów opieki nad pacjentami z NDRP z Polski. Tym samym, w ramach niniejszej analizy uwzględniono zużycie zasobów medycznych składających się na ten koszt na podstawie wyników badania Andreas 2018 [142] dostosowanych do stanów w modelu – wykorzystano założenia modelu oryginalnego, w którym zasoby medyczne raportowane przez Andreas 2018 [142] dostosowano na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi do stanów modelu z wykluczeniem terapii analizowanych oddzielnie (np. radioterapię uwzględniono tylko w stanie „LRR”) oraz przyjmując



pewne założenia na podstawie opinii ekspertów współpracujących z autorami modelu oryginalnego (np. w stanie „DF” uwzględniono średnie zużycie zasobów raportowanych dla pacjentów z lub bez chemioterapii adjuwantowej; brak świadczeń związanych z NDRP wśród pacjentów wyleczonych; takie samo zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów w stanie „DM1” i „DM2”).

Zasobom medycznych uwzględnionym w modelu przypisano koszty jednostkowe z Polski.

**Tabela 30. Średnie zużycie zasobów medycznych w cyklu i ich koszty jednostkowe.**

	„DF”	„LRR”	„DM1”, „DM2”	Koszt jednostkowy	Opis kosztu
<b>Hospitalizacja</b>	0,069	0,120	0,207	4 488,00 PLN	D28 [64]
<b>Porada onkologa (kolejna)</b>	0,086	0,635	0,609	48,00 PLN	W01 [65]
<b>Porada chirurga (kolejna)</b>	0,151	0,184	0,149	48,00 PLN	W01 [65]
<b>Porada pulmonologa (kolejna)</b>	0,153	0,239	0,115	48,00 PLN	W01 [65]
<b>Inne wizyty specjalistyczne</b>	0,146	0,230	0,149	44,00 PLN	W11 [65]
<b>Izba przyjęć</b>	0,065	0,120	0,161	0,00 PLN	Rozliczane w ramach ryczału
<b>Tomografia komputerowa</b>	0,079	0,202	0,264	274,00 PLN	5.03.00.0000115 [141]
<b>Rezonans magnetyczny</b>	0,044	0,092	0,138	322,00 PLN	5.03.00.0000075 [141]
<b>Pozytonowa tomografia emisyjna</b>	0,046	0,092	0,230	2 795,42 PLN	5.10.00.0000103 [143]
<b>Pozytonowa tomografia emisyjna CT</b>	0,065	0,092	0,115	2 795,42 PLN	5.10.00.0000103 [143]
<b>USG</b>	0,069	0,092	0,149	0,00 PLN	Rozliczane w ramach grup porad specjalistycznych
<b>Scyntygrafia</b>	0,021	0,092	0,115	388,00 PLN	5.03.00.0000020 [141]

Koszt standardowej opieki w stanach „DF”, „LRR” i „DM1” (i „DM2”) wyniósł odpowiednio: 687,90 PLN, 1 232,69 PLN i 2 103,31 PLN.

Na uwagę zasługuje fakt, że w stanie „DF” w trakcie leczenia uzupełniającego ozymertynibem uwzględniono świadczenia diagnostyczne i pobytowe w obrębie programu lekowego (por. rozdział 3.6.2.2.). Przynajmniej część świadczeń w ramach programu lekowego będzie zastępowała świadczenia medyczne standardowo rozliczane oddzielnie u pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym wśród pacjentów ze stanu „DF” nie uwzględniono kosztu standardowej opieki.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



### 3.6.5. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

Koszt opieki końca życia został określony na poziomie 6 398,28 PLN [56] (dane z 2016 roku). Zaktualizowany do cen z 2020 roku koszt wyniósł 7 163,52 PLN.

### 3.6.6. KOSZT LECZENIA PRZERZUTÓW DO OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

W analizie podstawowej uwzględniono także dodatkowy koszt przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu ADAURA 10,8% i 21% pacjentów, odpowiednio z grupy ozymertynibu i placebo, u których wystąpił nawrót choroby, miało przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego wśród tych pacjentów uwzględniono dodatkowy koszt radioterapii stereotaktycznej. Koszt pełnego leczenia ustalono na poziomie kosztu świadczenia 5.07.01.0000056 „Teleradioterapia stereotaktyczna” o wycenie 14 571 PLN [139].

Nie uwzględniono innych dodatkowych świadczeń medycznych wśród tych pacjentów – założono, że przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego będą analizowane w ramach rutynowych konsultacji z lekarzami i nie będą generować kosztów związanych z dodatkowymi procedurami diagnostycznymi.

### 3.6.7. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono zgodnie ze sposobem oceny kosztów w [55], [116] i [166] (poprzednie analizy dla ozymertynibu, których założenia zostały zaakceptowane przez AOTMiT).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

	Koszt epizodu w PLN	Źródło
<b>Paronychia / zanokcica</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Zmniejszony apetyt</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Biegunka</b>	3 163,83 PLN	Ługowska 2012 [117], AOTMiT 2017 [55], zaktualizowany do cen z 2020 roku
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])
<b>Wydłużenie odstępu QT w EKG</b>	557,02 PLN	Dodatkowy dzień hospitalizacji (na poziomie osobodnia w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 [62])

### 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 32. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Stopy dyskontowe =0%	
DSA 02	Horyzont czasowy analizy: 20 - 40 lat	20 lat
DSA 03		40 lat
DSA 04	Wiek początkowy: 50 - 70 lat	50 lat
DSA 05		70 lat
DSA 06	Odsetek mężczyzn: 95% CI	26,6%
DSA 07		33,5%
DSA 08	Powierzchnia i masa ciała pacjenta: 95% CI	95% LCI
DSA 09		95% UCI
DSA 10	Redukcja wagi użyteczności z wiekiem: tak/nie	tak
DSA 11		nie
DSA 12	Uwzględniony koszt testu mEGFR: tak/nie	tak
DSA 13		nie
DSA 14	Koszt standardowej opieki w "DFS" dla ozymertynybu: tak/nie	

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			
DSA 15		nie		
DSA 16	Wzrost ryzyka zgonu względem populacji generalnej: nie/tak (SMR 2,0)	nie		
DSA 17		tak, SMR=2		
DSA 18	Redukcja efektu ozymertynibu po 36. miesiącu w ciągu: 24-36 miesięcy	DFS do poziomu placebo w ciągu 24 mies.		
DSA 19		DFS do poziomu placebo w ciągu 36 mies.		
DSA 20	Brak możliwości "wyleczenia" pacjenta			
DSA 21	Progowy okres DFS zapewniający wyleczenie: 4 - 8 lat	4 lata		
DSA 22		8 lat		
DSA 23	Odsetek "wyleczonych" po osiągnięciu progów: 45% - 100%	45%		
DSA 24		100%		
DSA 25	Ponowne leczenie EGFR-TKI po leczeniu adjuwantowym: nie/tak po 3-5 latach u 50% - 100%	nie		
DSA 26		tak, po 3 latach u 50%		
DSA 27		tak, po 5 latach u 50%		
DSA 28		tak, po 5 latach u 100%		
DSA 29	Uwzględniony dodatkowy koszt związany z przerzutami do OUN: tak/nie	tak		
DSA 30		nie		
DSA 31	Korekta efektów (DM1->DM2) dla chemioterapii: tak/nie	tak		
DSA 32		nie		
DSA 33	Korekta efektów (DM2->zgon) dla chemioterapii: tak/nie	tak		
DSA 34		nie		
DSA 35	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DF->LRR	Dla ozymertynibu i placebo odpowiednio (3 najlepiej dopasowane wizualnie i statystycznie modele):	Log-logistyczny	Log-logistyczny
DSA 36			Log-logistyczny	Log-normalny
DSA 37			Log-logistyczny	Uog. gamma
DSA 38			Log-normalny	Log-logistyczny
DSA 39			Log-normalny	Log-normalny
DSA 40			Log-normalny	Uog. gamma
DSA 41			Uog. gamma	Log-logistyczny
DSA 42			Uog. gamma	Log-normalny
DSA 43			Uog. gamma	Uog. gamma
DSA 44			Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DF->DM1	Dla ozymertynibu i placebo odpowiednio (3 najlepiej dopasowane wizualnie i statystycznie modele):
DSA 45	Log-logistyczny	Log-normalny		
DSA 46	Log-logistyczny	Uog. gamma		
DSA 47	Log-normalny	Log-logistyczny		
DSA 48	Log-normalny	Log-normalny		
DSA 49	Log-normalny	Uog. gamma		
DSA 50	Uog. gamma	Log-logistyczny		
DSA 51	Uog. gamma	Log-normalny		

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 52		Uog. gamma
DSA 53	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia LRR->DM1	Wykładniczy
DSA 54		Weibull
DSA 55		Log-logistyczny
DSA 56		Gompertz
DSA 57		Log-normalny
DSA 58		Uogólniony gamma
DSA 59		Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DM1->DM2
DSA 60	Weibull	
DSA 61	Log-logistyczny	
DSA 62	Gompertz	
DSA 63	Log-normalny	
DSA 64	Uogólniony gamma	
DSA 65	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DM1->zgon	
DSA 66		Weibull
DSA 67		Log-logistyczny
DSA 68		Gompertz
DSA 69		Log-normalny
DSA 70	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DM2->zgon	Wykładniczy
DSA 71		Weibull
DSA 72		Log-logistyczny
DSA 73		Gompertz
DSA 74		Log-normalny
DSA 75		Uogólniony gamma
DSA 76	Odsetek wykorzystania ozymertynybu w DM1: 50% - 100%	50%
DSA 77		100%
DSA 78	RDI dla ozymertynybu: ████████	tak
DSA 79		nie
DSA 80	Koszt standardowej opieki w "DFS": ±100%	-100%
DSA 81		+100%
DSA 82	Koszt standardowej opieki w "LRR": ±100%	-100%
DSA 83		+100%
DSA 84	Koszt standardowej opieki w "DM1": ±100%	-100%
DSA 85		+100%
DSA 86	Koszt standardowej opieki w "DM2": ±100%	-100%
DSA 87		+100%
DSA 88	Koszt opieki końca życia: ±100%	-100%
DSA 89		+100%
DSA 90	Dodatkowy koszt przerzutów do OUN: ±100%	-100%
DSA 91		+100%
DSA 92	Koszt radioterapii w "LRR": min.-maks.	2 812,00 PLN
DSA 93		17 468,00 PLN
DSA 94	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: ±100%	-100%
DSA 95		+100%
DSA 96	Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie ozymertynybu: 95% CI	95% LCI
DSA 97		95% UCI

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 98	Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie placebo: 95% CI	95% LCI
DSA 99		95% UCI
DSA 100	Waga użyteczności stanu "DF": 95% CI	95% LCI
DSA 101		95% UCI
DSA 102	Waga użyteczności stanu "LRR": 95% CI	95% LCI
DSA 103		95% UCI
DSA 104	Waga użyteczności stanu "DM1": 95% CI	95% LCI
DSA 105		95% UCI
DSA 106	Waga użyteczności stanu "DM2": 95% CI	95% LCI
DSA 107		95% UCI
DSA 108	Utrata wagi użyteczności wynikająca ze zdarzeń niepożądanych: ±100%	-100%
DSA 109		+100%
DSA 110	Wagi użyteczności z badania Andreas 2018 [142]	
DSA 111	Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia na podstawie ADAURA	
DSA 112	Waga użyteczności stanu "DM2" jak w badaniu FLAURA	
DSA 113	Alternatywne zestawy wag użyteczności stanów "DM1" i "DM2"	Badanie FLAURA
DSA 114		Badanie Labbé [84], inhibitory EGFR
DSA 115		Badanie Labbé [84], ozimertynib
DSA 116		[85] (m.in. LUX-Lang 3)
DSA 117		Nafees i wsp. [86]
DSA 118		Chouaid i wsp., 2013 [103]
DSA 119		Iyer i wsp., 2013 [104]
DSA 120		Nafees i wsp. [102], UK
DSA 121		Nafees i wsp. [102], globalne
DSA 122		"DF": Witlox 2020 [155]
DSA 123		"DF" i "LRR": Grutters 2010 [156]
DSA 124		"DF" i "LRR": Jang 2010 [157]
DSA 125		"DF": Manser 2006 [158]
DSA 126	"DF": Naik 2016 [159]	
DSA 127	"DF" i "LRR": Tramontano 2015 [160] (EQ-5D)	
DSA 128	"DF": Naik 2016 [161] (po 52 tygodniach)	
DSA 129	Liczba testów w celu wykrycia 1 mutacji: 1 - 15	1 test
DSA 130		15 testów

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 ±39,2% (SE na poziomie 20% wartości podstawowej). Dodatkowo, w przypadku parametrów kosztowych testowano również skrajne zakresy na poziomie ±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 kosztu leków, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych, kosztu podawania i monitorowania 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 „Parameters”).

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

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

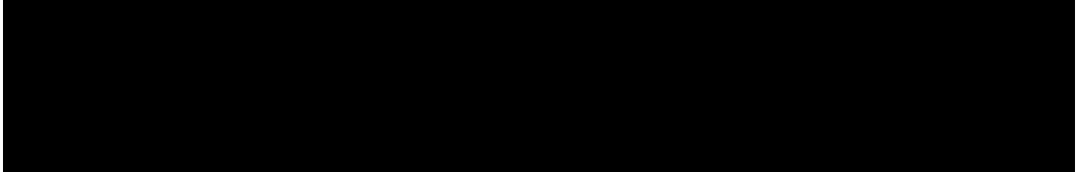
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



**Tabela 33. Parametry i założenia analizy podstawowej.**

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%	Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	155 514 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy	Do wieku 100 lat (37 lat w analizie podstawowej)	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
Wiek początkowy i odsetek mężczyzn	63 lata ,30%	ADAURA
Masa i powierzchnia ciała	63 kg i 1,67 m <sup>2</sup>	ADAURA
Wyleczenie	Tak, po 5 latach u 95%	Założenie, ANITA [170], POTENT [164]
Zanikanie efektu ozymertynibu po zakończeniu leczenia	Nie	ADAURA, założenie
Dawkowanie i długość stosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym	80 mg/d, dane Kaplan-Meier dla TTD z badania ADAURA	Charakterystyka produktu leczniczego, ADAURA
Ponowne leczenie EGFR-TKI w grupie badanej	Nie (tj. u 0%), w przypadku nawrotu odległego tylko chemioterapia	Założenie
Kolejne linie leczenia: nawrót lokalny/regionalny	Radiochemioterapia: radioterapia + pemetreksed (500 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała) z cisplatiną (75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała) przez średnio 4 cykle 21-dniowe	Założenie



