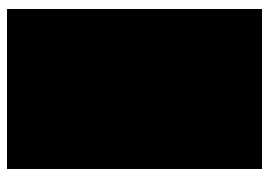




---

**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	17
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	20
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	32
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	32
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	37
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	38
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	41
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	41
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY .....	42
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	51
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	58
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	62
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	62
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	62
8. OGRANICZENIA ANALIZY .....	63
9. Dyskusja .....	64
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	65
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	66
12. BIBLIOGRAFIA .....	67
13. SPIS TABEL .....	76
14. SPIS RYSUNKÓW .....	77
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	78

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DFS</b>	ang. <i>Disease-free survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby
<b>EGFR-TKI</b>	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitors</i> ; Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NSCLC / NDRP</b>	ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuc (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>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>RDI</b>	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w 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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP) w stadium IB-III, z mutacją w genie EGFR, wcześniej poddawani radykalnej resekcji guza z lub bez zastosowania chemioterapii 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 [144] 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 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 obniżeniem). W opracowaniu wykorzystano konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak realizacji programu dla leczenia uzupełniającego ozymertynibem wśród pacjentów z analizowanej populacji) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.). W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono obserwację wszystkich pacjentów, którzy mogliby rozpocząć leczenie uzupełniające ozymertynibem w sytuacji jego finansowania. W nowym scenariuszu uwzględniono leczenie uzupełniające ozymertynibem wszystkich pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

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

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

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

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu: informacji na temat liczby zachorowań na raka płuca wśród osób w wieku 15 lat i starszych w Polsce w latach 1999 – 2018 (dane Krajowego Rejestru Nowotworów, KRN [147]: 22 – 23 tys. chorych rocznie), informacji na temat odsetka NDRP i odsetka typów histologicznych raka płuca diagnozowanych w Polsce (60,8% o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej) [146], [148], [149], informacji na temat częstotliwości wystąpienia mutacji genu EGFR wśród pacjentów z rakiem płuca w Polsce (około 10%) [150] oraz ustalonych

Ustalono, że stabilizacja liczby pacjentów, którzy będą rozpoczynać leczenie uzupełniające co roku może nastąpić już od 2. roku realizacji proponowanego programu lekowego, analogicznie jak dla ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia zaawansowanego NDRP wśród pacjentów z mutacją T790M [166]. Niemniej jednak, stabilizacja liczby pacjentów leczonych ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego może nastąpić między 4 a 6 rokiem jego realizacji. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej [175] ustalono, że podstawową konsekwencją kosztową wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii od komparatora jest redukcja częstotliwości i/lub przedłużenie czasu do nawrotów odległych (metastatycznej postaci NDRP). Wśród pacjentów z analizowanej populacji zakłada się występowanie nawrotów odległych przede wszystkim w pierwszych 5 latach od radykalnej resekcji guza.

Mając powyższe na uwadze niniejszą analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie czasowym 6 lat. Horyzont ten pozwolił na: uchwycenie wszystkich najważniejszych konsekwencji kosztowych wysokiej skuteczności klinicznej wnioskowanej

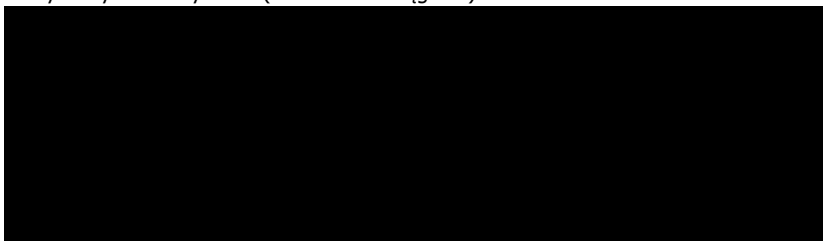
technologii u większości pacjentów i osiągnięcie momentu stabilizacji liczby pacjentów objętych leczeniem uzupełniającym w ramach proponowanego programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [175].

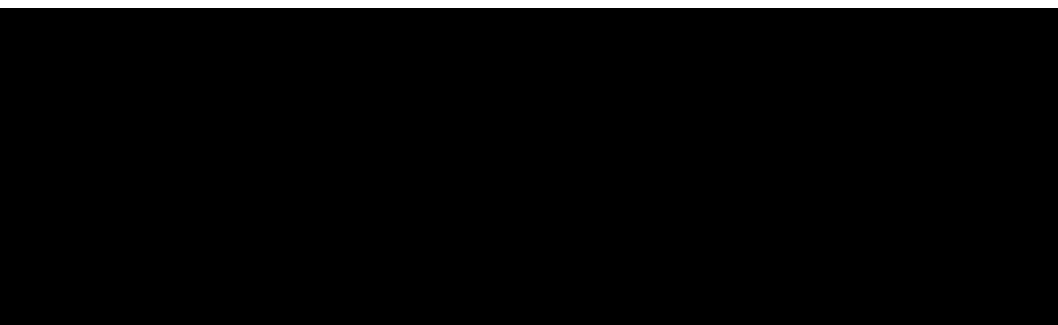
Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z mutacją w genie EGFR, wcześniej poddawanych radykalnej resekcji guza z lub bez chemioterapii adjuwantowej, którzy mogliby rozpocząć leczenie uzupełniające ozymertynibem wyniesie (wartości zaokrąglone):

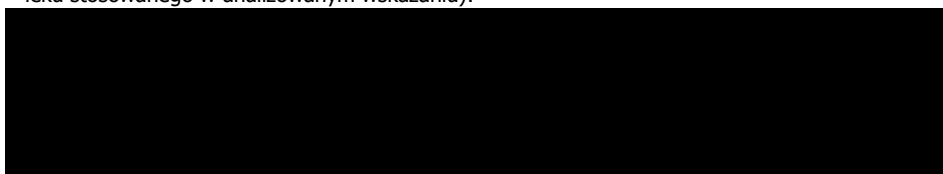


Liczbę pacjentów objętych proponowanym programem lekowym (tylko pacjenci stosujący ozymertynib w leczeniu uzupełniającym, niezależnie od roku rozpoczęcia tego leczenia) w nowym scenariuszu przedstawiono na wykresie poniżej.

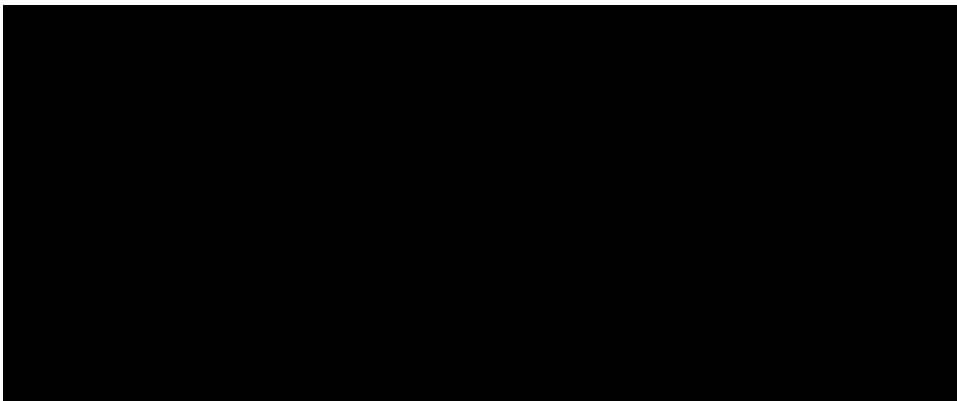


Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym NDRP będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

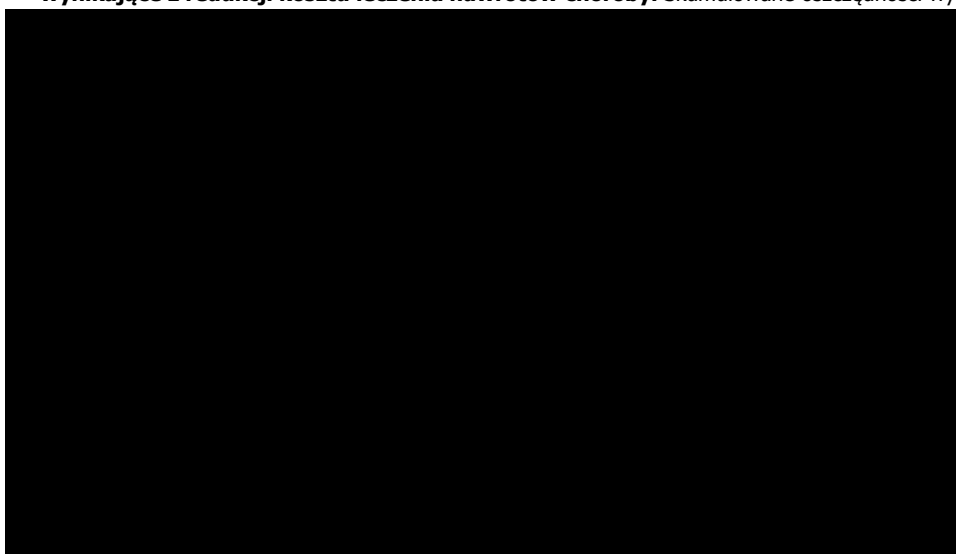
W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu leczniczego Tagrisso® stosowanego w leczeniu uzupełniającym wśród pacjentów z analizowanej populacji wyniosą (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu):