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																											
<b>Kolejne linie leczenia: nawrót odległy</b>	Grupa badana: pemetreksed (500 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała) z cisplatiną (75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała) przez średnio 5 cykli 21-dniowych → docetaksel (75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała) przez średnio 4 cykle 21 Grupa kontrolna: ozymertynib u 80% pacjentów lub EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib w dawce 150 mg/d i RDI=98,1%, gefitynib w dawce 250 mg/d i RDI=98,1% lub afatynib w dawce 1 tabl. o mocy 20, 30 lub 40 mg na dobę) u pozostałych pacjentów z udziałem jak na podstawie założeń analizy dla ozymertynibu w I linii leczenia (erlotynib, gefitynib i afatynib: 23,35%, 18,28% i 58,37%) [116] → ozymertynib wśród pacjentów z mutacją T790M po leczeniu EGFR-TKI starszej generacji w I linii, ogółem u około 6,3% pacjentów z dalszą progresją [116] lub pemetreksed (500 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała) z cisplatiną (75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała) przez średnio 5 cykli 21-dniowych u pozostałych pacjentów (93,7%).	Założenia, [55], [116], [166]																											
<b>Dodatkowy koszt przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego</b>	Tak, u 10,8% (ozymertynib) lub 21% (obserwacja)	ADAURA, założenie																											
<b>Źródła danych skuteczności klinicznej</b>	Stan „DF” – leczenie uzupełniające vs obserwacja: ADAURA Stan „LRR”: 97 pacjentów z rejestru CancerLinQ Stany „DM1”, „DM2”: FLAURA (ozymertynib vs EGFR-TKI starszej generacji), meta-analiza sieciowa [172] (chemioterapia vs EGFR-TKI starszej generacji)	Model oryginalny, [41]																											
<b>Parametryczne modele przeżycia dla poszczególnych przejść między stanami</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Przejście</th> <th>Źródło danych</th> <th>Parametryczny model</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TP1: DF → LRR</td> <td>ADAURA lub 0 (“wyleczeni”)</td> <td>Log-normalny</td> </tr> <tr> <td>TP2: DF → DM1</td> <td>ADAURA lub 0 (“wyleczeni”)</td> <td>Uogólniony gamma</td> </tr> <tr> <td>TP3: DF → Death</td> <td>Tablice trwania życia [134]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>TP4: LRR → DM1</td> <td>Rejestr US CancerLinQ</td> <td>Log-normalny</td> </tr> <tr> <td>TP5: LRR → Death</td> <td>Tablice trwania życia [134]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>TP6: DM1 → DM2</td> <td>FLAURA, TTD, meta-analiza sieciowa [172]</td> <td>Weibull</td> </tr> <tr> <td>TP7: DM1 → Death</td> <td>FLAURA (obydwa ramiona) / tablice trwania życia [134]</td> <td>Wykładniczy / -</td> </tr> <tr> <td>TP8: DM2 → Death</td> <td>FLAURA (OS po TTD)</td> <td>Weibull</td> </tr> </tbody> </table>	Przejście	Źródło danych	Parametryczny model	TP1: DF → LRR	ADAURA lub 0 (“wyleczeni”)	Log-normalny	TP2: DF → DM1	ADAURA lub 0 (“wyleczeni”)	Uogólniony gamma	TP3: DF → Death	Tablice trwania życia [134]	-	TP4: LRR → DM1	Rejestr US CancerLinQ	Log-normalny	TP5: LRR → Death	Tablice trwania życia [134]	-	TP6: DM1 → DM2	FLAURA, TTD, meta-analiza sieciowa [172]	Weibull	TP7: DM1 → Death	FLAURA (obydwa ramiona) / tablice trwania życia [134]	Wykładniczy / -	TP8: DM2 → Death	FLAURA (OS po TTD)	Weibull	Model oryginalny, ADAURA, FLAURA, CancerLinQ, [41]
Przejście	Źródło danych	Parametryczny model																											
TP1: DF → LRR	ADAURA lub 0 (“wyleczeni”)	Log-normalny																											
TP2: DF → DM1	ADAURA lub 0 (“wyleczeni”)	Uogólniony gamma																											
TP3: DF → Death	Tablice trwania życia [134]	-																											
TP4: LRR → DM1	Rejestr US CancerLinQ	Log-normalny																											
TP5: LRR → Death	Tablice trwania życia [134]	-																											
TP6: DM1 → DM2	FLAURA, TTD, meta-analiza sieciowa [172]	Weibull																											
TP7: DM1 → Death	FLAURA (obydwa ramiona) / tablice trwania życia [134]	Wykładniczy / -																											
TP8: DM2 → Death	FLAURA (OS po TTD)	Weibull																											
<b>Wagi użyteczności</b>	 <p>W modelu ww. wagi użyteczności obniżano wraz ze starzeniem się kohorty – wpływ wieku określono na podstawie wag użyteczności osób z populacji generalnej [46]</p>	ADAURA, FLAURA, Labbe 2017 [84], [116], model oryginalny																											

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																				
<b>Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności</b>	[REDACTED]	Nafees 2008 [86], NICE TA653 [154], założenia, ADAURA																				
<b>Koszt jednostkowy leków</b>	<p>[REDACTED]</p> <p>Koszt pozostałych leków w ramach obydwu wariantów określono na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w kwietniu 2021 roku, zgodnie z danymi NFZ [115].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek, jednostka</th> <th>Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (PLN)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erlotinib, 1 mg</td> <td>0,24874509</td> </tr> <tr> <td>Gefitynib, 1 mg</td> <td>0,059825903</td> </tr> <tr> <td>Pemetreksed, 1 mg</td> <td>0,46219839</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna, 1 mg</td> <td>0,521947486</td> </tr> <tr> <td>Docetaksel, 1 mg</td> <td>0,772005935</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina, 1 mg</td> <td>0,047511131</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel, 1 mg</td> <td>0,347934404</td> </tr> <tr> <td>Afatynib, opakowanie 28 tabletek</td> <td>8 334,90 / 4 993,29</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	Lek, jednostka	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (PLN)	Erlotinib, 1 mg	0,24874509	Gefitynib, 1 mg	0,059825903	Pemetreksed, 1 mg	0,46219839	Cisplatyna, 1 mg	0,521947486	Docetaksel, 1 mg	0,772005935	Gemcytabina, 1 mg	0,047511131	Paklitaksel, 1 mg	0,347934404	Afatynib, opakowanie 28 tabletek	8 334,90 / 4 993,29	[REDACTED]	[REDACTED]	Wnioskodawca, [37], [49], [115], [136], [137]
Lek, jednostka	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (PLN)																					
Erlotinib, 1 mg	0,24874509																					
Gefitynib, 1 mg	0,059825903																					
Pemetreksed, 1 mg	0,46219839																					
Cisplatyna, 1 mg	0,521947486																					
Docetaksel, 1 mg	0,772005935																					
Gemcytabina, 1 mg	0,047511131																					
Paklitaksel, 1 mg	0,347934404																					
Afatynib, opakowanie 28 tabletek	8 334,90 / 4 993,29																					
[REDACTED]	[REDACTED]																					
<b>Koszt wydawania i diagnostyki w programie leczenia uzupełniającego oraz koszt testu mutacji EGFR</b>	430,71 PLN na miesiąc (5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” [72]; 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN) [70]) 51 370 PLN (rozpowszechnienie: 10%; koszt testu: „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” (5.53.01.0005001) + „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej” (JGP D28))	Założenie, [66], [70], [72], [74]																				

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
<b>Koszt radioterapii w stanie „LRR”</b>	15 532,18 PLN		[139], Statystyki NFZ (2019 rok)
<b>Miesięczny koszt leków po nawrocie choroby</b>		<b>Koszt leków</b>	<b>Koszt podawania i monitorowania</b>
	Erlotinib (RDI: 98,1%)	1 114,10 PLN	246,60 PLN
	Gefitynib (RDI: 98,1%)	446,59 PLN	246,60 PLN
	Afatynib (RDI jak w I kw. 2019 roku)	5 427,97 PLN z RSS 9 060,48 PLN bez RSS	409,20 PLN
	Pemetreksed + cisplatyna	654,13 PLN	692,22 PLN
	Docetaksel	140,15 PLN	692,22 PLN
	Pemetreksed	559,38 PLN	692,22 PLN
	Cisplatyna	94,75 PLN	692,22 PLN
<b>Koszt miesięczny standardowej opieki</b>	w stanach „DF”, „LRR” i „DM1” (i „DM2”): 687,90 PLN, 1 232,69 PLN i 2 103,31 PLN		[64], [65], [116], [141], Andreas 2018 [142], [143]
<b>Koszt opieki końca życia</b>	7 163,52 PLN przy cenach aktualnych		[56], GUS
<b>Dodatkowy koszt leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego</b>	koszt świadczenia 5.07.01.0000056 „Teleradioterapia stereotaktyczna” o wycenie 14 571 PLN		Założenia, [139], model oryginalny
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	Paronychia / zanokcica	557,02 PLN	
	Zmniejszony apetyt	557,02 PLN	
	Biegunka	3 163,83 PLN	
	Zapalenie jamy ustnej	557,02 PLN	
	Wydłużenie odstępu QT w EKG	557,02 PLN	
			Założenia, [55], [62], GUS

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



#### **4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ**

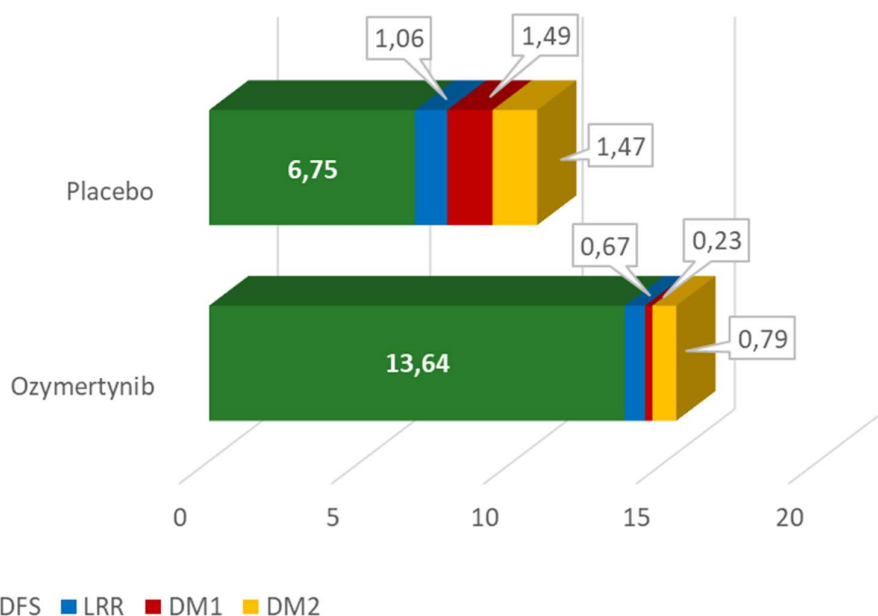
##### **4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ**

###### **4.1.1. MODELOWANY PRZEPŁYW PACJENTÓW I NIEZDYSKONTOWANE WYNIKI ZDROWOTNE**

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie EGFR zmniejsza liczbę pacjentów, u których występuje nawrót choroby nowotworowej, ale również wydłuża czas do wystąpienia nawrotu choroby wśród pacjentów, u których to leczenie nie było w 100% skuteczne.

Przedstawione efekty bezpośrednie działania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu, które zostały wykazane w badaniu klinicznym ADAURA, przełożyły się na dłuższe życie pacjenta z analizowanej populacji. Stosowanie ozymertynibu przedłużyło średnią długość dalszego życia pacjenta z analizowanej populacji o 4,56 roku (tj. 42% długości życia pacjenta bez ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym – por. rysunek poniżej).

### Niedzdykontowane lata życia w horyzoncie analizy

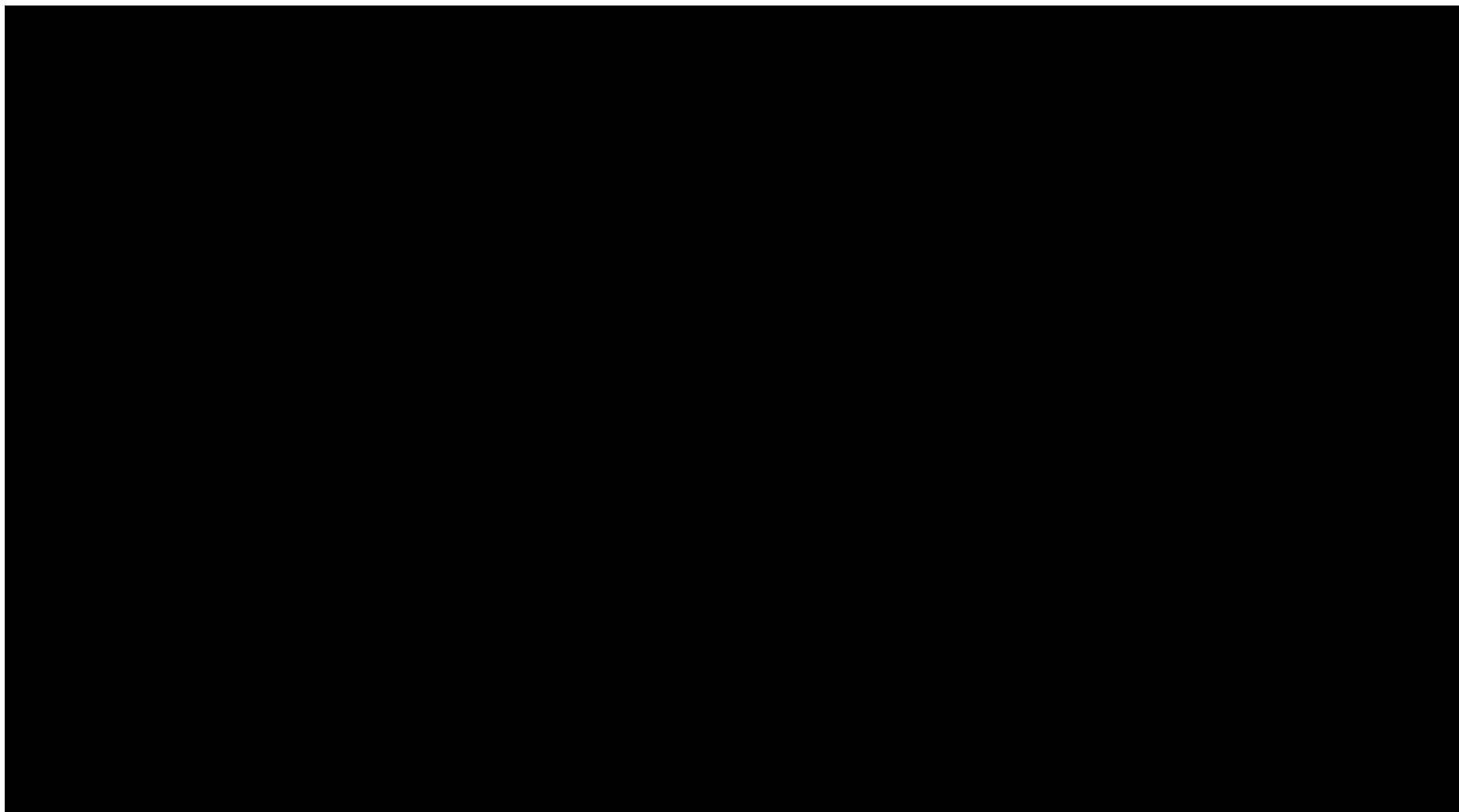


**Rysunek 25. Niedzdykontowana średnia długość życia pacjenta z analizowanej populacji.**

Leczenie uzupełniające ozymertynibem spowodowało co najmniej dwukrotny wzrost odsetka pacjentów, których uznać można za wyleczonych. Odsetek pacjentów bez zdarzeń związanych z chorobą nowotworową po 5 latach obserwacji (definicja wyleczenia) wyniósł 56,7% w grupie ozymertynibu oraz 25,1% w grupie obserwacji (placebo).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

---



Wykazano, że na każde 100 pacjentów leczonych ozymertynibem po resekcji NDRP w stadium IB-III (i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej) w miejsce samej obserwacji:

- dodatkowo 32 pacjentów będzie można uznać za wyleczonych (tj. DFS $\geq$ 5 lat);
- unikniętych zostanie 12 nawrotów lokalnych lub regionalnych, a u pacjentów z takim nawrotem średni czas do jego wystąpienia wydłuży się o około 14,8 miesiąca;
- unikniętych zostanie 33 nawrotów odległych, a u pacjentów z tym nawrotem średni czas do jego wystąpienia wydłuży się o około 22,6 miesiąca;
- unikniętych zostanie 31 kolejnych progresji po nawrocie odległym, a u pacjentów z progresją średni czas do jej wystąpienia wydłuży się o około 3,3 miesiąca.

Różnice w schematach leczenia pacjentów z nawrotem odległym pomiędzy grupą pacjentów objętych leczeniem uzupełniającym ozymertynibem a grupą pacjentów objętych samą obserwacją (np. ozymertynib stosowany tylko w I lub II linii leczenia zaawansowanego nowotworu w grupie kontrolnej), częściowo kompensowały niższy efekt kliniczny grupy kontrolnej, ale dopiero wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem. Dodatkowy efekt kliniczny ozymertynibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (tj. wśród pacjentów z nawrotem odległym) m.in. zmniejszył różnicę w średnim czasie do wystąpienia progresji choroby po nawrocie odległym (różnica między porównywanymi grupami z około 22,6 miesięcy dla wystąpienia nawrotu odległego została zredukowana tylko do 3,3 miesiąca dla wystąpienia progresji choroby po nawrocie odległym). Średnia obecność w stanie „DM1” w grupie pacjentów stosujących ozymertynib w leczeniu uzupełniającym wynosząca 7,2 miesiąca została wydłużona do około 26,5 miesiąca w grupie kontrolnej (sama obserwacja). Za te różnice odpowiada odmienna skuteczność kliniczna schematów stosowanych w stanie „DM1” (chemioterapia w grupie badanej vs. ozymertynib i EGFR-TKI wcześniejszej generacji w grupie kontrolnej).

Na uwagę zasługuje również fakt, iż modelowany w grupie kontrolnej średni okres stosowania ozymertynibu w stanie „DM1” zbliżony był do średniego czasu jego stosowania w stanie „DM2” (27,6 miesiąca vs 25,6 miesiąca; różnica wynika tylko wysokości ryzyka zgonu zależnego od wieku).

Przedstawione powyżej aspekty potwierdzają wiarygodność niniejszego modelu, w którym uchwycono efekty wszystkich kolejnych linii leczenia. Bez wyższej skuteczności klinicznej leczenia nawrotów odległych i dalszego leczenia po progresji w grupie kontrolnej, dodatkowy efekt kliniczny leczenia uzupełniającego ozymertynibem byłby znacznie wyższy niż wykazano w niniejszym opracowaniu.

#### **4.1.2. ZESTAWIENIE KOSZTÓW-KONSEKWENCJI I WYNIKI ANALIZY INKREMENTALNEJ**

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

---

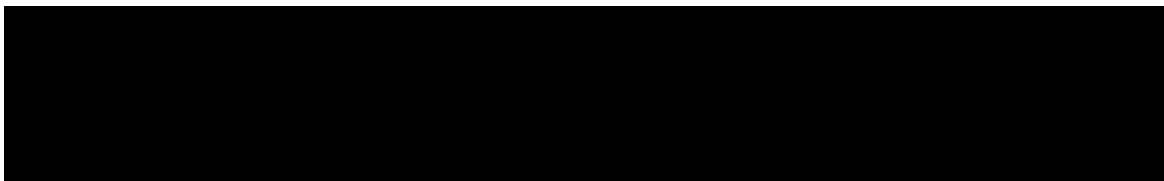




Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej.

	Tagrisso®	Obserwacja	Różnica			
<b>Odsetek "wyleczonych" (DFS ≥ 5 lat)*</b>	59,7%	26,4%	33,3%			
<b>Średnia długość dalszego życia, lata*</b>	15,33	10,77	4,56			
<b>Średnia długość życia bez zdarzeń, lata*</b>	13,64	6,75	6,89			
<b>Lata życia</b>	10,93	8,20	2,73			
<b>Lata życia bez zdarzeń związanych z chorobą</b>	9,63	4,97	4,66			
<b>Lata życia skorygowane o jakość, QALY</b>	8,48	6,27	2,21			
<b>Koszt wnioskowanej technologii</b>	[REDACTED]					
<b>Koszt programu i opieki w "DFS"</b>						
<b>Koszt testu na obecność mutacji genu EGFR</b>						
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>						
<b>Koszty stanu "LRR"</b>						
<b>Koszty stanu "DM1"</b>						
<b>w tym koszt Tagrisso®</b>						
<b>Koszty stanu "DM2"</b>						
<b>w tym koszt Tagrisso®</b>						
<b>Koszt opieki końca życia</b>						
<b>Koszt całkowity</b>						
<b>Koszt wnioskowanej technologii</b>				[REDACTED]		
<b>Koszt programu i opieki w "DFS"</b>						
<b>Koszt testu na obecność mutacji genu EGFR</b>						
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>						
<b>Koszty stanu "LRR"</b>						
<b>Koszty stanu "DM1"</b>						
<b>w tym koszt Tagrisso®</b>						
<b>Koszty stanu "DM2"</b>						
<b>w tym koszt Tagrisso®</b>						
<b>Koszt opieki końca życia</b>						
<b>Koszt całkowity</b>						

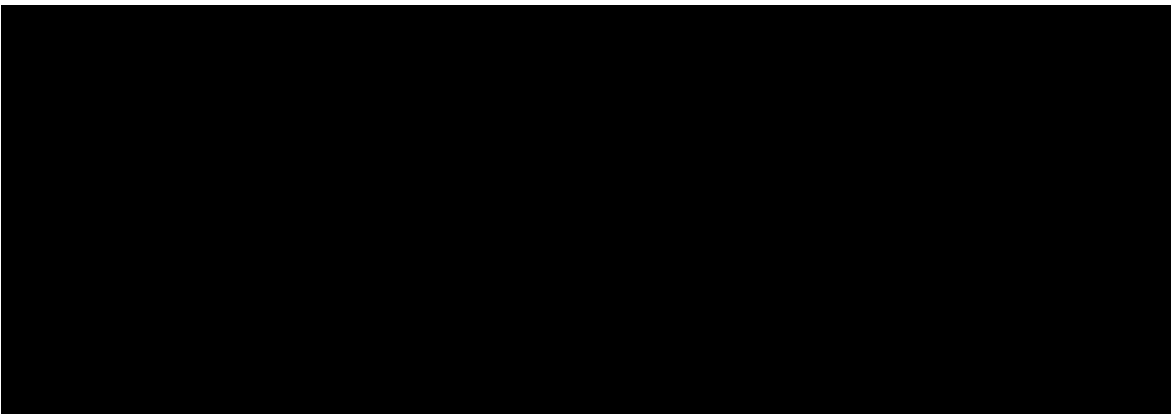
\* wartości niezdyskontowane

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie EGFR w horyzoncie trwania życia chorego jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 2,73 względem samej obserwacji;
- związane ze wzrostem liczby lat życia bez zdarzeń związanych z chorobą nowotworową o 4,66 względem samej obserwacji;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 2,21 względem samej obserwacji;

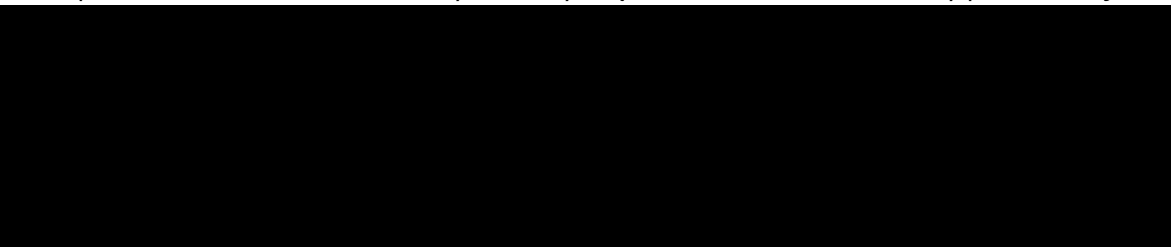


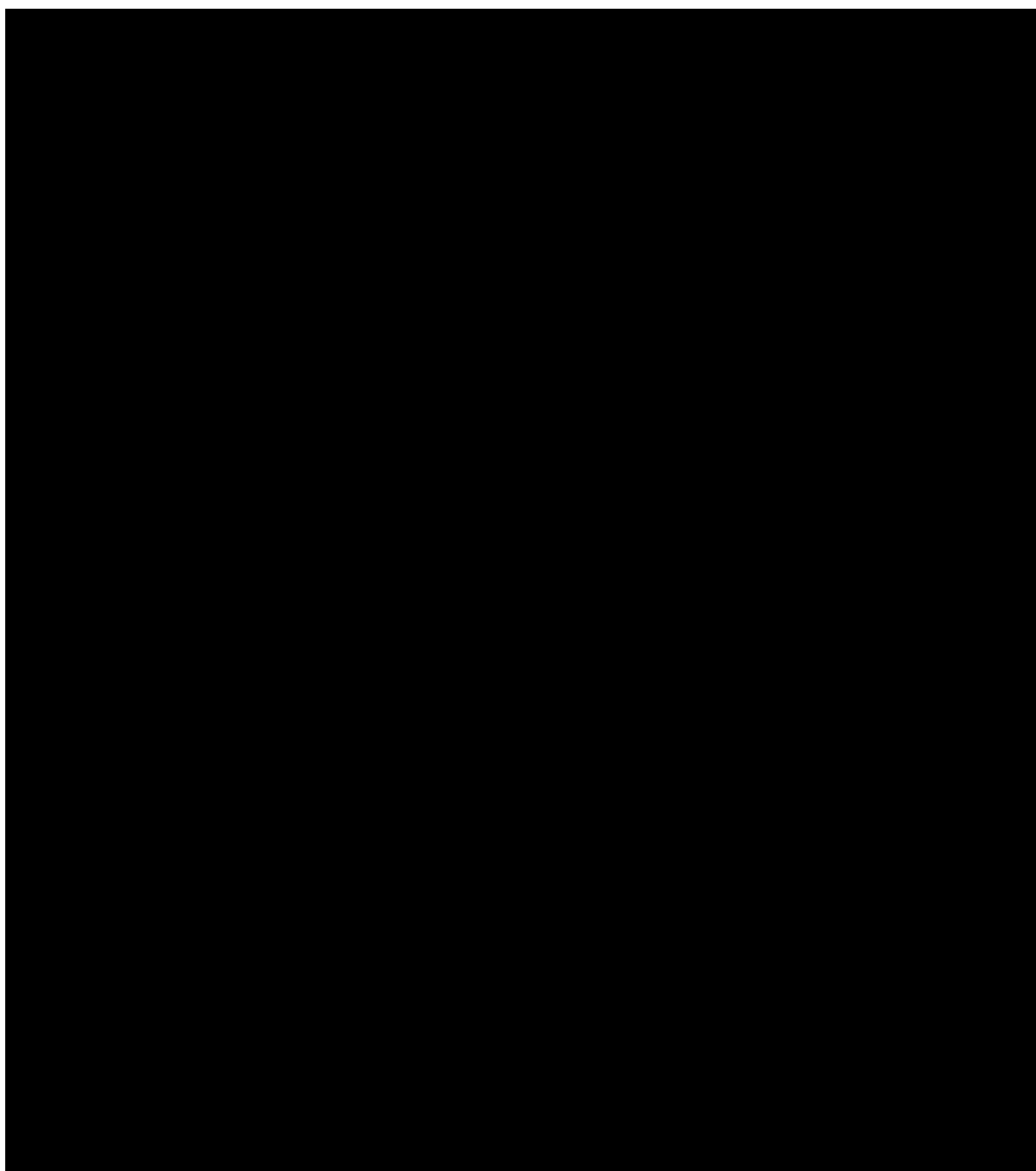
## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

### **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 12.3. niniejszej analizy.

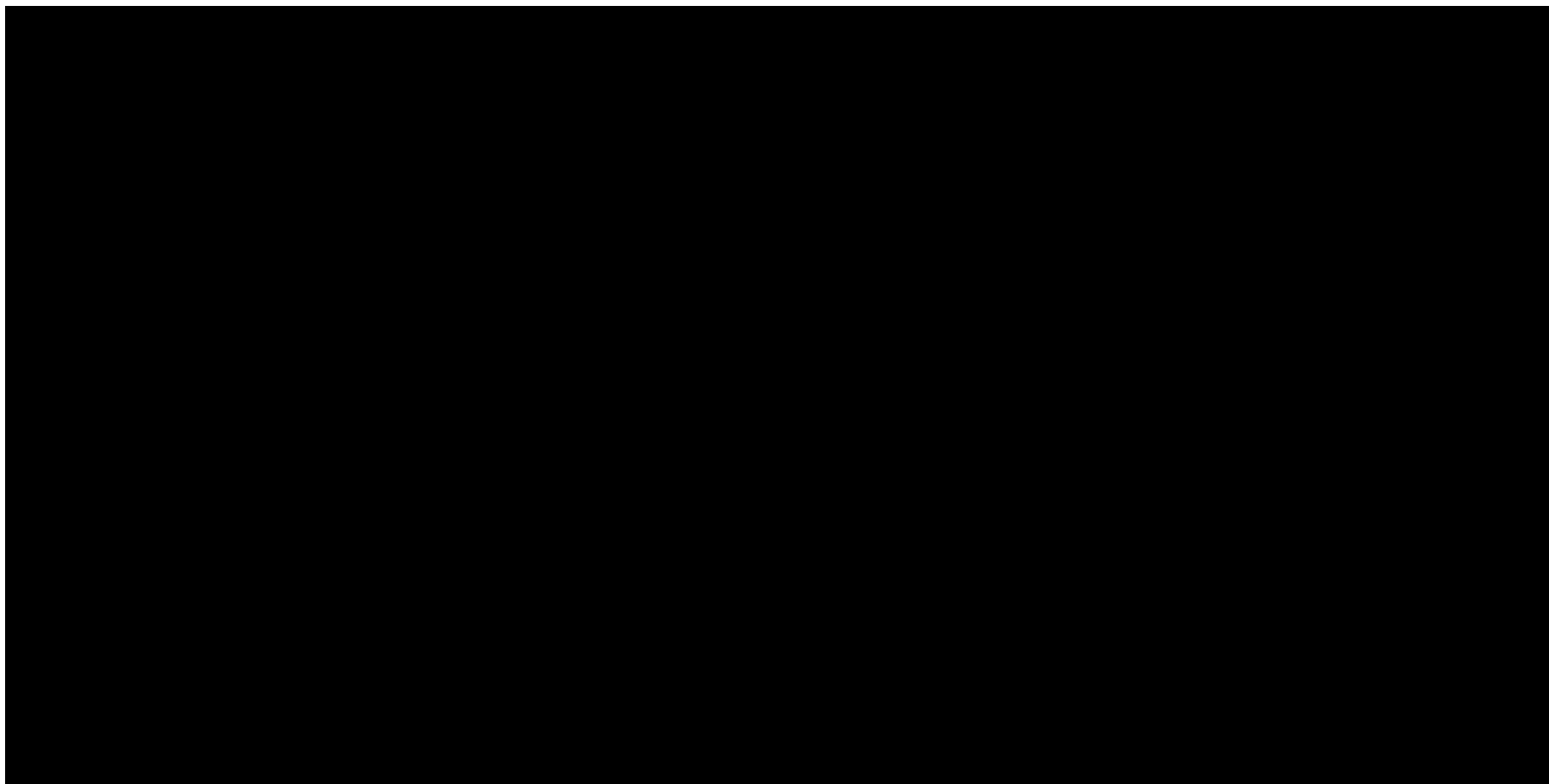
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