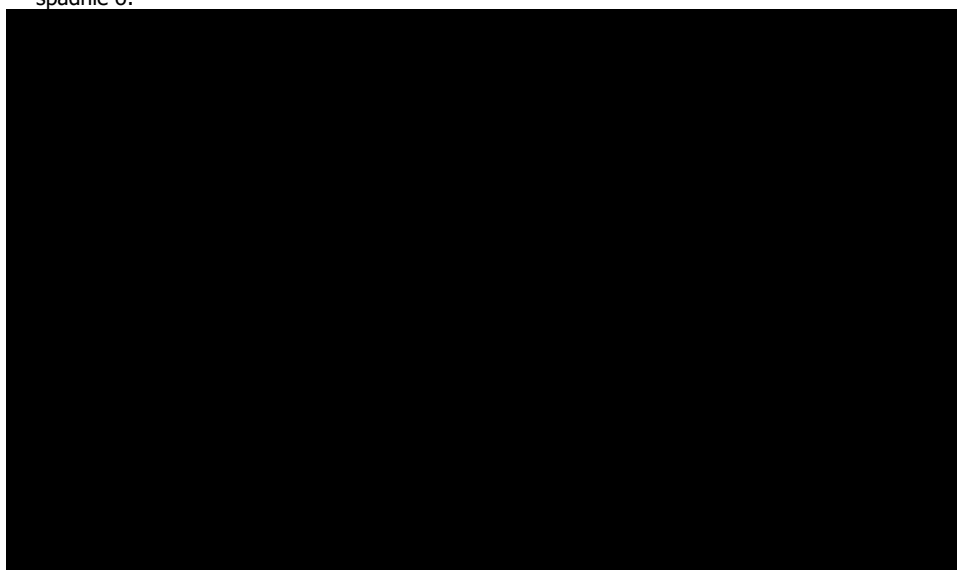
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



**Wzrostowi wykorzystania wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym towarzyszyć będą oszczędności wynikające z redukcji kosztu leczenia nawrotów choroby.** Skumulowane oszczędności wyniosą:

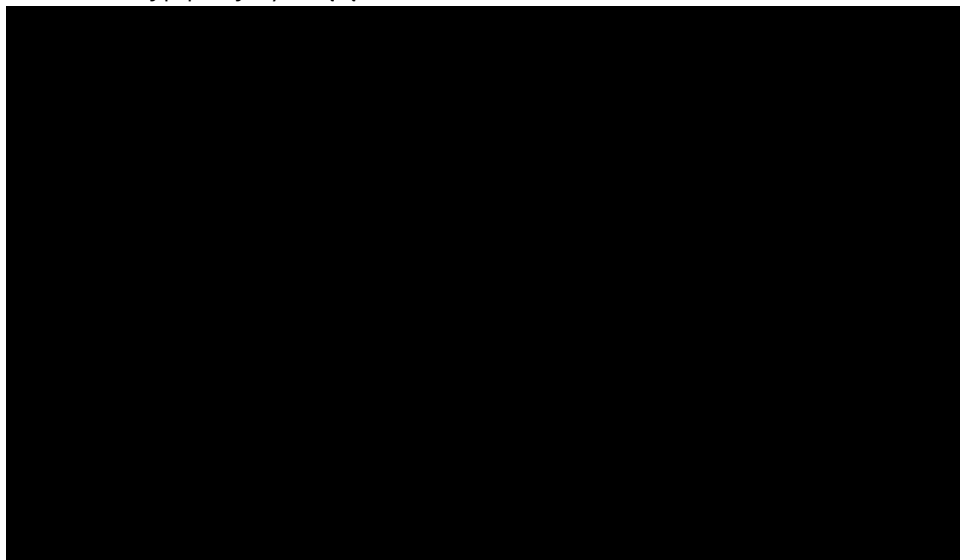


W ramach ww. oszczędności znaczny udział mają te wynikające ze zmniejszonego wykorzystania ozymertynibu w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP. Koszt ozymertynibu stosowanego w aktualnie realizowanym programie lekowym (zaawansowany NDRP) spadnie o:





Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Ustalono, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące: liczebności populacji docelowej (skrajne warianty oceny liczebności populacji), wysokość dawkowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu oraz wysokość dodatkowego kosztu związanego z testowaniem na obecność mutacji EGFR.

Świadczy to, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie miała bardzo istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego, natomiast pozwoli poprawić wyniki zdrowotne wśród pacjentów z NDRP w Polsce.

Dostępne dowody naukowe wskazują na bezprecedensową przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w sytuacji, kiedy od ponad 15 lat nie odnotowano jakiegokolwiek postępu w zakresie leczenia uzupełniającego w raku płuca [41]. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [40]. Przeprowadzona w analizie ekonomicznej [175] ekstrapolacja dostępnych danych z badań klinicznych wykazała, że na każdych 100 pacjentów leczonych ozymertynibem po radykalnej 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 nawrotem średni czas do nawrotu lokalnego lub regionalnego wydłuży się o około 14,8 miesiąca;
- unikniętych zostanie 33 nawrotów odległych, a u pacjentów z tym nawrotem średni czas do nawrotu odległego 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.

Tym samym, inwestycja płatnika publicznego w leczenie chorych ozymertynibem na wczesnym etapie zaawansowania NDRP z mutacją EGFR (stadium IB – III) pozwala zarówno na zminimalizowanie liczby utraconych istnień ludzkich, jak i redukcję kosztów ponoszonych później na leczenie nawrotowej/opornej postaci raka płuca.

## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w 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. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

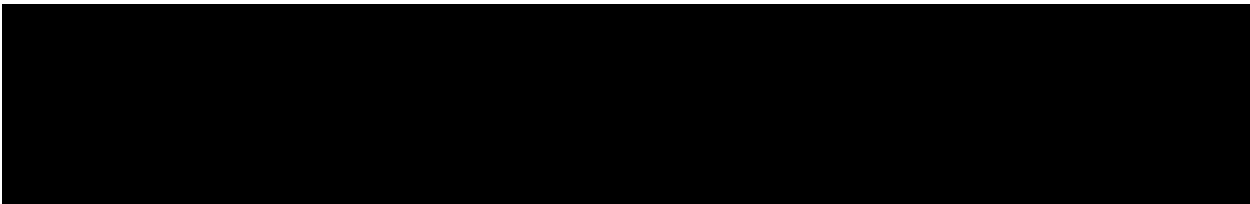
- populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP) w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), wcześniej poddawani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie 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 [144] 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 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 obniżeniem). W opracowaniu wykorzystano konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (O);

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

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

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



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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [175].

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



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

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ 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 wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca 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. 15 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

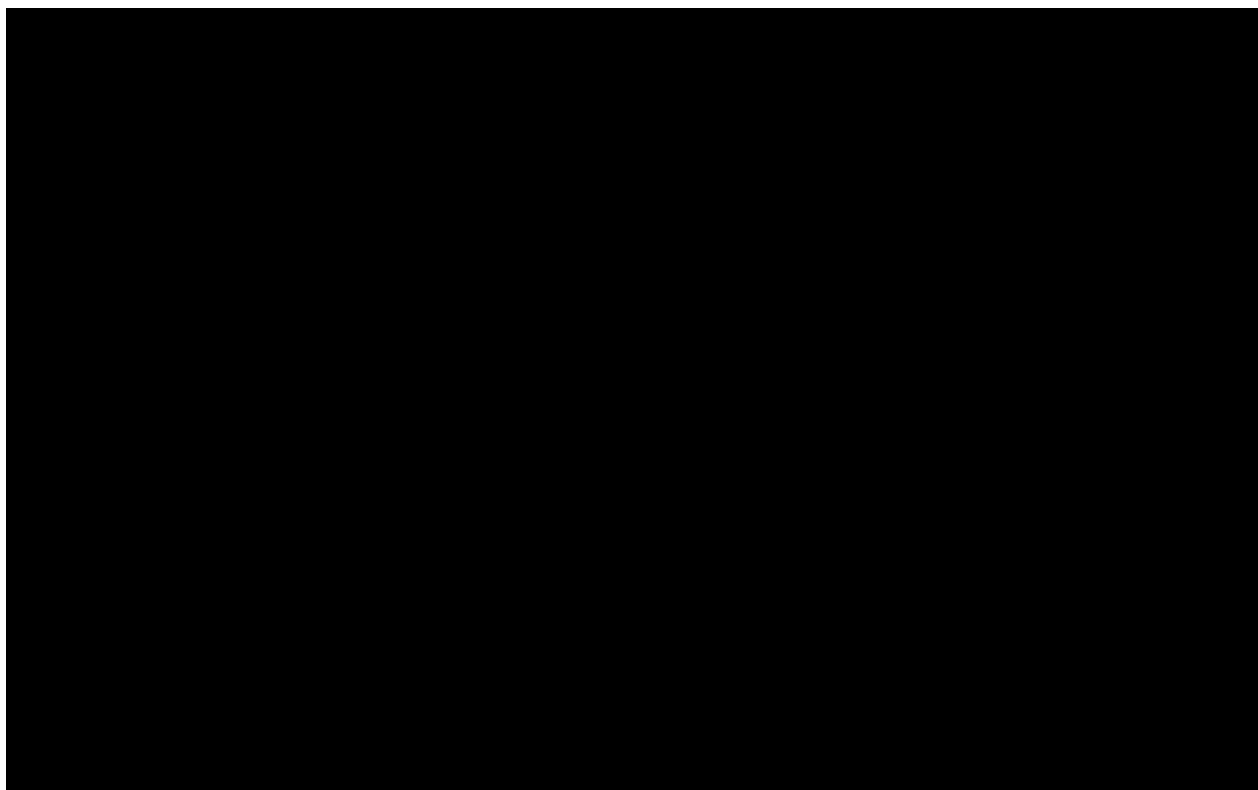
Zapisy art. 15 ust 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie 1169.0 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

---

Co więcej, nazwa grupy limitowej nie odnosi się do konkretnej nazwy schorzenia. Należy zatem przyjąć, że istnieje możliwość umieszczenia leku Tagrisso® we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w tej samej grupie limitowej, w której lek ten jest już objęty refundacją, ale w innym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Tagrisso® (leczenie uzupełniające po radykalnej resekcji NDRP) jest inne niż wskazanie obecnie refundowane (leczenie zaawansowanego NDRP). Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1169.0 przez Ministra Zdrowia.

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



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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.**

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

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.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie ozymertynibu w dawce 80 mg na dzień. W przypadku konieczności redukcji dawki (niektóre zdarzenia niepożądane, zaburzenia pracy serca) uwzględniono dawkę zmniejszoną do 40 mg raz na dobę.

W opracowaniu uwzględniono względną intensywność w/w standardowego dawkowania (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) określone na podstawie wyników badań ADAURA i FLAURA [REDACTED]

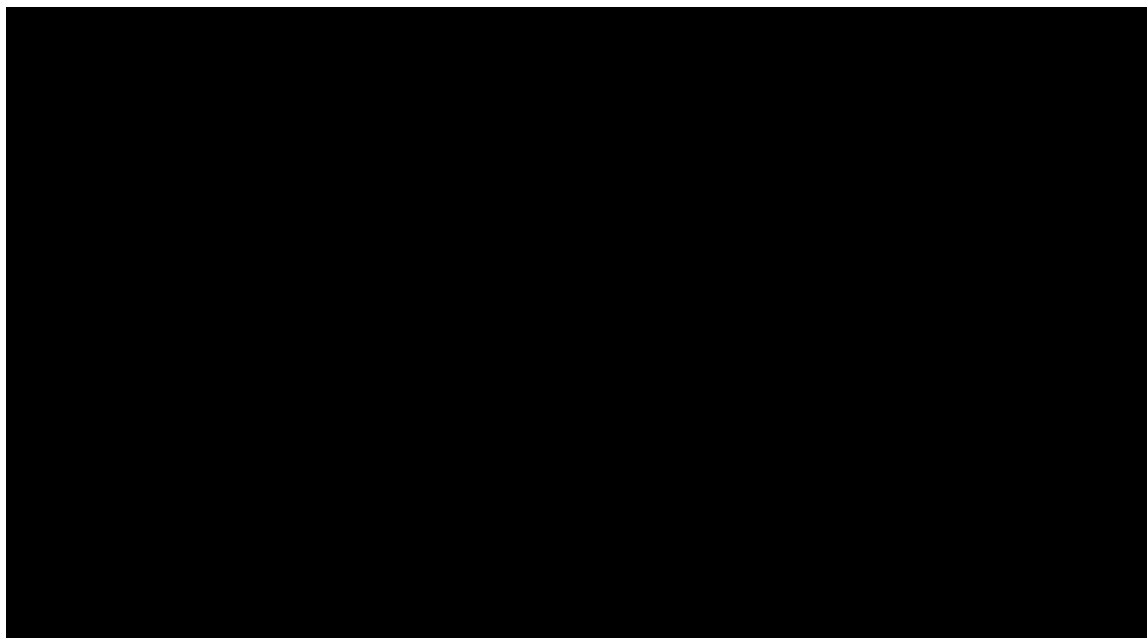
[REDACTED]

[REDACTED]

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 ozymertynybu.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie ozymertynybu 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 uwzględniono założenia długości stosowania ozymertynybu 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) ozymertynybem w badaniu ADAURA (rysunek poniżej).



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

## **2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY**

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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



Co więcej wyniki analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [175] wskazują na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji.

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

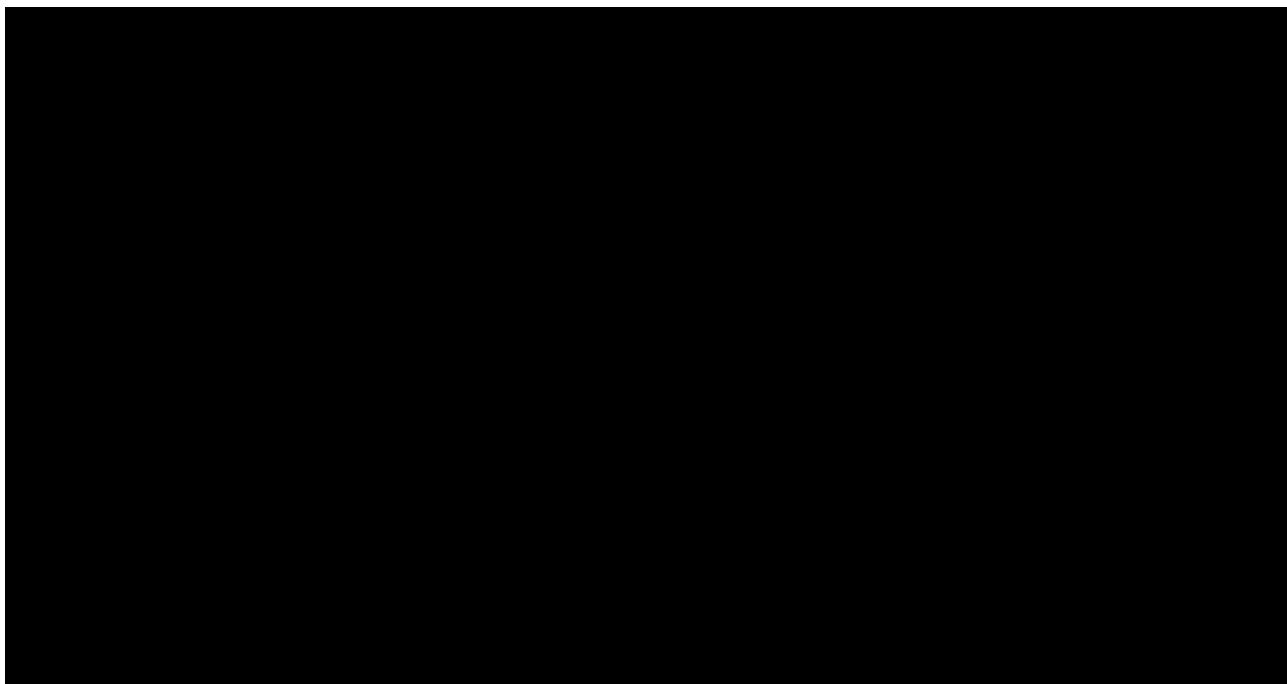
### **2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY**

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

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

Ustalono, że stabilizacja liczby pacjentów, którzy będą rozpoczynać leczenie uzupełniające co roku może nastąpić już od 2. roku realizacji proponowanego programu lekowego, analogicznie jak dla ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia zaawansowanego NDRP wśród pacjentów z mutacją T790M [166]. Niemniej jednak mając na uwadze nie tylko dynamikę włączania chorych, ale również czas leczenia, stabilizacji liczby pacjentów stosujących ozymertynib w terapii uzupełniającej po radykalnej resekcji guza należy oczekiwać między 4. a 6. rokiem jego realizacji (rysunek poniżej).





Na podstawie wyników analizy ekonomicznej [175] ustalono ponadto, że podstawową konsekwencją kosztową wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii od komparatora jest redukcja częstotliwości i/lub przedłużenie czasu do nawrotów odległych (metastatycznej postaci NDRP). Wśród pacjentów z analizowanej populacji zakłada się występowanie nawrotów odległych przede wszystkim w pierwszych 5 latach od radykalnej resekcji guza.

W ramach analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tagrisso® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie pierwszych 6 lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Horyzont ten pozwolił na: uchwycenie wszystkich najważniejszych konsekwencji kosztowych wysokiej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii u większości pacjentów i osiągnięcie momentu stabilizacji liczby pacjentów objętych leczeniem uzupełniającym w ramach proponowanego programu lekowego.