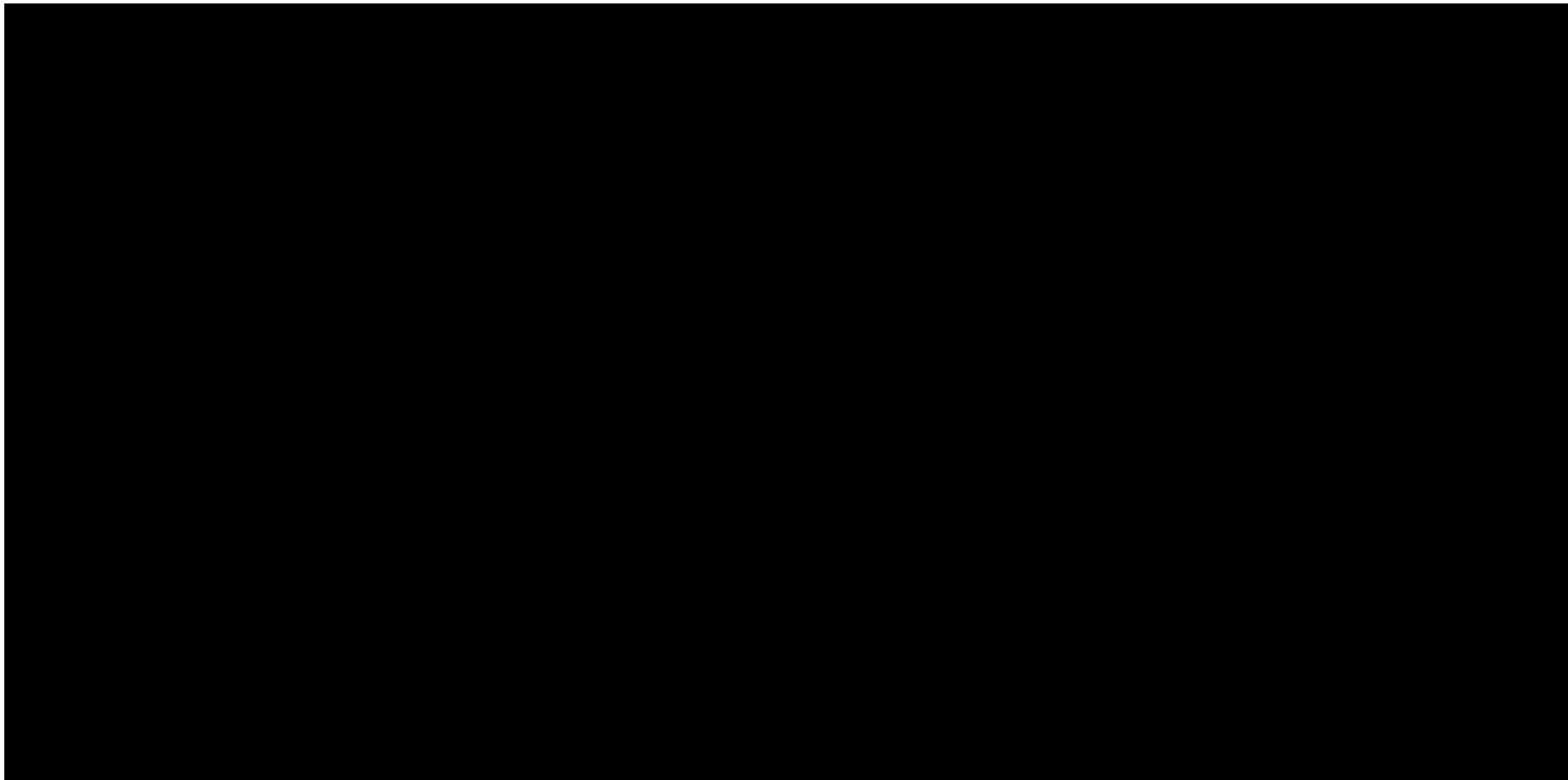




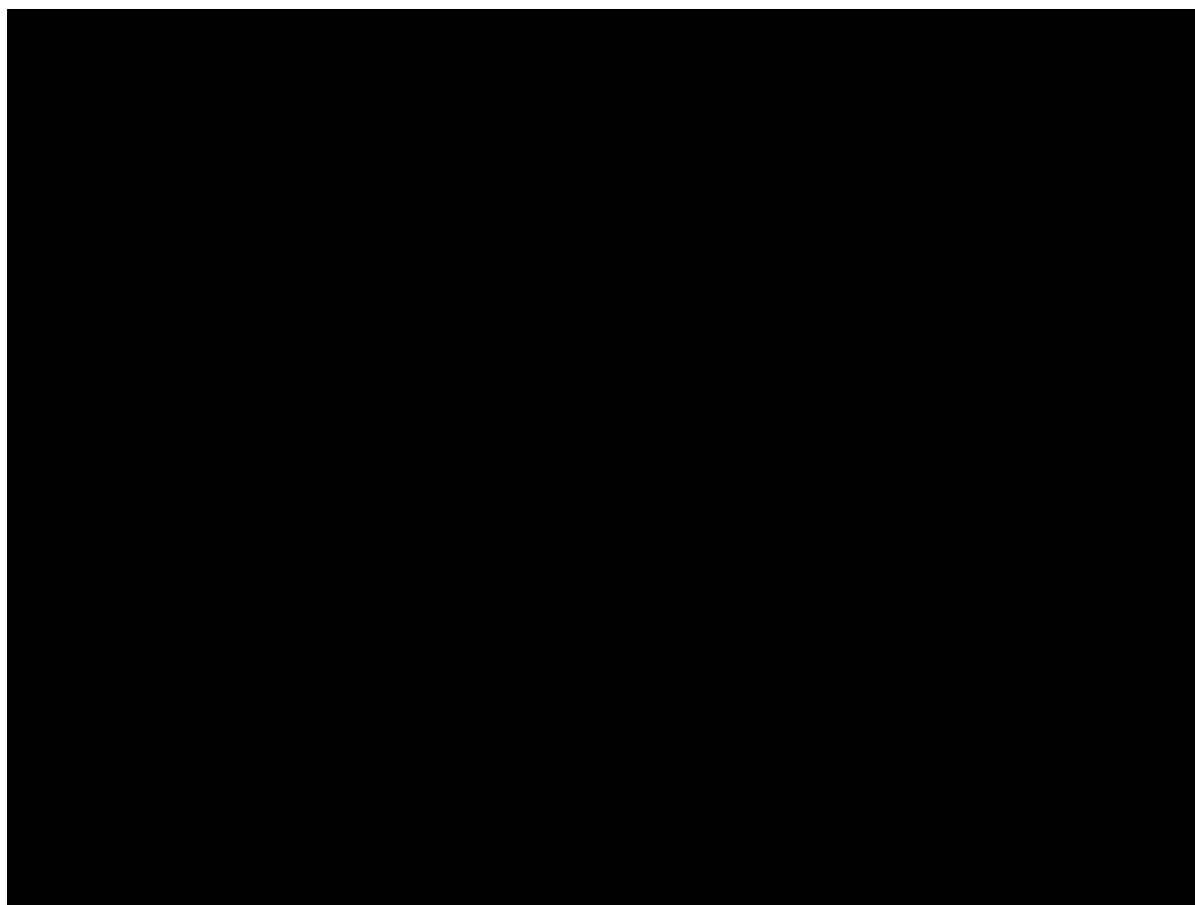
Diagramy tornado przedstawiono poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



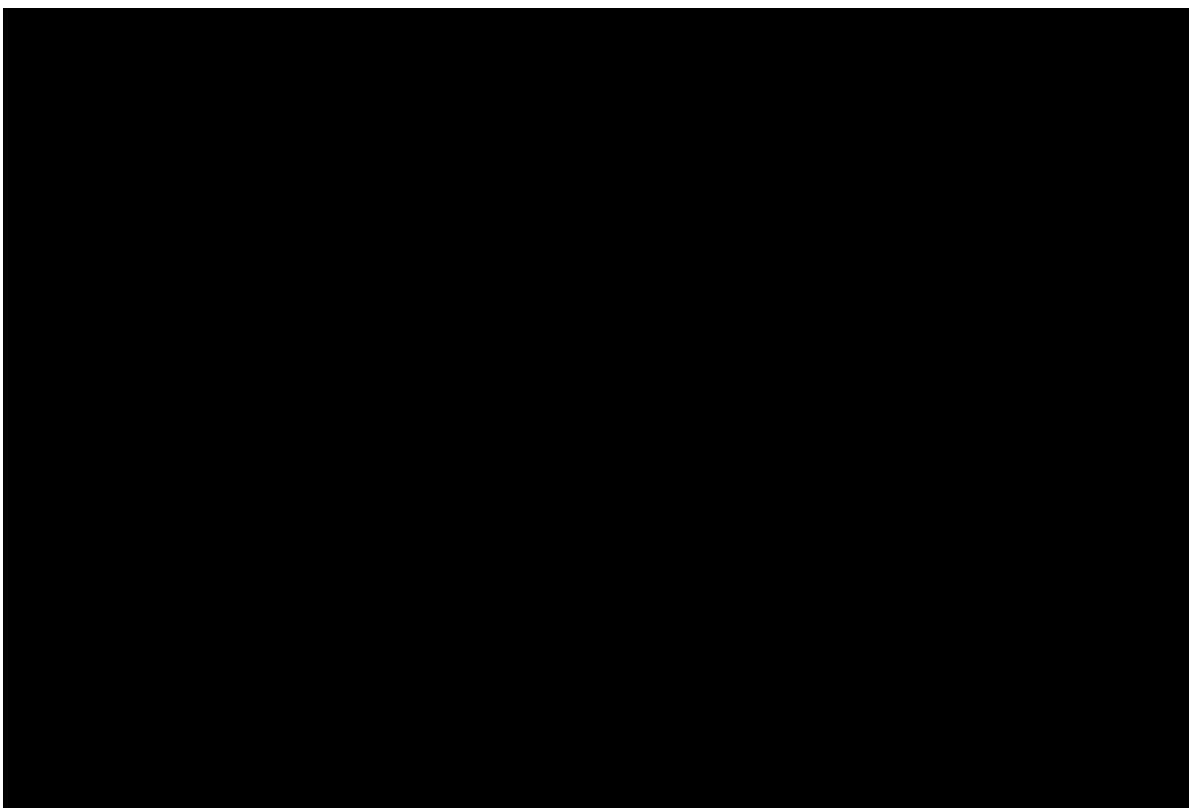
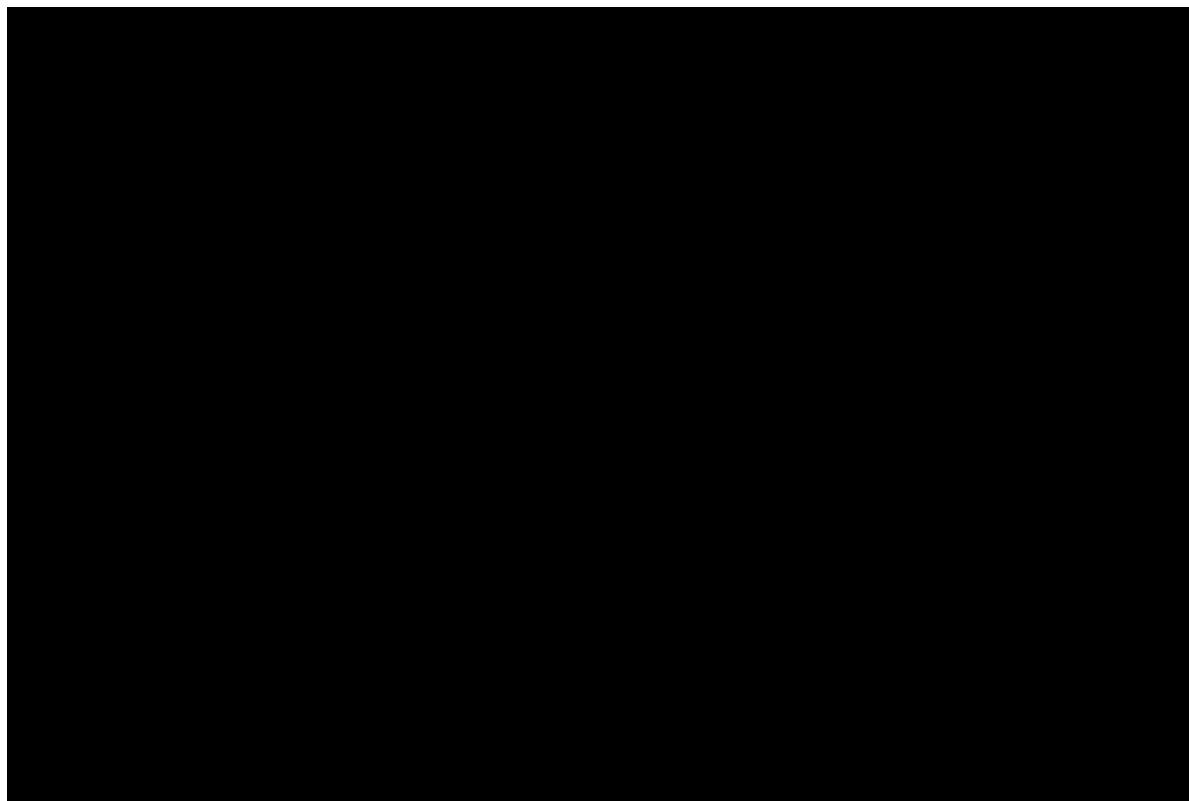


Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

**Tabela 35. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.**

		Średnia	95% LCI	95% UCI
<b>Wariant z RSS</b>				
<b>QALY</b>	<b>Tagrisso®</b>	8,10	6,39	9,38
	<b>Obserwacja</b>	6,09	5,77	6,40
	<b>Różnica</b>	2,01	0,32	3,26
<b>Wariant bez RSS</b>				
<b>QALY</b>	<b>Tagrisso®</b>	8,11	6,46	9,39
	<b>Obserwacja</b>	6,09	5,79	6,40
	<b>Różnica</b>	2,02	0,38	3,28

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 dojrzałości danych z badania ADAURA dotyczących długoterminowych konsekwencji zdrowotnych wystąpienia nawrotów choroby. W analizie wpływ tego ograniczenia zredukowano poprzez uwzględnienie dojrzałych danych klinicznych z innych źródeł i przeprowadzenie modelowania opartego na procesach Markowa uwzględniających efekty kolejnych linii leczenia niezależnie od stosowanej interwencji przed wystąpieniem nawrotu choroby, tylko od rodzaju stosowanego leczenia kolejnych linii. Niemniej jednak, sam fakt wykorzystania danych z kilku źródeł stanowi ograniczenie analizy.

Niepewny jest również moment wyleczenia pacjenta z analizowanej populacji. Z tego powodu aspekty te testowano szeroko w analizie wrażliwości i wykazano, że uwzględnienie prognozy wyleczenia choroby w zakresie do 8 lat nie wpływa istotnie na wnioski z analizy. Wzrost odsetka wyleczonych pacjentów również nie był obserwowany w badaniu ADAURA. Niemniej jednak, przy tak wysokim dodatkowym efekcie wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od choroby jak obserwowano w badaniu ADAURA (efekt ten skłonił do wcześniejszego zakończenia badania) wzrost odsetka wyleczonych pacjentów (tj. pacjentów bez nawrotu choroby w długiej perspektywie czasowej) wydaje się naturalną konsekwencją wynikającą z zaobserwowanych wyników.

Co więcej, nie odnaleziono informacji jednoznacznie wskazujących, że pacjent bez zdarzeń związanych z chorobą po resekcji raka płuca ma rokowania zbliżone do osób z populacji generalnej. Niemniej jednak, dostępne dane z badań klinicznych pod postacią niskiej liczby zgonów wśród pacjentów z analizowanej populacji w okresie przed nawrotem odległym choroby wydają się potwierdzać to założenie.

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. Z tego powodu w analizie wrażliwości większość parametrów kosztowych testowano w szerokim zakresie – wykazano, że nie mają one istotnego wpływu na wnioski.

## **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.

W niniejszym modelu uwzględniono metody analizy indywidualnych danych pacjentów w celu eliminacji zjawiska konkurencyjności zdarzeń opracowane przez Williams i wsp. 2017 [167]. Wygenerowane dane zostały później wykorzystane w ramach standardowego modelowania przeżycia i zaimplementowane do modelu utworzonego w MS Excel. Williams i wsp. 2017 [167] podaje również kod pełnego modelu analizy przeżycia uwzględniającej zjawisko konkurencyjności zdarzeń na podstawie estymatorów Aalena-Johansena. W ramach walidacji odtworzono analizę opartą na estymatorach Aalena-Johansena dla danych z badania ADAURA i porównano jej wyniki z prognozami modelu Markowa. Stopień obsadzenia stanów klinicznych na podstawie modelu Markowa porównano ze stopniem obsadzenia stanów klinicznych na podstawie modelu R zaproponowanego przez Williams i wsp. 2017 [167]. Stwierdzono wysoką zgodność wyników obydwu analiz.

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

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) nie zidentyfikowano pełnotekstowych analiz uwzględniających analogiczny problem decyzyjny – zidentyfikowano wyłącznie wstępne dokumenty dotyczące wniosku o refundację ozymertynibu w warunkach brytyjskich zawierające ocenę modelu oryginalnego [152].