#### **2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY**

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

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

Tym samym, w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów. W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono obserwację wszystkich pacjentów, którzy mogliby rozpocząć leczenie uzupełniające ozymertynibem w sytuacji jego finansowania. W nowym scenariuszu uwzględniono leczenie uzupełniające ozymertynibem pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Ze względu na brak refundacji leczenia celowanego wśród pacjentów z analizowanej populacji, testowanie na obecność mutacji EGFR wśród tych chorych w praktyce klinicznej niemal nie występuje. Brak powszechnych testów na obecność mutacji w genie EGFR wśród pacjentów po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III w chwili obecnej oznacza, że liczebność populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest bliska 0. Tym samym, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono symulację liczebności populacji, która kwalifikowałaby się do wnioskowanego leczenia w sytuacji rozpowszechnienia testów genetycznych.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.) w przypadku jej refundacji w programie lekowym. Dostępność ozymertynibu w analizowanym wskazaniu powinna przełożyć się na testowanie pacjentów z NDRP w stadium IB-III po radykalnej resekcji guza pod kątem identyfikacji mutacji w genie kodującym EGFR.

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

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący ( <i>status quo</i> )	Nowy scenariusz
<b>Schematy leczenia uzupełniającego</b>	Brak	Ozymertynib
<b>Stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym</b>	Przyjęto brak możliwości	Tak, zamiast obserwacji u wszystkich spełniających kryteria kwalifikacji
<b>Stosowanie ozymertynibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka</b>	Tak	Nie (testowano w analizie wrażliwości)
<b>Stosowanie ozymertynibu w leczeniu II linii zaawansowanego raka</b>	Tak, wśród pacjentów z mutacją T790M oraz o ile niestosowano ozymertynibu wcześniej	Nie (testowano w analizie wrażliwości)
<b>Inne różnice</b>	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między w/w prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



Niemniej jednak uwagę zwraca fakt, iż w chwili obecnej stan kliniczny wskazany we Wniosku nie jest diagnozowany, więc nie istnieją wyodrębnione kategorie wydatków z budżetu NFZ na opiekę pacjentów z analizowanej populacji.

## **2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI**

### **2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI**

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują trzy wskazania:

- 1) leczenie uzupełniające po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delekcji 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 (aktualnie refundowane wskazanie);
- 3) leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (częściowo refundowane wskazanie) [57].

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

W opracowaniu wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [175]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu. W analizie uwzględniono dane dostępne z modelu dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badań, wykorzystanych przy parametryzacji tego modelu.

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.

Jedynymi charakterystykami pacjentów bezpośrednio włączonymi do modelu były: wiek pacjenta w punkcie początkowym analizy (63 lata), odsetek mężczyzn (30%) oraz powierzchnia ciała pacjenta (1,67 m<sup>2</sup>). Szczegółowe informacje na temat charakterystyk pacjentów, których wyniki zdrowotne uwzględniono w modelu przedstawiono w analizie ekonomicznej [175].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę chorych od momentu zastosowania pierwszej dawki ozymertynibu (lub rozpoczęcia obserwacji w przypadku braku dostępu do ozymertynibu) w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. Uwzględniono pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w leczeniu uzupełniającym.

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

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [175].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [175] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych miesiącach należących do pierwszych 6 lat okresu od rozpoczęcia leczenia (horyzont BIA, w którym pacjent może być obecny maksymalnie przez 6 lat).

## 2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- informacji na temat liczby zachorowań na raka płuca wśród osób w wieku 15 lat i starszych w Polsce w latach 1999 – 2018 (dane Krajowego Rejestru Nowotworów, KRN [147]: 22 – 23 tys. chorych rocznie);
- informacji na temat odsetka NDRP (82,6%) i odsetka typów histologicznych raka płuca diagnozowanych w Polsce (60,8% o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej) [146], [148], [149];
- informacji na temat częstotliwości wystąpienia mutacji genu EGFR wśród pacjentów z rakiem płuca w Polsce (około 10%) [150];

Mając na uwadze niewystarczające opublikowane informacje na temat stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w ramach niniejszej analizy uwzględniono liczebność docelowej populacji pacjentów (tj. wartość poszczególnych parametrów służących do kalkulacji tej liczebności) ustaloną w ramach konsensusu [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] oraz danymi Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Płuca.

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

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

Wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce będzie diagnozować się rocznie w kolejnych latach od 22 do 23 tysięcy pacjentów z rakiem płuc (21 223 chorych w wieku 15 lat i starszych w 2018 roku) [147].

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

Populacja pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania obejmuje: leczenie uzupełniające po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III u chorych z mutacją EGFR, I linię leczenia pacjentów wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca z mutacjami aktywującymi w genie EGFR oraz pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR w kolejnych liniach leczenia (por. rozdział 2.5.1.).

Rozważyć można 4 podstawowe subpopulacje pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami:

- leczenie uzupełniające po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III z mutacją w genie EGFR;
- I linia leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca i z mutacjami aktywującymi w genie EGFR;
- II linia leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją T790M w genie EGFR (aktualnie refundowane wskazanie);
- III i kolejne linie leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją T790M w genie EGFR.

Liczebność wszystkich ww. populacji wpływa na liczebność populacji kolejnej linii [116], [166]. Co więcej zastosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym wśród pacjentów z analizowanej populacji poprzez swoją wysoką skuteczność kliniczną zmniejszy liczebność pacjentów z nawrotem odległym choroby, czyli pacjentów kwalifikujących się obecnie do leczenia ozymertynibem w I linii lub kolejnych liniach [175].

Tym samym, w ramach oceny liczebności populacji pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami osobno oceniono liczebność populacji pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym oraz osobno – wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP (będących przedmiotem wniosków refundacyjnych ocenianych uprzednio przez AOTMiT [55], [116], [166]).

### Leczenie zaawansowanego NDRP

Zgodnie z potwierdzonymi przez analityków AOTMiT obliczeniami liczebność populacji pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w I linii leczenia wynosi:

- 345 pacjentów w 1. roku (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od 312 do 377);
- 388 pacjentów w 2. roku (od 352 do 425) [116].

Liczebność populacji pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR oceniono na podstawie dostępnych danych z Uchwał Rady NFZ [98], [99], [106], [107], [136] w latach 2017 – 2020 oraz na podstawie modelowania farmakoepidemiologicznego opisanego poniżej (obliczenia dla grupy 1., której liczebność związana jest z liczbą pacjentów stosujących ozymertynib w II linii leczenia) w kolejnych latach.

W analizach [166] ustalono, że liczba pacjentów kwalifikująca się do rozpoczęcia leczenia III i kolejnych linii ozymertynibem wynosi (po refundacji wnioskowanej technologii i rozpowszechnieniu testowania na obecność mutacji T790M w genie EGFR na takim samym poziomie jak w przypadku leczenia II linii ozymertynibem):

- 18 pacjentów (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od 1 do 47) w 1. roku;
- 12 pacjentów (od 6 do 25) w 2. roku.

Wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego przeprowadzonego na potrzeby analiz [166] przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Liczba pacjentów stosujących ozymertynib w I, II, III lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP [166]. Wartości zaokrąglone.**

	Rok	Liczba leczonych, ogółem	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
<b>Wariant prawdopodobny</b>				
<b>Ozymertynib w II linii leczenia [166]</b>	<b>2017 r.</b>	16	16	0
	<b>2018 r.</b>	108	95	13
	<b>2019 r.</b>	162	125	37



	Rok	Liczba leczonych, ogółem	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
	2020 r.	168	113	55
	2021 r.	167	110	57
	2022 r.	140	84	57
Liczba chorych stosujących ozymertynib w I linii leczenia [116]	2021 r.	66	66	0
	2022 r.	242	200	42
Ozymertynib w III i kolejnych liniach leczenia [166]	Rok 1	15	15	0
	Rok 2	15	10	5
<b>Wariant minimalny</b>				
Ozymertynib w II linii leczenia [166]	2017 r.	16	16	0
	2018 r.	108	95	13
	2019 r.	162	125	37
	2020 r.	124	69	55
	2021 r.	107	65	42
	2022 r.	90	53	36
Liczba chorych stosujących ozymertynib w I linii leczenia [116]	2021 r.	47	47	0
	2022 r.	136	106	30
Ozymertynib w III i kolejnych liniach leczenia [166]	Rok 1	1	1	0
	Rok 2	7	7	0
<b>Wariant maksymalny</b>				
Ozymertynib w II linii leczenia [166]	2017 r.	16	16	0
	2018 r.	108	95	13
	2019 r.	162	125	37
	2020 r.	228	173	55
	2021 r.	236	159	77
	2022 r.	199	119	80
Liczba chorych stosujących ozymertynib w I linii leczenia [116]	2021 r.	132	132	0
	2022 r.	381	298	83
Ozymertynib w III i kolejnych liniach leczenia [166]	Rok 1	37	37	0
	Rok 2	46	33	13

#### Leczenie uzupełniające wczesnego NDRP po radykalnej resekcji guza

Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym została przedstawiona w kolejnym rozdziale [REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.

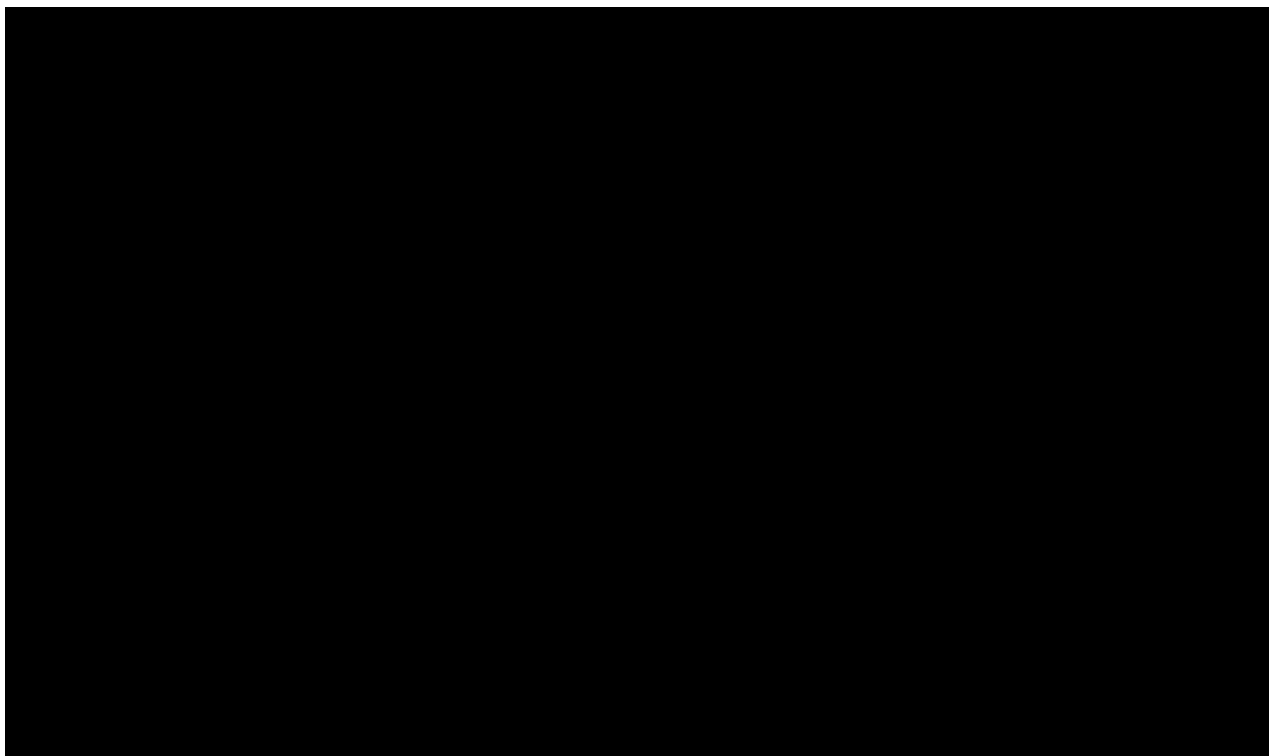


Na uwagę zasługuje fakt, że w analizie ekonomicznej [175] wykazano, że na każde 100 pacjentów rozpoczynających stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym liczba pacjentów stosujących ozymertynib w leczeniu zaawansowanego raka docelowo spada o 59 pacjentów.

#### **2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA, WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])**

W pierwszej kolejności oceniono liczebność pacjentów w wieku 15 lat i starszych diagnozowanych na raka płuc w Polsce w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Dane KRN z lat 1999 – 2018 [147] ekstrapolowano na horyzont czasowy niniejszej analizy.



Wartość średnią prognozy uwzględniono w wariancie prawdopodobnym oceny liczebności populacji docelowej; dolną i górną granicę przedziału predykcji – w odpowiednio wariancie minimalnym i maksymalnym oceny liczebności populacji docelowej.

Pozostałe parametry oceny liczebności populacji docelowej będące wynikiem



**Tabela 4. Liczebność populacji docelowej.**

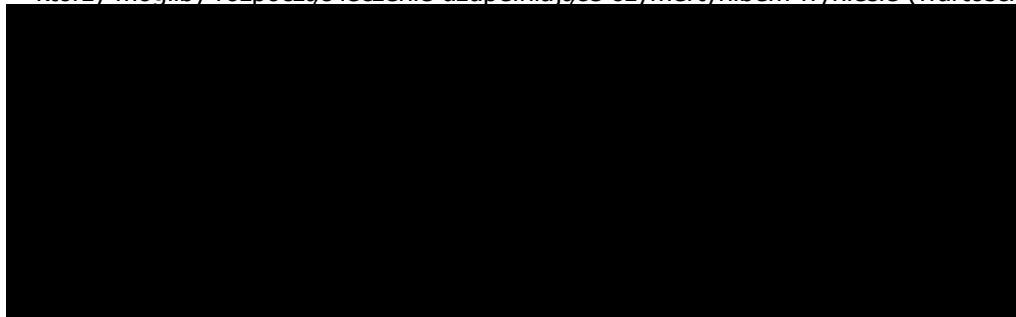
Nr	Parametr	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
1	Liczba rozpoznań raka płuc (C34 wg ICD-10) u osób w wieku 15+	rok 1	22 419	21 215	23 623	KRN, 1999-2018 [147] ekstrapolacja
		rok 2	22 547	21 324	23 770	
		rok 3	22 674	21 431	23 917	
		rok 4	22 801	21 537	24 065	
		rok 5	22 929	21 643	24 215	
		rok 6	23 056	21 747	24 365	
2	% pierwotnego niedrobnokomórkowego raka (NDRP)	-	82,6%	80,0%	85,0%	KRN 2014-2016 [146]
3	% NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej	-	60,8%*	50,0%	70,0%	KRN 2014-2016 [146], [148], [149], eksperci

\* z danych [146] odrzucono tylko raki płaskonabłonkowe, tj. 8050–8076, 8083-8084 wg ICD-O-3.

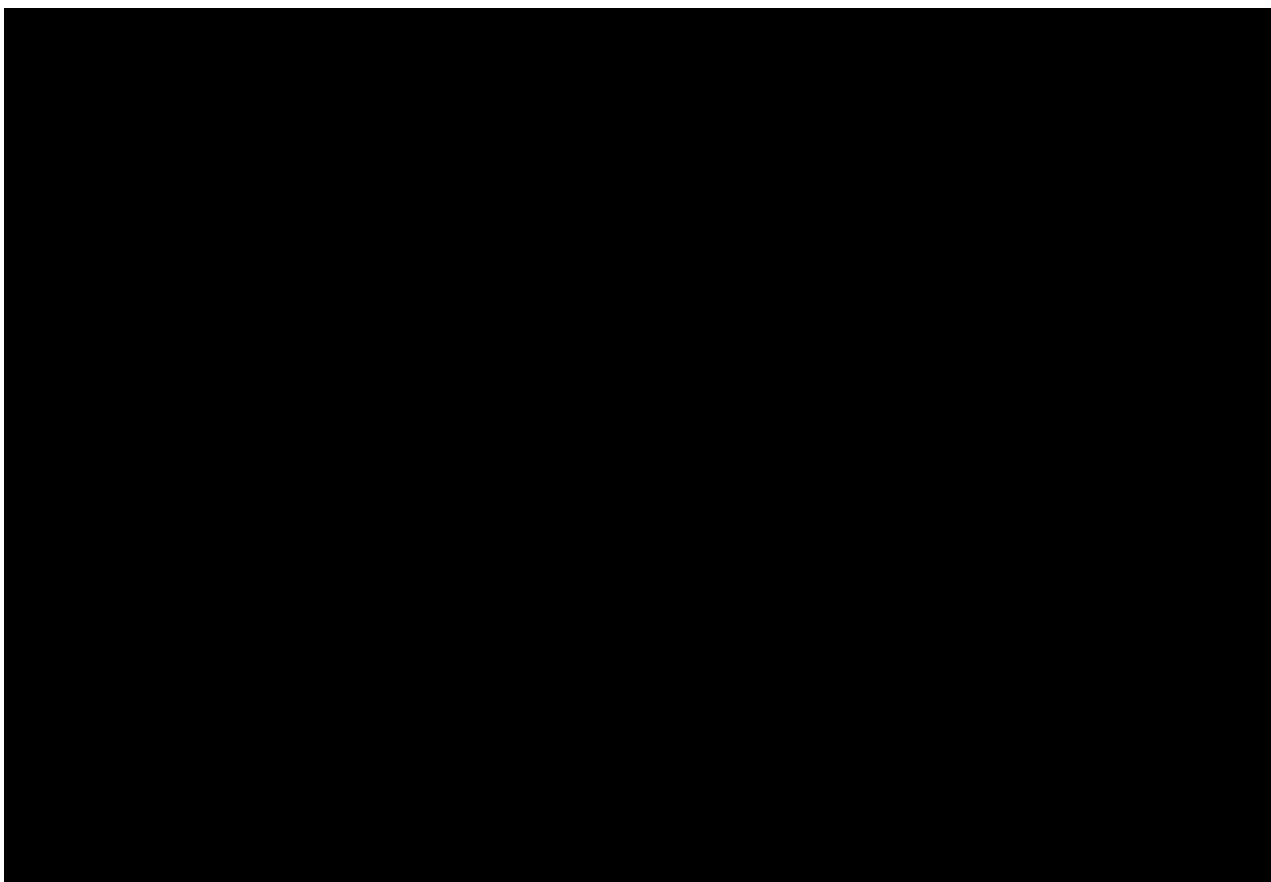
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-III, z mutacją w genie EGFR, wcześniej poddawanych radykalnej resekcji guza z lub bez chemioterapii adjuwantowej, którzy mogliby rozpocząć leczenie uzupełniające ozymertynibem wyniesie (wartości zaokrąglone):