Model oryginalny zaadaptowany do warunków polskich stanowi przedmiot procesu ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich [152]. Wstępne informacje dotyczące oceny modelu oryginalnego przez ekspertów z Wielkiej Brytanii świadczą, o podobnych zbieżności wyników niniejszej analizy oraz wyników modelu oryginalnego mając na uwadze różnice w: kosztach leków, schematach leczenia uwzględnionych na dalszych etapach choroby (np. model oryginalny uwzględniał stosowanie wyłącznie ozymertynibu w stanie „DM1”), wysokości stopy dyskontowej dla kosztów (3,5% w modelu oryginalnym) i wysokości wag użyteczności specyficznych dla danego kraju (dane dotyczące osób z populacji generalnej i wysokość wagi użyteczności stanu „DM2” – w modelu oryginalnym wykorzystano dane z

---

Labbe 2017 [84] ale po konwersji do warunków brytyjskich). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] przy uwzględnieniu wszystkich niepewnych parametrów i założeń.

### **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.).

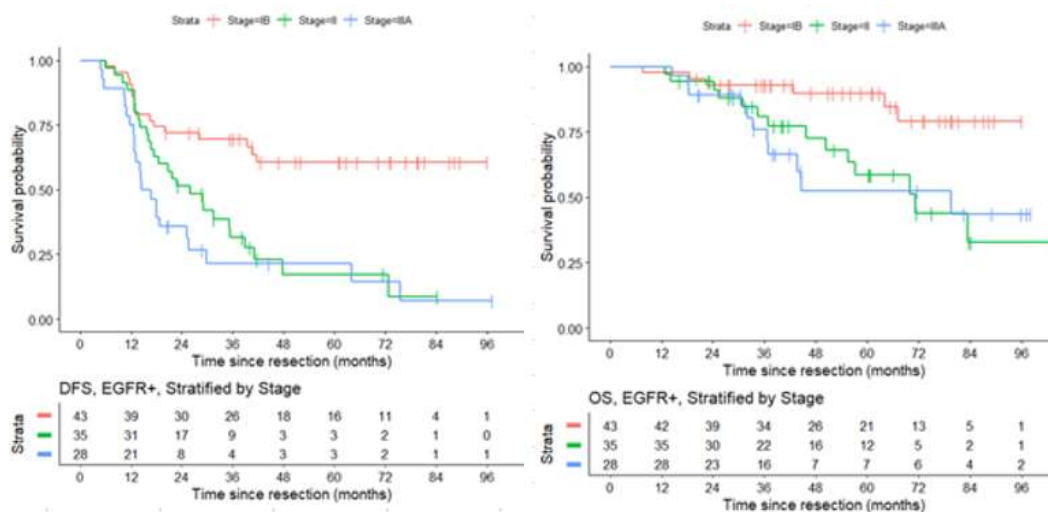
Prognozy niniejszego modelu dla ramienia obserwacji zostały potwierdzone przez wyniki nieopublikowanego jeszcze badania z Kanady (badanie o akronimie POTENT, w trakcie publikacji) [164]. Badaniem objęto 106 pacjentów z NDRP po radykalnej resekcji guza i z obecnością mutacji EGFR; mediana okresu obserwacji wyniosła 60,7 miesiąca.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



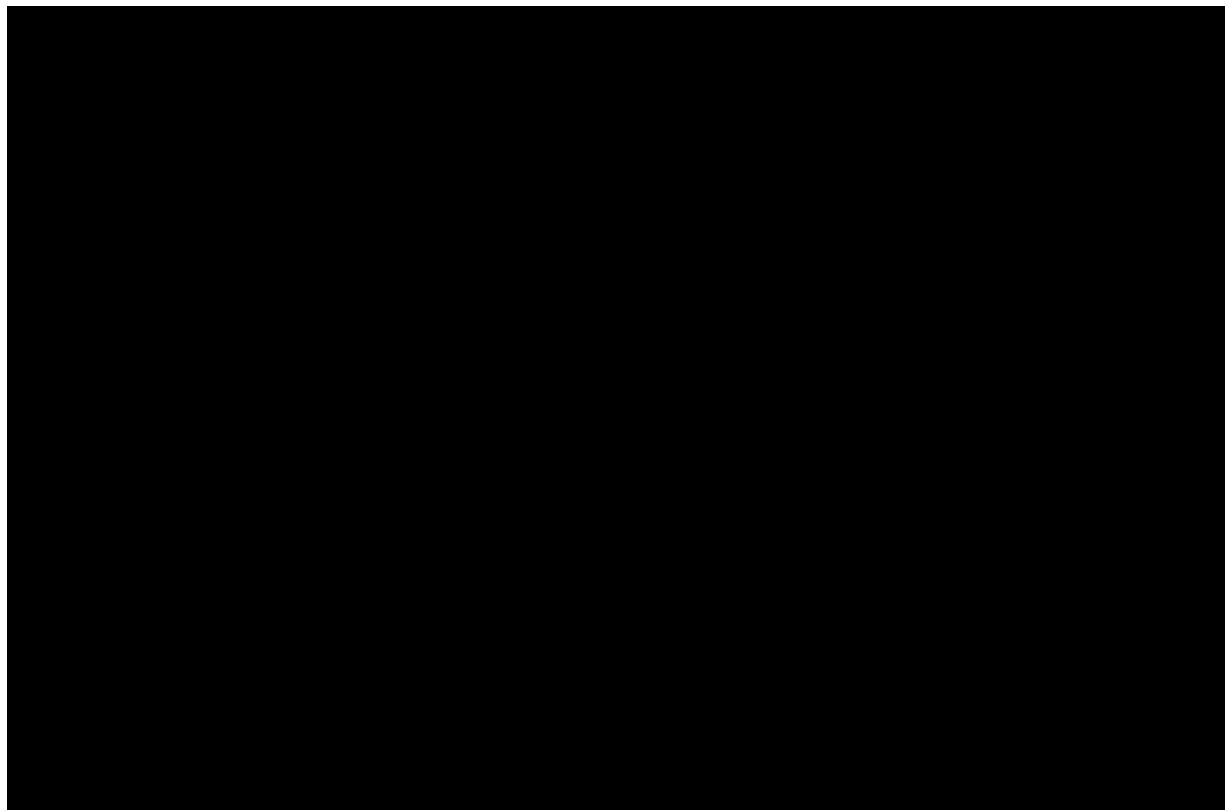
Badanie POTENT uwzględniło wyższy odsetek pacjentów z rakiem w stadium IB (41% w badaniu POTENT vs [REDACTED]) i niższy odsetek pacjentów z rakiem w stadium IIIA (28% w

badaniu POTENT vs ██████████). Prawdopodobnie ten aspekt odpowiada za nieznacznie wyższy DFS i OS w badaniu POTENT niż w badaniu ADAURA. Badanie POTENT wskazało na znacznie wyższy DFS i OS wśród pacjentów z rakiem w stadium IB (wykresy poniżej).



**Rysunek 32. DFS (wykres po lewej) i OS (wykres po prawej) pacjentów w badaniu POTENT wg stadium nowotworu.**

Potwierdzeniem wyników niniejszego modelowania są również wyniki badania ANITA [170] (por. rysunek poniżej).



W badaniu ANITA udział wzięli pacjenci przede wszystkim z rakiem płaskonabłonkowym (59%), bez informacji na temat mutacji EGFR poddawani uprzednio pneumonektomii (37%) lub lobektomii (58%). W badaniu ADAURA obserwowano pacjentów z gruczolakorakiem, mutacją EGFR i po zabiegu lobektomii (97%). Pomimo tych różnic w populacji pacjentów krzywe DFS pacjentów z badania ANITA przebiegają podobnie do krzywej ramienia obserwacji modelu. Wydaje się, że w badaniu ANITA większa liczba pacjentów doznała nawrotu choroby przed 2 rokiem po resekcji/ operacji niż w badaniu ADAURA. Po 2 roku po resekcji/ operacji trend ten się jednak odwrócił.

Uwagę zwraca fakt, iż wykazany w badaniu ADAURA dodatkowy efekt pod postacią DFS został przełożony w niniejszym modelu na przedłużenie OS. Jest to oczekiwany efekt ze względu na charakter pacjentów z analizowanej populacji, u których możliwe jest jeszcze wyleczenie choroby i zapobieganie jej nawrotom. Z drugiej strony, w ramieniu komparatora (obserwacji) założono stosowanie ozymertynibu w leczeniu choroby zaawansowanej. Założenie to odzwierciedla specyficzny typ zjawiska *cross-over*, które powinno zmniejszyć obserwowany dodatkowy efekt pod postacią przedłużenia OS. Mając na uwadze sprawdzenie czy przełożenie przedłużenia DFS na przedłużenie OS przeprowadzone w niniejszym opracowaniu jest wiarygodne sprawdzono w jakim stopniu dodatkowe efekty ozymertynibu na innych etapach leczenia NDRP korelują z OS (tabela poniżej).

**Tabela 36. Porównanie dodatkowych efektów w PFS/DFS i OS po zastosowaniu ozymertynybu w leczeniu chorych na NDRP.**

	Wskazanie	Komparator	% <i>cross-over</i> komparatora	Zysk w medianie PFS / DFS	Zysk w medianie OS	Stosunek zysku OS/PFS
<b>Badanie FLAURA [64], [80]</b>	NDRP zaawansowany, EGFRm+, I linia	EGFR-TKI starszej generacji	<b>30,7%</b> całej grupy komparatora (ITT)	Zysk PFS= 8,7 mies.	6,8 mies.	<b>78%</b>
<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 dane z AURA3 po dopasowaniu)</b>	NDRP zaawansowany, EGFRm+, II+ linia	pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna	0%	Zysk PFS= 5,7 mies.	12,4 mies.	218%
<b>Porównanie pośrednie PFS i OS AURAex/AURA2 vs IMPRESS (tylko II linia) [60]</b>	NDRP zaawansowany, EGFRm+, II+ linia	pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna	0%	Zysk PFS= 4,4 mies.	12,4 mies.	282%
<b>Badanie AURA3 [101], [129], [135]</b>	NDRP zaawansowany, EGFRm+, II+ linia	pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna	<b>70,7%</b> całej grupy komparatora (ITT)	Zysk PFS= 5,7 mies.	4,3 mies.	<b>75%</b>
<b>Badanie AURA3 – korekta efektu <i>cross-over</i> [135]</b>	NDRP zaawansowany, EGFRm+, II+ linia	pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna	0% zgodnie z założeniami metody	Zysk PFS= 5,7 mies.	10,9 mies.	191%
<b>Nie i wsp. 2018 [67]</b>	NDRP zaawansowany, EGFRm+, III linia	bewacyzumab + docetaksel	Wszyscy po progresji	Zysk PFS= 7,3 mies.	brak danych	-
<b>Niniejszy model (analiza podstawowa uwzględniająca dane z badania ADAURA)</b>	NDRP po radykalnej resekcji, EGFRm+	obserwacja				

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 tym, że wyniki modelu nie przeszacowują dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS. Stosunek przedłużenia mediany OS do przedłużenia mediany DFS jest zbliżony ze stosunkiem przedłużenia mediany OS do przedłużenia mediany PFS z badań, w których zjawisko *cross-over* jest powszechne (>30%).

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym EGFR.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz nieopublikowane dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności (ICUR) niższym od przyjętego progu w przypadku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka, ale ICUR wyższym od przyjętego progu w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [40]. Wykorzystane w niniejszej analizie wyniki ekstrapolacji dostępnych danych wskazują, że na każde 100 pacjentów leczonych ozymertynibem po resekcji NDRP w stadium IB-III (i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej) w miejsce samej obserwacji:

- dodatkowo 32 pacjentów można uznać za wyleczonych (tj. DFS $\geq$ 5 lat);
- unikniętych zostanie 12 nawrotów lokalnych lub regionalnych, a u pacjentów z nawrotem średni czas do jego wystąpienia wydłuży się o około 14,8 miesiąca;
- unikniętych zostanie 33 nawrotów odległych, a u pacjentów z tym nawrotem średni czas do jego wystąpienia wydłuży się o około 22,6 miesiąca;
- unikniętych zostanie 31 kolejnych progresji po nawrocie odległym, a u pacjentów z progresją średni czas do jej wystąpienia wydłuży się o około 3,3 miesiąca.

Dodatkowy efekt kliniczny ozymertynibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (tj. wśród pacjentów z nawrotem odległym) spowodował redukcję generalnego efektu leczenia uzupełniającego ozymertynibem. Średnia długość życia pacjentów z nawrotem odległym choroby po leczeniu uzupełniającym ozymertynibem wynosząca 7,2 miesiąca została wydłużona do około 26,5 miesiąca w



grupie kontrolnej (sama obserwacja). Za te różnice odpowiadają różnice w skuteczności klinicznej schematów stosowanych wśród pacjentów z nawrotem odległym choroby (chemioterapia w grupie badanej vs. ozymertynib i EGFR-TKI wcześniejszej generacji w grupie kontrolnej).

Powyższe świadczy, że model został poprawnie skonstruowany, gdyż uwzględnia różnice w skuteczności klinicznej schematów leczenia na późniejszych etapach raka płuc, tj. po zakończeniu stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie EGFR zamiast samej obserwacji (horyzont dożywności) jest związane ze wzrostem liczby lat życia (o około 2,7 roku), liczby lat życia skorygowanych o jakość (o około 2,2 roku),

Analiza wrażliwości potwierdziła opłacalność wnioskowanej technologii

W analizie wykazano, że stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie EGFR może zagwarantować lepsze wyniki zdrowotne pacjentów z NDRP w Polsce względem aktualnej sytuacji zakładającej stosowanie ozymertynibu wśród pacjentów z analizowanej populacji tylko po wystąpieniu nawrotu choroby.

Podsumowując, inwestycja płatnika w leczenie chorych ozymertynibem na wczesnym etapie zaawansowania NDRP z mutacją EGFR (stadium IB – III) jest kosztowo-efektywna i pozwala zarówno na zminimalizowanie liczby utraconych istnień ludzkich, jak i redukcję kosztów ponoszonych później na leczenie nawrotowej/opornej postaci raka płuca. Wyniki ekstrapolacji dostępnych danych wskazują, że na każde 100 pacjentów leczonych ozymertynibem po resekcji NDRP w stadium IB-III w miejsce wyłącznie obserwacji przypada 32 dodatkowych pacjentów, których uznać można za wyleczonych (brak nawrotu choroby przez co najmniej 5 lat).

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: lipiec 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r. poz. 74).
- [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: lipiec 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 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: lipiec 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2021 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: lipiec 2021).
- [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] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [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: lipiec 2021).
- [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) – 1e. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lutego 2021 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 (5a). Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. [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 1 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 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 2 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 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 (1c). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 stycznia 2021 r. [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, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang JC-H, Lu Y, Atagi S, Aix SP, Rukazenzov 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.0000000000010460.
- [80] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov 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, Kölbek 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, Kölbek 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, Steward 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.clcc.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.000000000000156
- [95] Lin, J. J., Cardarella, S., Lydon, C. A., Dahlberg, S. E., Jackman, D. M., et al. (2016). Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 11(4): 556-565
- [96] Yoshioka, H., Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., et al. (2014). Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 8117). DOI: jco.2014.32.15\_suppl.8117
- [97] Batson, S., Mitchell, S. A., Windisch, R., Damonte, E., Munk, V. C., et al. (2017). Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 10: 2473-2482.
- [98] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](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, Bannouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):417-23. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
- [101] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramaling SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [102] Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477.
- [103] Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finfern 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 dnia 01-07-2021. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 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, Szkultecka-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, Schwenkglens 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/smw.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, Leighl 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] Gribsch 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, Finnen 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] GUS. Trwanie życia w 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- [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] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [137] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji 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 2020 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [138] Katalog produktów odrębnych (1b). Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 14/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 stycznia 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [139] Katalog radioterapii (1d). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [140] Katalog refundowanych substancji czynnych – 1t. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lutego 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [141] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) – 1b. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [142] Andreas S, Chouaid C, Danson S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCaBIS). *Lung Cancer*. 2018 Oct;124:298–309
- [143] Katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [144] Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenkov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
- [145] Planchard D. Adjuvant Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1780-1782. doi: 10.1056/NEJMe2029532. PMID: 33113300.
- [146] [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak\\_pluca\\_2019.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf)
- [147] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (lipiec 2021).
- [148] Dziedzic DA, Rudzinski P, Langfort R, Orlowski T; Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Surgical Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2016 Sep;17(5):e157-e167. doi: 10.1016/j.clcc.2015.12.013. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26831834.
- [149] Dziedzic D, Rudzinski P, Langfort R, Orlowski T; Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). Results of surgical treatment and impact on T staging of non-small-cell lung cancer adjacent lobe invasion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Sep;50(3):423-7. doi: 10.1093/ejcts/ezw110. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27032471.
- [150] Krawczyk P, Ramlau R, Chorostowska-Wynimko J, Powrózek T, Lewandowska MA, Limon J, Wasąg B, Pankowski J, Kozielski J, Kalinka-Warzocho E, Szczęśna A, Wojas-Krawczyk K, Skroński M, Dziadziuszko R, Jaguś P, Antoszevska E, Szumiło J, Jarosz B, Woźniak A, Józwicki W, Dyszkiewicz W, Pasięka-Lis M, Kowalski DM, Krzakowski M, Jassem J, Milanowski J. The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jan;141(1):61-8. doi: 10.1007/s00432-014-1789-x. Epub 2014 Aug 3. PMID: 25086987; PMCID: PMC4282872.
- [151] Ostrowski M, Marjanski T, Dziedzic R, Jelitto-Gońska M et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdansk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants of 2 lung cancer screening programmes. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019;29:266–73.
- [152] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10756/documents> oraz <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NiHR133568/#/>
- [153] 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, Liverpool, 2019. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NiHR129027/#/>
- [154] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta653/documents/committee-papers-2>
- [155] Witlox WJA, Ramaekers BLT, Joore MA, Dingemans AC, Praag J, Belderbos J, Tissing-Tan C, Herder G, Haitjema T, Ubbels JF, Lagerwaard J, El Sharouni SY, Stigt JA, Smit EF, van Tinteren H, van der Noord V, Groen HJM, De Ruyscher DKM. Health-related quality of life after prophylactic cranial irradiation for stage III non-small cell lung cancer patients: Results from the NVALT-11/DLCRG-02 phase III study. *Radiother Oncol*. 2020 Mar;144:65-71. doi: 10.1016/j.radonc.2019.10.016. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31733490.



- [156] Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):903-7. doi: 10.1136/thx.2010.136390. PMID: 20861294.
- [157] Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Dec;5(12):1953-7. doi: 10.1097/jto.0b013e3181f77a6a. PMID: 21155140.
- [158] Manser RL, Wright G, Byrnes G, Hart D, Conron M, Carter R, McLachlan SA, Campbell DA. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. *Lung Cancer*. 2006 Aug;53(2):217-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.05.002. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16765475.
- [159] Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z. PMID: 27567613.
- [160] Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, Miller MC, Weeks JC, Swan JS, McMahon PM. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Med Decis Making*. 2015 Apr;35(3):371-87. doi: 10.1177/0272989X15570364. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25670839.
- [161] Bendixen M, Kronborg C, Jørgensen OD, Andersen C, Licht PB. Cost-utility analysis of minimally invasive surgery for lung cancer: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Oct 1;56(4):754-761. doi: 10.1093/ejcts/ezz064. PMID: 30838382.
- [162] Komunikat DGL z 20-03-2020. 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 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [163] Komunikat DGL z 25-06-2019. 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 grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [164] Informacje na temat wyników porównania danych z badań POTENT i ADAURA. Data on file.
- [165] <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-v-2021>
- [166] AOTMiT. Materiały do zlecenia 40/2021 (Tagrisso w 3+ linii leczenia). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materiały-2021/7311-40-2021-zlc>
- [167] Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Mak*. 2017;37(4):427-39.
- [168] Potter D, Brothers R, Kolacevski A, Koskimaki JE, McNutt A, Miller RS, et al. Development of CancerLinQ, a Health Information Learning Platform From Multiple Electronic Health Record Systems to Support Improved Quality of Care. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2020 Oct;4(4):929-37
- [169] Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incelet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2589-97. doi: 10.1056/NEJMoa043623. PMID: 15972865.
- [170] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):719-27. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):797. PMID: 16945766.
- [171] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenkov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866-74. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4235. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670455.
- [172] Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJ, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019 Feb 20;12:1413-1421. doi: 10.2147/OTT.S189438. PMID: 30863108; PMCID: PMC6388947.
- [173] Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Mar 31;7:27

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



---

[174] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ.* 2019 Mar;20(2):205–16.

[175] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2021 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ADAURA [144].	14
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania FLAURA [64], [80], [116].	15
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z rejestru <i>CancerLinQ</i> .	16
Tabela 4. Charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.	18
Tabela 5. Wyniki modelowania w zakresie odsetka pacjentów bez zdarzeń i ogólnego odsetka pacjentów żyjących w poszczególnych grupach.	29
Tabela 6. Źródła danych na temat prawdopodobieństw przejść między stanami.	33
Tabela 7. Wyniki modeli „ <i>mixture cure</i> ” dla danych z badania ANITA.	39
Tabela 8. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DF” → „LRR”.	42
Tabela 9. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DF” → „DM1”.	45
Tabela 10. Roczne ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski [134].	47
Tabela 11. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „LRR” → „DM1”.	51
Tabela 12. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DM1” → „DM2”.	55
Tabela 13. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DM1” → „Death”.	57
Tabela 14. Statystyczna ocena dopasowania modeli parametrycznych dla przejścia „DM2” → „Death”.	59
Tabela 15. Porównanie wyników modelu dla odmiennych parametrycznych modeli przejść TP1 i TP2 z danymi DFS i OS z badania ADAURA.	61
Tabela 16. Ryzyko zdarzeń niepożądanych.	64
Tabela 17. Wagi użyteczności (EQ-5D) w badaniu ADAURA.	67
Tabela 18. Wagi użyteczności (EQ-5D) w grupach pacjentów z lub bez zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+.	68
Tabela 19. Ocena wpływu poszczególnych zmiennych na wagi użyteczności.	69
Tabela 20. Efekty stałe modelu mieszanego najlepiej odzwierciedlającego wagi użyteczności (EQ-5D) z badania ADAURA.	69
Tabela 21. Wagi użyteczności stanów modelu.	69
Tabela 22. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych.	70
Tabela 23. Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski [46].	70
Tabela 24. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w latach 2015 – 2020.	73
Tabela 25. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	74
Tabela 26. Uwzględnione koszty jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii.	75
Tabela 27. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tagrisso® 80 mg, 30 tabletek.	76
Tabela 28. Koszt radioterapii w stanie „LRR”.	78
Tabela 29. Koszt leków, podawania i monitorowania w cyklu modelu.	80
Tabela 30. Średnie zużycie zasobów medycznych w cyklu i ich koszty jednostkowe.	81
Tabela 31. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	82
Tabela 32. Scenariusze analizy wrażliwości.	83
Tabela 33. Parametry i założenia analizy podstawowej.	88
Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej.	97
Tabela 35. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	104
Tabela 36. Porównanie dodatkowych efektów w PFS/DFS i OS po zastosowaniu ozymertynibu w leczeniu chorych na NDRP.	111
Tabela 37. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 05.07.2021).	128
Tabela 38. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.	131
Tabela 39. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	139

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Tabela 40. 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 02.07.2021). .....	140
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] .....	144
Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] .....	148
Tabela 43. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	152

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Czas do dyskontynuacji leczenia w badaniu ADAURA. ....	19
Rysunek 2. Rozpatrywany w analizie szlak postępowania terapeutycznego. ....	20
Rysunek 3. Modelowane przeżycie całkowite (OS). ....	28
Rysunek 4. Schemat modelu Markowa: stany kliniczne i dozwolone przejścia między stanami (TP). ....	32
Rysunek 5. DFS z badania ANITA [170]. ....	37
Rysunek 6. Porównanie wyników ekstrapolacji danych z badań ANITA [170] i ADAURA. Górny wykres zakłada brak wyleczenia wśród pacjentów z ADAURA; dolny wykres – wyleczenie u 95% chorych po 5 latach. ....	38
Rysunek 7. DFS wśród pacjentów z badania POTENT [164]. ....	40
Rysunek 8. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „DF” → „LRR”. ....	41
Rysunek 9. Wykres reszt Schoenfeld’a (lewy) i wykres skumulowanego hazardu (prawy) dla przejścia „DF” → „LRR”. ....	42
Rysunek 10. Modele parametryczne dopasowane do danych „DF” → „LRR”. ....	43
Rysunek 11. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „DF” → „DM1”. ....	44
Rysunek 12. Wykres reszt Schoenfeld’a (lewy) i wykres skumulowanego hazardu (prawy) dla przejścia „DF” → „DM1”. ....	45
Rysunek 13. Modele parametryczne dopasowane do danych „DF” → „DM1”. ....	46
Rysunek 14. Wskaźniki zagrożeń chwilowych dla TP1 i TP2 (najlepiej dopasowane modele). ....	49
Rysunek 15. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „LRR” → „DM1”. ....	50
Rysunek 16. Modele parametryczne dopasowane do danych „LRR” → „DM1”. ....	51
Rysunek 17. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „DM1” → „DM2”. ....	54
Rysunek 18. Modele parametryczne dopasowane do danych „DM1” → „DM2”. ....	55
Rysunek 19. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „DM1” → „Death”. ....	56
Rysunek 20. Modele parametryczne dopasowane do danych „DM2” → „Death”. ....	57
Rysunek 21. Wykres Kaplan-Meier dla przejścia: „DM2” → „Death”. ....	59
Rysunek 22. Modele parametryczne dopasowane do danych „DM2” → „Death”. ....	60
Rysunek 23. DFS i OS w modelu analizy podstawowej. ....	63
Rysunek 24. Wagi użyteczności (EQ-5D) w badaniu ADAURA: EOT – pomiar na koniec leczenia. ....	67
Rysunek 25. Niezdyskontowana średnia długość życia pacjenta z analizowanej populacji. ....	93
Rysunek 26. Przepływ pacjentów w modelu. Średni czas leczenia ozymertynibem w grupie kontrolnej określono dla pacjenta rozpoczynającego leczenie w okresie równym średniemu wystąpieniu nawrotu odległego lub progresji po tym nawrocie. ....	94
Rysunek 27. Diagram tornado. ██████████. ....	100
Rysunek 28. Diagram tornado. ██████████. ....	101
Rysunek 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████. ....	103
Rysunek 30. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████. ....	103
Rysunek 31. Porównanie danych z badania ADAURA, prognoz modelu Markowa oraz danych z badania POTENT [164]. ....	108
Rysunek 32. DFS (wykres po lewej) i OS (wykres po prawej) pacjentów w badaniu POTENT wg stadium nowotworu. ....	109
Rysunek 33. Porównanie danych z badania ADAURA, prognoz modelu Markowa oraz danych z badania ANITA [170]. ....	110
Rysunek 34. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	130
Rysunek 35. 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. ....	143

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



## 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 resekcji nowotworu. 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 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 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 płuca, 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 wyrażeń 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.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



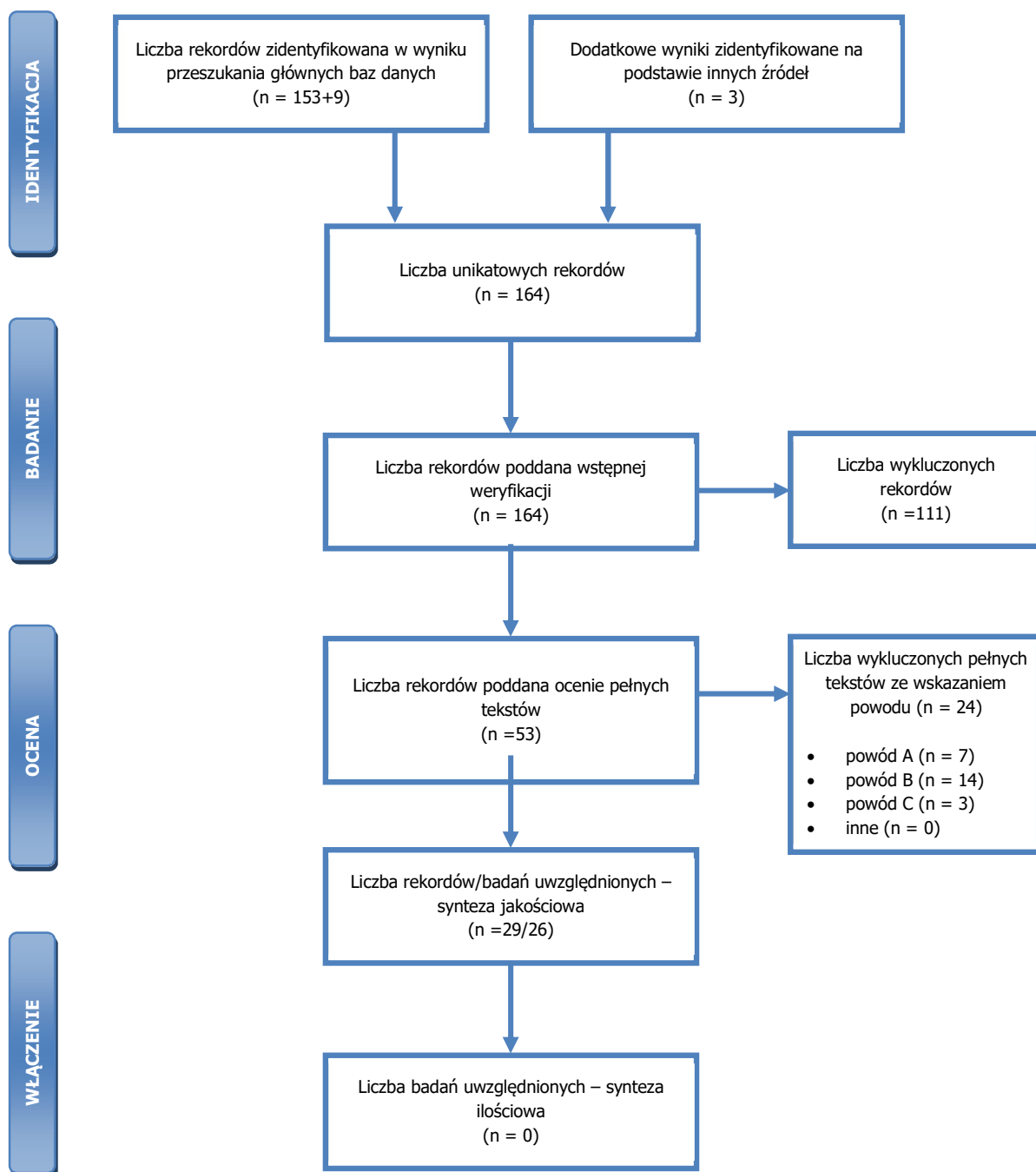
**Tabela 37. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 05.07.2021).**

	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>	58 087	171 613
#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>	1 569	4 516
#3	<b>Punkty końcowe</b> <i>qaly OR qualy 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>	2 362 143	904 792
#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>	144 892	11 376
#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>	153	9
<b>Suma rekordów</b>		162	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		161	
<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 wyrażen z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		3 (raport EEG [85], dane z FLAURA, dane z ADAURA)	
<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>		164	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		164	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		53	
<b>sumarycznie**:</b>		24	



	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	7 ([112], [120], DOI: 10.1080/13696998.2020.1718156, 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):	14 (DOI: 10.1097/SLA.0000000000003231, 10.1002/cncr.32782, 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):	3 ([121], [124], DOI: 10.2217/fon-2019-0796)	
	inne:	0	
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<b>29 (26)</b>	

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



**Rysunek 34. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 26 zestawów wag użyteczności pacjentów z NDRP opisanych w 29 dokumentach źródłowych.