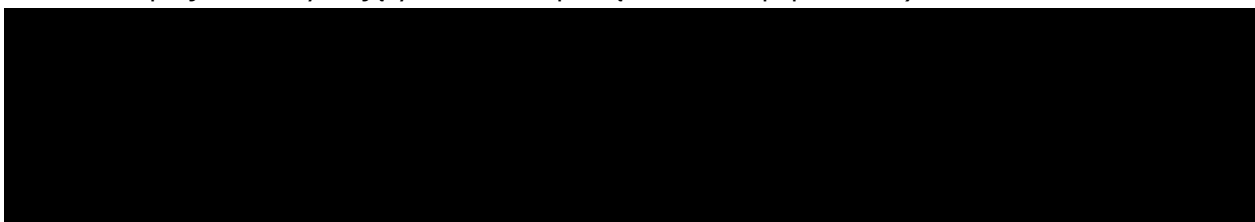
Wykorzystując informacje z modelu analizy ekonomicznej [175] dotyczące odsetka pacjentów kontynuujących leczenie uzupełniające każdego kolejnego miesiąca oraz zakładając jednostajne w roku włączanie pacjentów do proponowanego programu lekowego (w danym roku liczba pacjentów włączanych miesięcznie do programu jest taka sama) określono liczebność populacji chorych objętych programem lekowym (tj. stosujących ozymertynib w leczeniu uzupełniającym) każdego kolejnego miesiąca horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.



**2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])**

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w I linii leczenia pacjentów wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca, z mutacją w genie kodującym EGFR (od 1 stycznia 2021 roku) oraz w II linii leczenia po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji w I linii (od 1 listopada 2017 roku) [37].

Liczebność populacji pacjentów, u których w horyzoncie czasowym analizy ozymertynib jest stosowany wynosi (obliczenia przedstawiono w poprzednim rozdziale; pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz pacjenci kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich):



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.4.); w scenariuszu istniejącym założono zatem brak stosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym wśród wszystkich pacjentów (liczba pacjentów = 0).

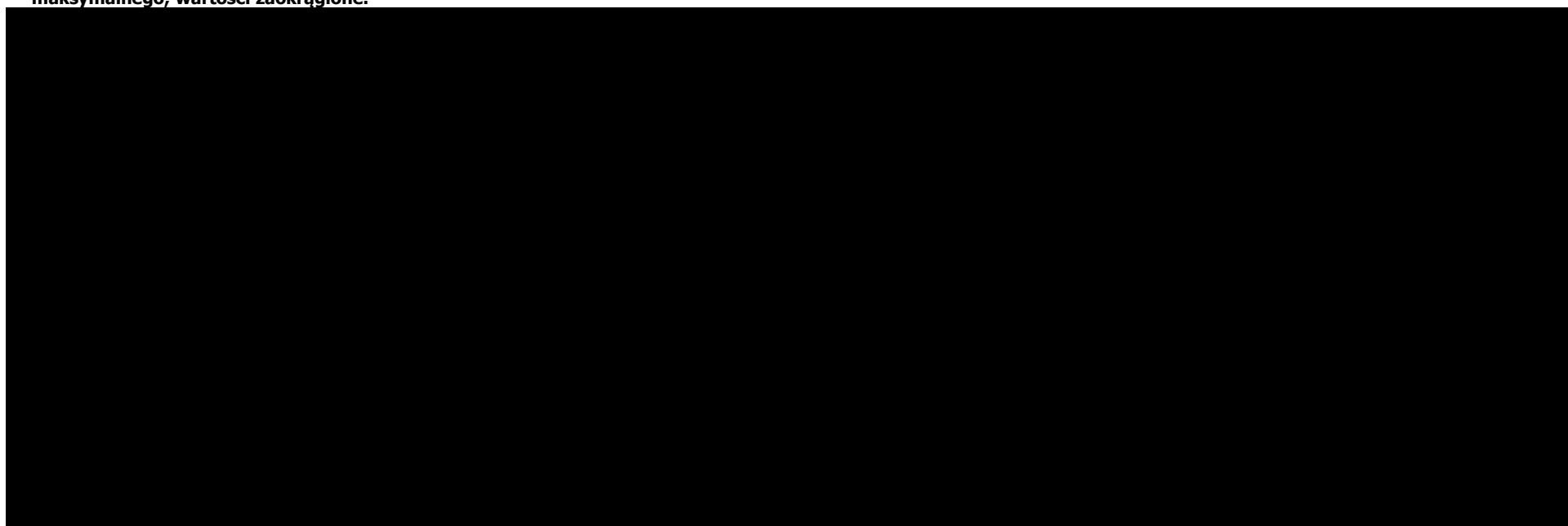
#### **2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3])**

Mając na uwadze brak diagnozowania stanu klinicznego wskazanego we wniosku w chwili obecnej (status mutacji EGFR wśród pacjentów po radykalnej resekcji NDRP nie jest potrzebny lekarzom do podjęcia decyzji na temat dalszej opieki nad pacjentami przy braku dostępu do ozymertynibu) w opracowaniu przyjęto stosowanie ozymertynibu u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego. Liczebność zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] jest taka sama jak liczebność zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 1b rozporządzenia [3].

### 2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

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

**Tabela 5. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.**



na podstawie wyników obliczeń wnioskodawcy przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej stosowania ozymertynibu w I linii leczenia [116], [166]; \*\* liczba pacjentów leczona w programie lekowym (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz kontynuujący to leczenie w danym roku) [166]; \*\*\* liczba pacjentów, u których możliwe byłoby rozpoczęcie stosowania ozymertynibu w III i kolejnej linii leczenia [166]; \*\*\*\* liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ozymertynibem w I linii [116];

---

Na uwagę zasługuje, fakt, iż przedstawione powyżej liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana w I lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka uwzględnia pacjentów, którzy w chwili obecnej po leczeniu radykalnym NDRP poddawani są obserwacji. W przypadku udostępnienia wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym, liczebność populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię na późniejszych etapach leczenia ulegnie zmniejszeniu. Wyniki modelu analizy ekonomicznej [175] wykazały, że na każde 100 pacjentów kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego ozymertynibem około 59 pacjentów leczonych jest nim obecnie, ale dopiero po nawrocie odległym. Tym samym liczebność populacji pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w I lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka docelowo (po wprowadzeniu leczenia uzupełniającego ozymertynibem) ulegnie zmniejszeniu o liczbę równą około 59% liczby pacjentów rozpoczynających leczenie uzupełniające ozymertynibem (tj. średnio o około 61 pacjentów rocznie po osiągnięciu stabilizacji rynku).

## **2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne.

## **2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

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

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

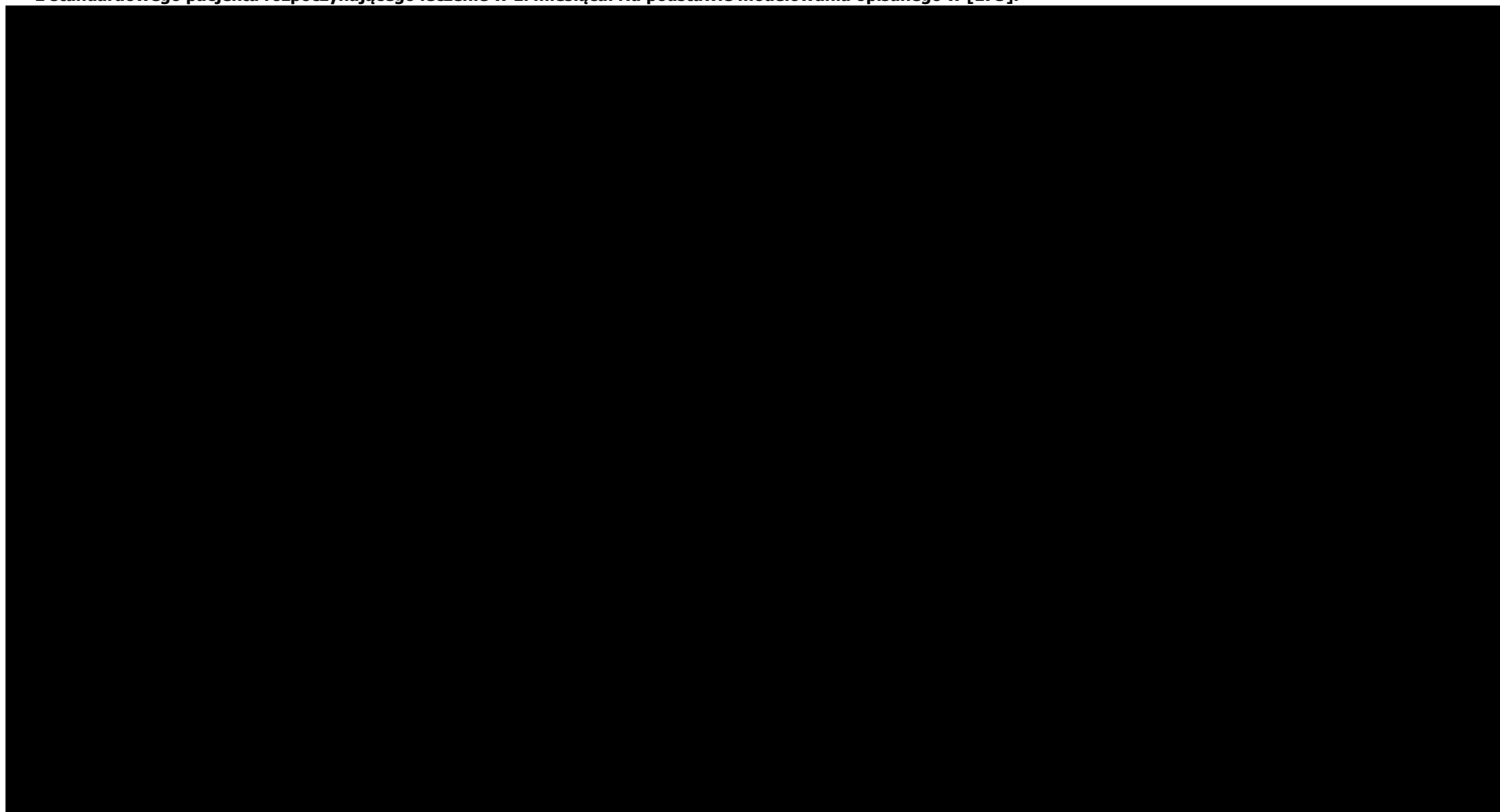
Dane kosztowe zebrano w lipcu 2021 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [175]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