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wagi użyteczności.**

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubione dane uwzględnione w analizie)	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
<b>1. Analiza danych badania ADAURA</b>	Badanie rejestracyjne dla wnioskowanej technologii; dane SF-36 przekonwertowane do indeksów EQ-5D (normy UK) z wykorzystaniem algorytmu [173]; analiza uwzględniająca mieszane model z efektami losowymi dotyczącymi pacjenta i/lub regionu.	Brak wpływu leczenia (ramiona) na wagi użyteczności ( $p=0,408$ ); istotny wpływ wyłącznie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ ( $p=0,048$ ) oraz wysokości wagi użyteczności na początku analizy ( $p<0,001$ ; model z 3 czynnikami).  Średnia waga użyteczności pacjenta bez zdarzeń niepożądanych stopnia 3+: <b>0,825</b> ; ze zdarzeniami: 0,802 (tj. <b>-0,023</b> )	Dane odnoszą się do stanu(ów) przed nawrotem choroby, przede wszystkim „stanu DF”;  Ograniczenia: procedura mapowania do EQ-5D; normy UK
<b>2. Andreas 2018 [142]</b>	Badanie przekrojowe (bez analizy związku przyczynowo skutkowego i obserwacji pacjenta przez dłuższy okres) 306 pacjentów z UK, Niemiec i Francji, kwestionariusz EQ-5D  Populacja: dorośli pacjenci z NDRP po całkowitej resekcji nowotworu w stadium IB-IIIa (wersja 7)	Średnie wagi użyteczności: 1) „DF”: <b>0,72</b> (95% CI: 0,68–0,75; $n = 238$ , od 0,71 w Niemczech do 0,73 we Francji) 2) „LRR”: <b>0,62</b> (95% CI: 0,51–0,74; $n = 19$ , od 0,58 w Niemczech do 0,66 we Francji)  3) Przerzuty odległe lub choroba terminalna: <b>0,67</b> (95% CI: 0,55–0,78; $n = 32$ od 0,59 w UK do 0,73 we Francji i Niemczech)	Uwzględniono w analizie wrażliwości; dane dla większości analizowanych stanów modelu;  Ograniczenia: przekrojowe, brak adyustacji względem różnych charakterystyk pacjentów, nieoczekiwane wyniki (pacjenci z przerzutami odległymi lub chorobą terminalną mają wyższą jakość życia niż pacjenci z przerzutami lokalnymi, regionalnymi); populacja szersza niż wnioskowana (brak oceny mutacji EGFR)
<b>3. Witlox 2020 [155]</b>	Badanie randomizacyjne oceniające efekty naświetlania czaszkowego w profilaktyce przerzutów do mózgu, kwestionariusz EQ-5D	Średnia z obydwu ramion z 36 miesięcy obserwacji: <b>0,774</b> (dane z tabeli A2)	Dotyczy stanów przede wszystkim przed nawrotem (podano dane dla wszystkich pacjentów z grupy bez podania stanu)  Ograniczenia: Tylko stadium III NDRP, brak oceny mutacji EGFR, brak raportowania danych dla poszczególnych stanów
<b>4. Grutters 2010 [156]</b>	Badanie przekrojowe pacjentów z NDRP leczonych Holandii, 260 pacjentów, kwestionariusz EQ-5D	Tylko zdarzenia niepożądane i początkowe leczenie miały wpływ na wagi użyteczności.  Bez nawrotu po leczeniu (DF?): <b>0,76</b> Radioterapia i chemioterapia (LRR?): <b>0,69</b>	Dane dotyczą różnych grup chorych – w zależności od wcześniejszego leczenia, brak pełnego odzwierciedlenia stanów w modelu

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubione dane uwzględnione w analizie)	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
5. Jang 2010 [157]	Badanie przekrojowe w 1 ośrodku z Kanady, celem była konwersja QLQ-C30 do wag użyteczności, EQ-5D	Bez nawrotu (DF): 0,76 – <b>0,77</b> Lokalnie zaawansowany rak (LRR): <b>0,78</b> Nawrót (LR lub DM) leczony: 0,69 – 0,77	Szeroka populacja pacjentów, w różnym stadium choroby i różnymi charakterystykami; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk;
6. Manser 2006 [158]	Badanie podłużne w 1 ośrodku, 18 miesięcy, 92 pacjentów, waga użyteczności AQLQ (Australia)	Operacyjny <b>0,67</b>	Szeroka populacja pacjentów, w różnym stadium choroby i różnymi charakterystykami; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk;
7. Naik 2016 [159]	Badanie przekrojowe w 1 ośrodku z Kanady, kwestionariusz EQ-5D	Po chorobie lokalnej lub regionalnie zaawansowanej <b>0,78</b> Po chorobie dystalnej: 0,77	Szeroka populacja pacjentów, w różnym stadium choroby i różnymi charakterystykami; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk;
8. Tramontano 2015 [160]	Badanie przekrojowe wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca (2396 pacjentów), USA, kwestionariusze EQ-5D, SF-6D	Po resekcji (DF?): <b>0,81</b> ; po chemoradioterapii (LRR?): <b>0,77</b>	Szeroka populacja pacjentów, w różnym stadium choroby i różnymi charakterystykami; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk;
9. Bendixen 2019 [161]	Badanie randomizowane z kwestionariuszem EQ-5D oceniające efekty różnych metod resekcji nowotworu płuc, 201 pacjentów z Danii	Po 52 tygodniach: 0,84 – 0,86 (średnia <b>0,85</b> )	Szeroka populacja pacjentów, w różnym stadium choroby i różnymi charakterystykami; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk;
10. Analiza danych badania FLAURA (materiał dostarczony z modelem; uwzględniony w [116])	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 ± 0,0069 Progresja: 0,704 ± 0,0152	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2”;  Ograniczenia: procedura mapowania do EQ-5D, normy UK
11. Labbé i wsp., 2017 [84]	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+), <b>0,84</b> (EGFR+, ozymertynib) Progresja: <b>0,70</b> (EGFR+) Stabilna choroba, bez leczenia: 0,80 (EGFR+) W trakcie diagnozy, przed leczeniem: 0,80 (EGFR+)	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (dane Kanadyjskie, wszystkie linie leczenia łącznie); dane EQ-5D, taryfy kanadyjskie; brak adjustacji względem wszystkich charakterystyk;
12. Fleeman i wsp., 2013 (ERG dla afatynibu) [85]	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	<u>Wagi użyteczności:</u> PFS: <b>0,784</b> (LUX-Lang 3) Progresja: 0,517-0,529 – średnia <b>0,522</b> (Chouaid i wsp., 2012 [103]) <u>Utrata wagi użyteczności:</u> Biegunka: -0,147 (LUX-Lang 3)	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja niezgodna z wnioskowaną; dane EQ-5D; brak adjustacji względem różnych charakterystyk; dane

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubione dane uwzględnione w analizie)	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
	3 (EQ-5D) i badania LUX-Lang 1 (EQ-5D) oraz opublikowanych źródeł (Nafees i wsp., 2008 [86], Chouaid i wsp., 2013 [103])	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])	przed i po progresji z różnych źródeł
<b>13. Nafees i wsp., 2008 [86]</b>	100 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na zaawansowanego NDRP	<u>Wagi użyteczności:</u> Odpowiedź na leczenie: 0,673 Stabilna choroba: <b>0,653</b> Progresja: <b>0,473</b> <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	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” 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>14. Doyle i wsp., 2008 [89]</b>	101 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii oceniających metodą SG stan zdrowia chorych na zaawansowanego NDRP	<u>Wagi użyteczności:</u> Odpowiedź na leczenie: 0,712 Stabilna choroba: 0,626 <u>Utrata wagi użyteczności:</u> Kaszel: -0,05 Duszność: -0,05 Ból: -0,07 Kaszel, duszność i ból: -0,17	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” lub „DM2” 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>15. Nafees i wsp., 2017 [102]</b>	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: <b>0,754</b> Progresja: <b>0,095</b> <u>Wagi użyteczności (UK):</u> Odpowiedź na leczenie: 0,883 Stabilna choroba: <b>0,840</b> Progresja: <b>0,166</b> <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	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” 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>16. Chouaid i wsp., 2013 [103], [123]</b>	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: <b>0,70 ± 0,24 (SD)</b> Progresja, ogółem: <b>0,58 ± 0,24 (SD)</b> I linia leczenia (PFS): 0,71 ± 0,24 (SD) I linia leczenia (progresja): 0,67 ± 0,20 (SD) II linia leczenia (PFS): 0,74 ± 0,18 (SD) II linia leczenia (progresja): 0,59 ± 0,34 (SD)	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” 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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubione dane uwzględnione w analizie)	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
		III linia leczenia i kolejne (PFS): 0,62 ± 0,29 (SD) III linia leczenia i kolejne (progresja): 0,46 ± 0,38 (SD)	Zaobserwowano (brak związku przyczynowego – badanie przekrojowe): - niższe wagi po progresji - niższe wagi w kolejnych liniach leczenia
<b>17. Iyer i wsp., 2013 [104]</b>	Badanie przekrojowe 1231 chorych na zaawansowany NDRP z Francji lub Niemiec; kwestionariusz EQ-5D	<u>Wagi użyteczności:</u> I linia leczenia: <b>0,63</b> ± 0,31 (SD) II linia leczenia: <b>0,53</b> ± 0,38 (SD)	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja w niezgodna z wnioskowaną (brak statusu mutacji); brak adjustacji względem różnych charakterystyk – porównanie wag użyteczności osób w różnych stanach klinicznych w momencie badania; brak
<b>18. AURA2, AURA3 [47], [55]</b>	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: 0,823 ± 0,010 (SE) Progresja, obydwie grupy: 0,727 ± 0,022 (SE)	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM2” Populacja dotyczy II i kolejnych 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)
<b>19. 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	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja niezgodna z wnioskowaną (ALK+ NDRP, I linia leczenia) raportująca wpływ progresji polegający na redukcji wagi użyteczności <b>0,088</b> . Wyniki badania potwierdzają założenia analizy podstawowej
<b>20. 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 0,815 Po wykluczeniu czynników zakłócających (wieloczynnikowa analiza) wykazano, że: - stosowanie chemioterapii wiąże się z niższą wagą użyteczności o 0,062 (95% CI: 0,12 do 0,01; p=0,02) od stosowania EGFR-TKI - pacjenci doznający progresji w trakcie leczenia mają obniżoną wagę użyteczności o 0,042 (95% CI: 0,07 do 0,01; p =0,006) - pacjenci stosujący ozymertynib mają taką samą wagę użyteczności jak pacjenci stosujący EGFR-TKI starszych generacji	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (głównie I linia leczenia dla ozymertynibu; kolejne linie w przypadku chemioterapii);  Wyniki badania potwierdzają założenia analizy podstawowej

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubione dane uwzględnione w analizie)	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
<b>21. 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 ( $p = 0,14$ )	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (38% EGFR+; 32% leczenie celowane); brak zależnych od stanów wag użyteczności. Wykorzystano wnioski z badania do weryfikacji założeń innych zestawów wag użyteczności stanów  Wyniki badania potwierdzają założenia analizy podstawowej
<b>22. 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 Progresa: 0,688	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja niezgodna z wnioskowaną (PD-L1+ NDRP) raportująca wpływ progresji polegający na redukcji wagi użyteczności o <b>0,022</b> (vs toksyczność) lub <b>0,087</b> (vs brak toksyczności)  Wyniki badania potwierdzają założenia analizy podstawowej
<b>23. 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 analiza) wykazano, że waga użyteczności pacjentów leczonych w III lub kolejnych liniach jest niższa o średnio 0,099 ( $p = 0,002$ )	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM2” Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (13% linia III lub kolejne, NDRP ogółem bez statusu mutacji EGFR; leczenie celowane u 31%);
<b>24. 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 0,805; chemioterapia: 0,778 (ważone odsetkiem odpowiedzi) Stan progresa: 0,715 (SD = 0,029)	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM1” i „DM2” Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (głównie II linia leczenia); Wyniki badania potwierdzają założenia analizy podstawowej
<b>25. 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 0,727 Średnia w badaniu (PFS + progresa): Afatynib: 0,71 Średnia w badaniu (PFS + progresa): Placebo: 0,69  Wpływ progresji w III linii: a) niezależna komisja: $-0,056$ (95% CI: $-0,083$ do $-0,028$ )	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM2” Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (III i kolejne linie leczenia 68% z mutacją genu EGFR); Wyniki badania potwierdzają założenia analizy podstawowej



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki (pogrubione dane uwzględnione w analizie)	Uwagi (powody wykluczenia/włączenia jako dane wejściowe modelu; ważne wnioski)
		b) badacz: -0,065 (-0,092 do -0,039)	
<b>26. 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	Dane odnoszą się do stanu(ów): „DM2” Populacja częściowo zgodna z wnioskowaną (ozymertynib w II linii leczenia); Wyniki badania potwierdzają założenia analizy podstawowej

## 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](http://embase.com)), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://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](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com/](http://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](http://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 ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji 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 ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po resekcji 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 zaawansowanego raka),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak ozymertynibu),
- 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 filtru 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.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Przy przeszukaniu portalu 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).

Tabela 39. 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 pharmaco-economic\$).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 pharmaco-economic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic\$):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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



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 40. 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 02.07.2021).**

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	1 565	4514

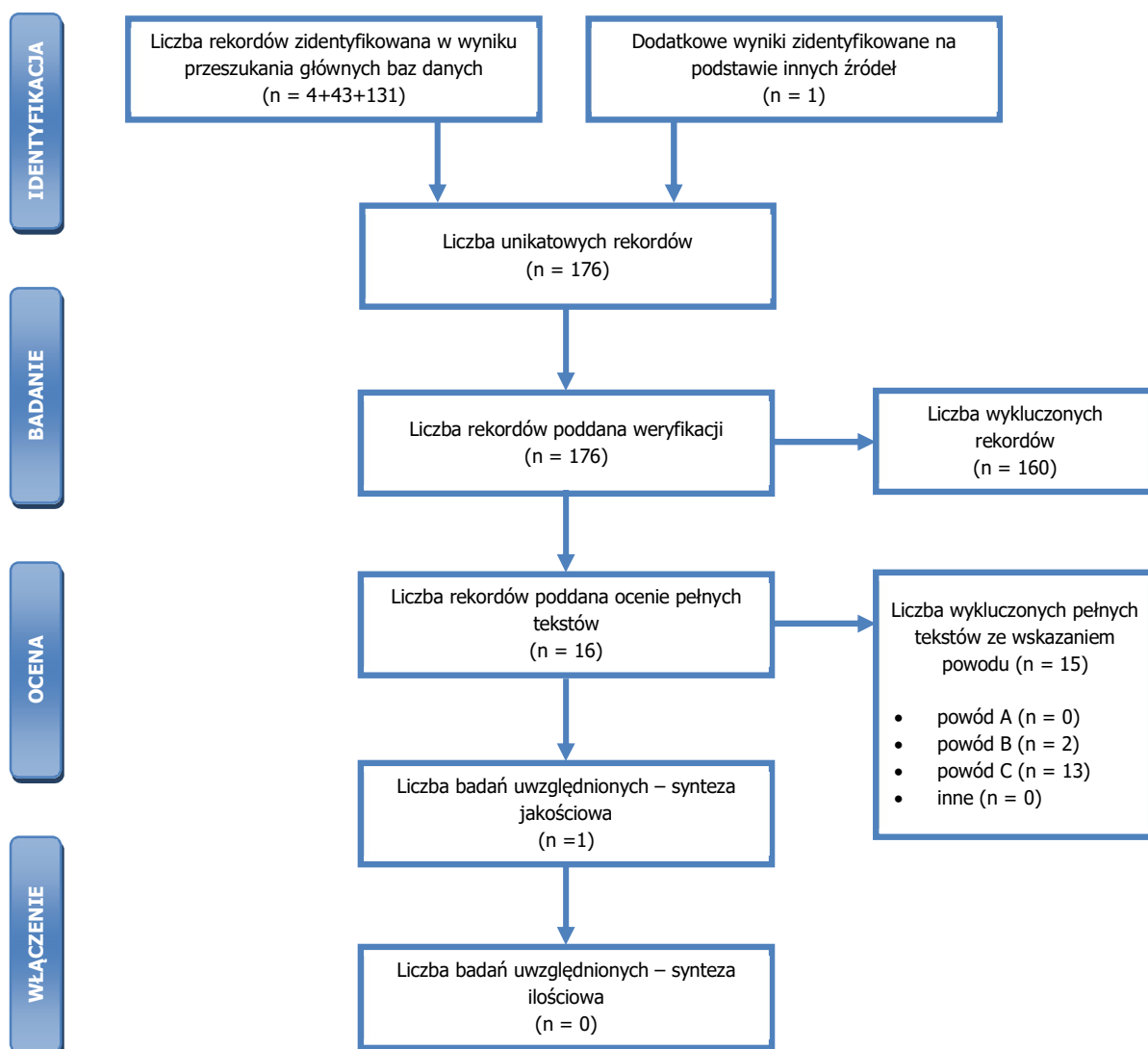
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>CRD: osimertinib OR tagrisso OR azd 9291 OR azd9291 OR mereletinib</b> <b>EMBASE.com: osimertinib OR tagrisso OR 'azd 9291' OR azd9291 OR mereletinib</b>			
#2	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b> <b>PubMed: (((((((((((((((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]))</b> <b>EMBASE: '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'))</b>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	925 356	1 215 312
#3	<b>Podsumowanie</b> <b>CRD: #1 IN NHSEED, HTA</b> <b>PubMed: #1 AND #2</b> <b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b>	4	43	131
Suma rekordów			178	

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		175	
	<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		1 ([152])	
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		176	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		176	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		16	
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>		15	
	• <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>		2 (DOI: 10.1177/1078155220930285, 10.1200/PO.20.00460)	
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>		13 ([153], [128], DOI: 10.2217/fon-2020-0084, 10.1080/13696998.2020.1815025, 10.1080/13696998.2020.1819822, 10.1080/14737167.2021.1847648, 10.3892/etm.2021.9774, 10.1002/cam4.3733, 10.1016/j.clinthera.2019.09.008, 10.1093/ajhp/zxaa197, 10.1080/14737167.2020.1779063, 10.1016/j.jtho.2017.10.012, 10.1080/13696998.2021.1901722)	
	• <b>inne:</b>		0	
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		1 [152]	

\* 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 35. 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 tylko wstępne informacje dotyczące analizy ekonomicznej przedkładanej NICE [152].

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



### 12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ██████████

Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)			Koszt Tagrisso (adjuwant)	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena (PLN)*
	Tagrisso	placebo	Różnica	Tagrisso	placebo	Różnica		Tagrisso	placebo		
DSA 00	8,48	6,27	2,21								
DSA 01	11,87	8,22	3,65								
DSA 02	7,66	5,89	1,78								
DSA 03	8,48	6,27	2,21								
DSA 04	10,68	7,42	3,26								
DSA 05	7,54	5,84	1,70								
DSA 06	8,50	6,28	2,22								
DSA 07	8,45	6,26	2,19								
DSA 08	8,48	6,27	2,21								
DSA 09	8,48	6,27	2,21								
DSA 10	8,48	6,27	2,21								
DSA 11	8,94	6,58	2,35								
DSA 12	8,48	6,27	2,21								
DSA 13	8,48	6,27	2,21								
DSA 14	8,48	6,27	2,21								
DSA 15	8,48	6,27	2,21								
DSA 16	8,48	6,27	2,21								
DSA 17	7,02	5,47	1,55								
DSA 18	8,23	6,27	1,96								
DSA 19	8,29	6,27	2,02								
DSA 20	7,17	5,67	1,50								
DSA 21	8,85	6,51	2,34								
DSA 22	7,78	5,90	1,88								
DSA 23	8,46	6,26	2,20								
DSA 24	8,48	6,27	2,21								
DSA 25	8,48	6,27	2,21								
DSA 26	8,48	6,27	2,21								
DSA 27	8,48	6,27	2,21								
DSA 28	8,48	6,27	2,21								
DSA 29	8,48	6,27	2,21								



Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)			Koszt Tagrisso (adjuwant)	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena (PLN)*
	Tagrisso	placebo	Różnica	Tagrisso	placebo	Różnica		Tagrisso	placebo		
DSA 30	8,48	6,27	2,21								
DSA 31	8,48	6,27	2,21								
DSA 32	8,60	6,27	2,33								
DSA 33	8,91	7,09	1,82								
DSA 34	8,48	6,27	2,21								
DSA 35	8,30	6,17	2,12								
DSA 36	8,30	6,27	2,03								
DSA 37	8,30	6,41	1,88								
DSA 38	8,48	6,17	2,30								
DSA 39	8,48	6,27	2,21								
DSA 40	8,48	6,41	2,06								
DSA 41	8,52	6,17	2,35								
DSA 42	8,52	6,27	2,25								
DSA 43	8,52	6,41	2,11								
DSA 44	7,70	5,88	1,82								
DSA 45	7,70	5,98	1,73								
DSA 46	7,70	6,27	1,43								
DSA 47	8,10	5,88	2,22								
DSA 48	8,10	5,98	2,12								
DSA 49	8,10	6,27	1,83								
DSA 50	8,48	5,88	2,59								
DSA 51	8,48	5,98	2,50								
DSA 52	8,48	6,27	2,21								
DSA 53	8,38	6,13	2,25								
DSA 54	8,43	6,20	2,23								
DSA 55	8,48	6,27	2,21								
DSA 56	8,61	6,47	2,14								
DSA 57	8,48	6,27	2,21								
DSA 58	8,62	6,49	2,14								
DSA 59	8,47	6,29	2,17								
DSA 60	8,48	6,27	2,21								
DSA 61	8,48	6,43	2,05								
DSA 62	8,47	6,26	2,21								
DSA 63	8,47	6,45	2,02								
DSA 64	8,48	6,28	2,20								
DSA 65	8,48	6,27	2,21								
DSA 66	8,48	6,26	2,22								

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)	Koszt Tagrisso	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)	ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena
	Tagrisso	placebo	Różnica					
DSA 67	8,48	6,27	2,21					
DSA 68	8,48	6,27	2,21					
DSA 69	8,48	6,27	2,21					
DSA 70	8,43	6,18	2,25					
DSA 71	8,48	6,27	2,21					
DSA 72	8,52	6,35	2,17					
DSA 73	8,43	6,19	2,24					
DSA 74	8,52	6,35	2,17					
DSA 75	8,35	6,04	2,32					
DSA 76	8,48	6,15	2,33					
DSA 77	8,48	6,35	2,13					
DSA 78	8,48	6,27	2,21					
DSA 79	8,48	6,27	2,21					
DSA 80	8,48	6,27	2,21					
DSA 81	8,48	6,27	2,21					
DSA 82	8,48	6,27	2,21					
DSA 83	8,48	6,27	2,21					
DSA 84	8,48	6,27	2,21					
DSA 85	8,48	6,27	2,21					
DSA 86	8,48	6,27	2,21					
DSA 87	8,48	6,27	2,21					
DSA 88	8,48	6,27	2,21					
DSA 89	8,48	6,27	2,21					
DSA 90	8,48	6,27	2,21					
DSA 91	8,48	6,27	2,21					
DSA 92	8,48	6,27	2,21					
DSA 93	8,48	6,27	2,21					
DSA 94	8,48	6,27	2,21					
DSA 95	8,48	6,27	2,21					
DSA 96	8,48	6,27	2,21					
DSA 97	8,48	6,27	2,21					
DSA 98	8,48	6,27	2,21					
DSA 99	8,48	6,27	2,21					
DSA 100	8,14	6,10	2,05					
DSA 101	8,79	6,43	2,36					
DSA 102	8,46	6,24	2,22					

Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)			Koszt Tagrisso (adjuwant)	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena (PLN)*
	Tagrisso	placebo	Różnica	Tagrisso	placebo	Różnica		Tagrisso	placebo		
DSA 103	8,49	6,30	2,20								
DSA 104	8,47	6,25	2,22								
DSA 105	8,48	6,29	2,19								
DSA 106	8,44	6,21	2,24								
DSA 107	8,51	6,33	2,18								
DSA 108	8,48	6,27	2,21								
DSA 109	8,48	6,27	2,21								
DSA 110	7,38	5,43	1,95								
DSA 111	8,48	6,27	2,21								
DSA 112	8,48	6,27	2,21								
DSA 113	8,48	6,27	2,21								
DSA 114	8,48	6,29	2,19								
DSA 115	8,49	6,33	2,16								
DSA 116	8,37	6,07	2,31								
DSA 117	8,32	5,86	2,47								
DSA 118	8,39	6,03	2,36								
DSA 119	8,35	5,89	2,46								
DSA 120	8,18	5,75	2,43								
DSA 121	8,13	5,57	2,55								
DSA 122	7,70	5,82	1,88								
DSA 123	7,82	5,85	1,96								
DSA 124	7,95	5,97	1,98								
DSA 125	6,98	5,41	1,57								
DSA 126	8,04	6,02	2,02								
DSA 127	8,31	6,15	2,16								
DSA 128	8,72	6,41	2,31								
DSA 129	8,48	6,27	2,21								

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



**Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.** [REDACTED]

Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)			Koszt Tagrisso (adiuwant)	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena (PLN)*
	Tagrisso	placebo	Różnica	Tagrisso	placebo	Różnica		Tagrisso	placebo		
DSA 00	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 01	11,87	8,22	3,65	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 02	7,66	5,89	1,78	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 03	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 04	10,68	7,42	3,26	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 05	7,54	5,84	1,70	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 06	8,50	6,28	2,22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 07	8,45	6,26	2,19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 08	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 09	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 10	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 11	8,94	6,58	2,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 12	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 13	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 14	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 15	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 16	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 17	7,02	5,47	1,55	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 18	8,23	6,27	1,96	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 19	8,29	6,27	2,02	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 20	7,17	5,67	1,50	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 21	8,85	6,51	2,34	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 22	7,78	5,90	1,88	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 23	8,46	6,26	2,20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 24	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 25	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 26	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 27	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 28	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 29	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 30	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 31	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 32	8,60	6,27	2,33	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 33	8,91	7,09	1,82	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DSA 34	8,48	6,27	2,21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)			Koszt Tagrisso (adiuwant)	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena (PLN)*
	Tagrisso	placebo	Różnica	Tagrisso	placebo	Różnica		Tagrisso	placebo		
DSA 35	8,30	6,17	2,12								
DSA 36	8,30	6,27	2,03								
DSA 37	8,30	6,41	1,88								
DSA 38	8,48	6,17	2,30								
DSA 39	8,48	6,27	2,21								
DSA 40	8,48	6,41	2,06								
DSA 41	8,52	6,17	2,35								
DSA 42	8,52	6,27	2,25								
DSA 43	8,52	6,41	2,11								
DSA 44	7,70	5,88	1,82								
DSA 45	7,70	5,98	1,73								
DSA 46	7,70	6,27	1,43								
DSA 47	8,10	5,88	2,22								
DSA 48	8,10	5,98	2,12								
DSA 49	8,10	6,27	1,83								
DSA 50	8,48	5,88	2,59								
DSA 51	8,48	5,98	2,50								
DSA 52	8,48	6,27	2,21								
DSA 53	8,38	6,13	2,25								
DSA 54	8,43	6,20	2,23								
DSA 55	8,48	6,27	2,21								
DSA 56	8,61	6,47	2,14								
DSA 57	8,48	6,27	2,21								
DSA 58	8,62	6,49	2,14								
DSA 59	8,47	6,29	2,17								
DSA 60	8,48	6,27	2,21								
DSA 61	8,48	6,43	2,05								
DSA 62	8,47	6,26	2,21								
DSA 63	8,47	6,45	2,02								
DSA 64	8,48	6,28	2,20								
DSA 65	8,48	6,27	2,21								
DSA 66	8,48	6,26	2,22								
DSA 67	8,48	6,27	2,21								
DSA 68	8,48	6,27	2,21								
DSA 69	8,48	6,27	2,21								
DSA 70	8,43	6,18	2,25								
DSA 71	8,48	6,27	2,21								

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)	Koszt Tagrisso	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)	ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena
	Tagrisso	placebo	Różnica					
DSA 72	8,52	6,35	2,17					
DSA 73	8,43	6,19	2,24					
DSA 74	8,52	6,35	2,17					
DSA 75	8,35	6,04	2,32					
DSA 76	8,48	6,15	2,33					
DSA 77	8,48	6,35	2,13					
DSA 78	8,48	6,27	2,21					
DSA 79	8,48	6,27	2,21					
DSA 80	8,48	6,27	2,21					
DSA 81	8,48	6,27	2,21					
DSA 82	8,48	6,27	2,21					
DSA 83	8,48	6,27	2,21					
DSA 84	8,48	6,27	2,21					
DSA 85	8,48	6,27	2,21					
DSA 86	8,48	6,27	2,21					
DSA 87	8,48	6,27	2,21					
DSA 88	8,48	6,27	2,21					
DSA 89	8,48	6,27	2,21					
DSA 90	8,48	6,27	2,21					
DSA 91	8,48	6,27	2,21					
DSA 92	8,48	6,27	2,21					
DSA 93	8,48	6,27	2,21					
DSA 94	8,48	6,27	2,21					
DSA 95	8,48	6,27	2,21					
DSA 96	8,48	6,27	2,21					
DSA 97	8,48	6,27	2,21					
DSA 98	8,48	6,27	2,21					
DSA 99	8,48	6,27	2,21					
DSA 100	8,14	6,10	2,05					
DSA 101	8,79	6,43	2,36					
DSA 102	8,46	6,24	2,22					
DSA 103	8,49	6,30	2,20					
DSA 104	8,47	6,25	2,22					
DSA 105	8,48	6,29	2,19					
DSA 106	8,44	6,21	2,24					
DSA 107	8,51	6,33	2,18					



Nr	Liczba QALY			Koszt całkowity (PLN)			Koszt Tagrisso (adiuwant)	Koszt Tagrisso (rak zaawansowany)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa cena (PLN)*
	Tagrisso	placebo	Różnica	Tagrisso	placebo	Różnica		Tagrisso	placebo		
DSA 108	8,48	6,27	2,21								
DSA 109	8,48	6,27	2,21								
DSA 110	7,38	5,43	1,95								
DSA 111	8,48	6,27	2,21								
DSA 112	8,48	6,27	2,21								
DSA 113	8,48	6,27	2,21								
DSA 114	8,48	6,29	2,19								
DSA 115	8,49	6,33	2,16								
DSA 116	8,37	6,07	2,31								
DSA 117	8,32	5,86	2,47								
DSA 118	8,39	6,03	2,36								
DSA 119	8,35	5,89	2,46								
DSA 120	8,18	5,75	2,43								
DSA 121	8,13	5,57	2,55								
DSA 122	7,70	5,82	1,88								
DSA 123	7,82	5,85	1,96								
DSA 124	7,95	5,97	1,98								
DSA 125	6,98	5,41	1,57								
DSA 126	8,04	6,02	2,02								
DSA 127	8,31	6,15	2,16								
DSA 128	8,72	6,41	2,31								
DSA 129	8,48	6,27	2,21								
DSA 130	8,48	6,27	2,21								

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 43. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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.	LIPIEC 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 lipca 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 przeglądy systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje lipiec 2021
<b>§ 5. ust 1.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna zawiera:</b>			
<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 34	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	TAK	Tabela 34	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wyszczególnieniem oszacowania 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 34; 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 34; 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 34; 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 33.	-
<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 33.	-
<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</li> </ul>	TAK	Tabela 34; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<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 34; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	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.	-
pkt 1	<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.
pkt 2	<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.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<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</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wartości użytych w analizie podstawowej?			
	<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 stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<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 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	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.	-
	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 39., Tabela 40	-
<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</li> </ul>	TAK	Tabela 37.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<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 opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??</li> </ul>	TAK	Rysunek 35.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<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 34.	-
§ 5. ust 11.	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.	-
§ 3. pkt 7 i 9	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
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze	TAK	Rozdział 2.2.	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
<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 szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
<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.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<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 ocenianej 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 ultrazadkiem 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.	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<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)	TAK	Rozdział 6.3.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?			
<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)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<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.	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<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. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<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</i> , NMB)?	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 [3] 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 umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.