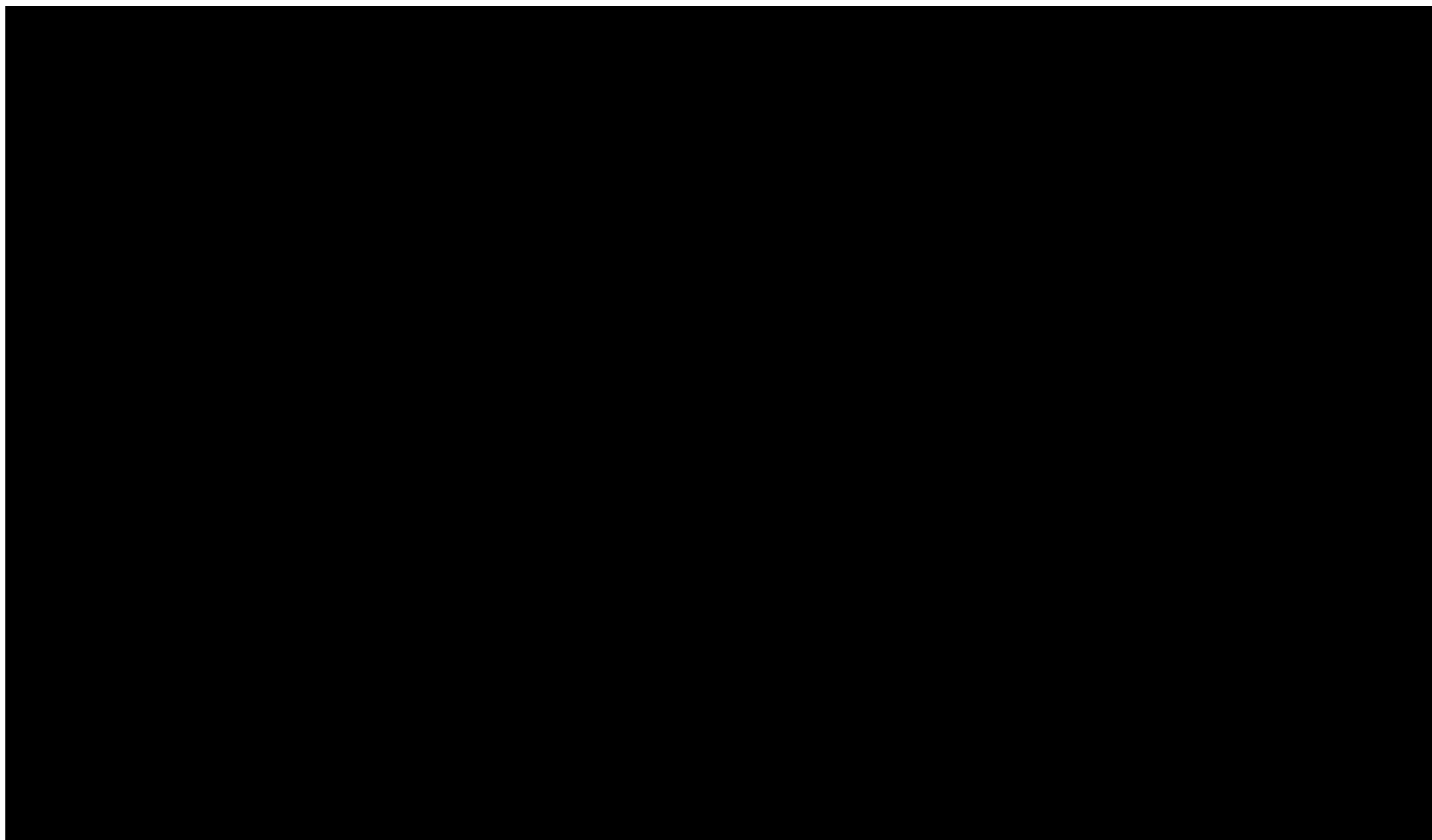
Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [175] określono średnie koszty i zużycie zasobów w okresie pierwszych 72 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego ozymertynibem (lub rozpoczęcia obserwacji w ramieniu komparatora; tabela poniżej).

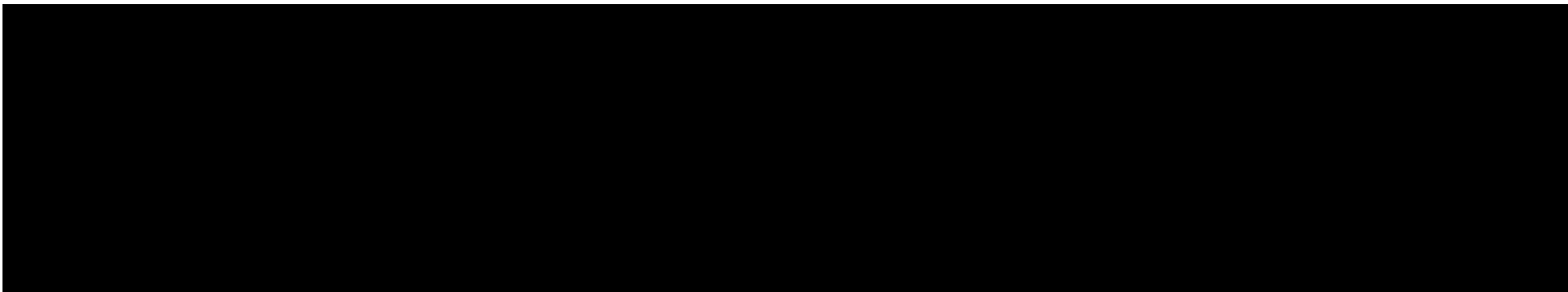


**Tabela 6. Koszty (w PLN) i zużycie zasobów medycznych w trakcie pierwszych 6 lat od rozpoczęcia obserwacji lub leczenia uzupełniającego ozymertynibem w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie w 1. miesiącu. Na podstawie modelowania opisanego w [175].**

The content of Table 6 is completely redacted with a large black rectangle.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



Bezpośrednie dane wejściowe analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji w/w parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [175]).

**Tabela 7. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [175].**

Parametr	Wartość	Źródło																											
Koszt jednostkowy leków	<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>Erlotynib, 1 mg</td> <td>0,2488</td> </tr> <tr> <td>Gefitynib, 1 mg</td> <td>0,0598</td> </tr> <tr> <td>Pemetreksed, 1 mg</td> <td>0,4622</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna, 1 mg</td> <td>0,5220</td> </tr> <tr> <td>Docetaksel, 1 mg</td> <td>0,7720</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina, 1 mg</td> <td>0,0475</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel, 1 mg</td> <td>0,3479</td> </tr> <tr> <td>Afatynib, opakowanie 28 tabletek</td> <td>8 334,90 / 4 993,29</td> </tr> <tr> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> </tbody> </table>	Lek, jednostka	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (PLN)	Erlotynib, 1 mg	0,2488	Gefitynib, 1 mg	0,0598	Pemetreksed, 1 mg	0,4622	Cisplatyna, 1 mg	0,5220	Docetaksel, 1 mg	0,7720	Gemcytabina, 1 mg	0,0475	Paklitaksel, 1 mg	0,3479	Afatynib, opakowanie 28 tabletek	8 334,90 / 4 993,29	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Wnioskodawca, [37], [49], [115], [136], [137]							
	Lek, jednostka	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (PLN)																											
Erlotynib, 1 mg	0,2488																												
Gefitynib, 1 mg	0,0598																												
Pemetreksed, 1 mg	0,4622																												
Cisplatyna, 1 mg	0,5220																												
Docetaksel, 1 mg	0,7720																												
Gemcytabina, 1 mg	0,0475																												
Paklitaksel, 1 mg	0,3479																												
Afatynib, opakowanie 28 tabletek	8 334,90 / 4 993,29																												
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]																												
Koszt wydawania i diagnostyki w programie leczenia uzupełniającego oraz kosztu testu mutacji EGFR	<p>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])</p> <p>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))</p>	Założenie, [66], [70], [72], [74]																											
Koszt radioterapii w stanie „LRR”	15 532,18 PLN	[139], Statystyki NFZ (2019 rok)																											
Miesięczny koszt leków po nawrocie choroby	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt leków</th> <th>Koszt podawania i monitorowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Erlotynib (RDI: 98,1%)</td> <td>1 114,10 PLN</td> <td>246,60 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gefitynib (RDI: 98,1%)</td> <td>446,59 PLN</td> <td>246,60 PLN</td> </tr> <tr> <td>Afatynib (RDI jak w I kw. 2019 roku)</td> <td>5 427,97 PLN z RSS 9 060,48 PLN bez RSS</td> <td>409,20 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pemetreksed + cisplatyna</td> <td>654,13 PLN</td> <td>692,22 PLN</td> </tr> <tr> <td>Docetaksel</td> <td>140,15 PLN</td> <td>692,22 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pemetreksed</td> <td>559,38 PLN</td> <td>692,22 PLN</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna</td> <td>94,75 PLN</td> <td>692,22 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt leków	Koszt podawania i monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Erlotynib (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	Założenia, Wnioskodawca, [37], [49], [62], [70], [72] [115], [136], [137]
	Koszt leków	Koszt podawania i monitorowania																											
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]																											
Erlotynib (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																											
Koszt miesięczny standardowej opieki	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]																											

Parametr	Wartość	Źródło
<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

W modelu analizy wpływu na budżet określającym koszty dla NFZ realizacji proponowanego programu lekowego uwzględniono możliwość włączenia danego pacjenta jednostajnie w ciągu roku (tj. każdego miesiąca włączana 1/12 liczby pacjentów włączanych w całym roku) [55].

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

## 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

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

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

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

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [175]. Szczegóły w arkuszu „BIA\_calc” modelu dołączonego do opracowania.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



## 2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

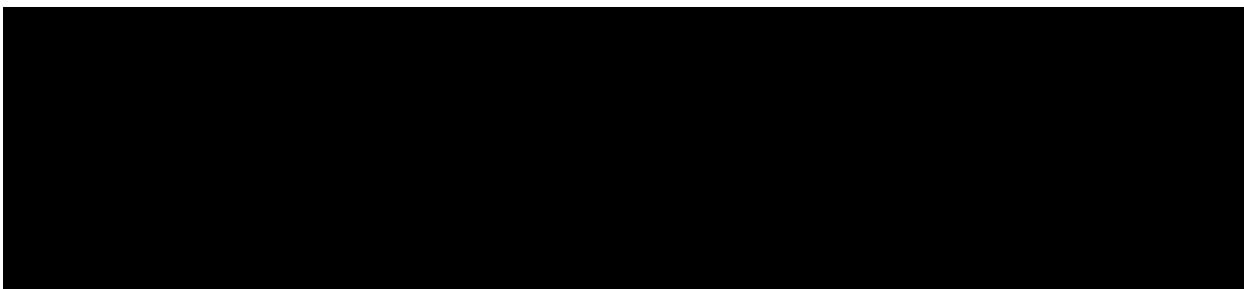
W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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

**Tabela 8. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.**

Nr	Parametr	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
1	Liczba rozpoznań raka płuc (C34 wg ICD-10) u osób w wieku 15+	rok 1	22 419	21 215	23 623	KRN, 1999-2018 [147] ekstrapolacja
		rok 2	22 547	21 324	23 770	
		rok 3	22 674	21 431	23 917	
		rok 4	22 801	21 537	24 065	
		rok 5	22 929	21 643	24 215	
		rok 6	23 056	21 747	24 365	
2	% pierwotnego niedrobnokomórkowego raka (NDRP)	-	82,6%	80,0%	85,0%	KRN 2014-2016 [146]
3	% NDRP o histologii z przewagą niepłatkonabłonkowej	-	60,8%*	50,0%	70,0%	KRN 2014-2016 [146], [148], [149], eksperci kliniczni



Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.**

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w danym miesiącu	Stały – w każdym miesiącu danego roku taka sama liczba pacjentów
Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie średniego zużycia zasobów medycznych i średnich kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie	Por. Tabela 6.

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [175] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie znajduje się w Tabeli 7.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.**

nr	Opis scenariusza	
SA 00	Analiza podstawowa	Wariant prawdopodobny
SA 01		Wariant minimalny
SA 02		Wariant maksymalny
SA 03	Średni wiek początkowy: 50 - 70 lat	50 lat
SA 04		70 lat
SA 05	Odsetek mężczyzn: 95% CI	26,6%
SA 06		33,5%
SA 07	Powierzchnia i masa ciała pacjenta: 95% CI	95% LCI
SA 08		95% UCI
SA 09	Uwzględniony koszt testu na mutację w genie EGFR: tak/nie	Tak
SA 10		Nie
SA 11	Koszt standardowej opieki w "DFS" dla ozymertynybu: tak/nie	Tak
SA 12		Nie
SA 13	Wzrost ryzyka zgonu względem populacji generalnej: nie/tak (SMR 2)	Nie
SA 14		Tak, SMR=2
SA 15	Redukcja efektu ozymertynybu po 36. miesiącu w ciągu: 24-36 miesięcy	DFS do poziomu placebo w ciągu 24 mies.
SA 16		DFS do poziomu placebo w ciągu 36 mies.
SA 17	Brak możliwości "wyleczenia" pacjenta	
SA 18	Progowy okres DFS zapewniający wyleczenie: 4 - 8 lat	4 lata
SA 19		8 lat
SA 20	Odsetek "wyleczonych" po osiągnięciu progów: 45% - 100%	45%
SA 21		100%

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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			
SA 22			Nie	
SA 23	Ponowne leczenie EGFR-TKI po leczeniu adjuwantowym: nie/tak po 3-5 latach u 50% - 100%		Tak, po 3 latach u 50%	
SA 24			Tak, po 5 latach u 50%	
SA 25			Tak, po 5 latach u 100%	
SA 26			Tak	
SA 27	Uwzględniony dodatkowy koszt związany z przerzutami do OUN: tak/nie		Nie	
SA 28	Korekta efektów (DM1->DM2) dla chemioterapii: tak/nie		Tak	
SA 29			Nie	
SA 30	Korekta efektów (DM2->zgon) dla chemioterapii: tak/nie		Tak	
SA 31			Nie	
SA 32	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DF->LRR	Dla ozymertynibu i placebo odpowiednio (3 najlepiej dopasowane wizualnie i statystycznie modele):	Log-logistyczny	Log-logistyczny
SA 33			Log-logistyczny	Log-normalny
SA 34			Log-logistyczny	Uog. gamma
SA 35			Log-normalny	Log-logistyczny
SA 36			Log-normalny	Log-normalny
SA 37			Log-normalny	Uog. gamma
SA 38			Uog. gamma	Log-logistyczny
SA 39			Uog. gamma	Log-normalny
SA 40			Uog. gamma	Uog. gamma
SA 41			Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DF->DM1	Dla ozymertynibu i placebo odpowiednio (3 najlepiej dopasowane wizualnie i statystycznie):
SA 42	Log-logistyczny	Log-normalny		
SA 43	Log-logistyczny	Uog. gamma		
SA 44	Log-normalny	Log-logistyczny		
SA 45	Log-normalny	Log-normalny		
SA 46	Log-normalny	Uog. gamma		
SA 47	Uog. gamma	Log-logistyczny		
SA 48	Uog. gamma	Log-normalny		
SA 49	Uog. gamma	Uog. gamma		
SA 50	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia LRR->DM1			
SA 51			Weibull	
SA 52			Log-logistyczny	
SA 53			Gompertz	
SA 54			Log-normalny	
SA 55			Uogólniony gamma	
SA 56	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DM1->DM2		Wykładniczy	
SA 57			Weibull	
SA 58			Log-logistyczny	
SA 59			Gompertz	
SA 60			Log-normalny	
SA 61			Uogólniony gamma	
SA 62	Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DM1->zgon		Wykładniczy	
SA 63			Weibull	
SA 64			Log-logistyczny	
SA 65			Gompertz	
SA 66			Log-normalny	
SA 67		Pozostałe parametryczne modele dla przejścia DM2->zgon		Wykładniczy
SA 68			Weibull	
SA 69			Log-logistyczny	
SA 70			Gompertz	
SA 71			Log-normalny	
SA 72			Uogólniony gamma	
SA 73	Odsetek wykorzystania ozymertynibu w DM1: 50% - 100%		50%	
SA 74			100%	
SA 75	RDI dla ozymertynibu: ████████		tak	
SA 76			nie	
SA 77	Koszt standardowej opieki w "DFS": ±100%		-100%	



nr	Opis scenariusza	
SA 78		+100%
SA 79		-100%
SA 80	Koszt standardowej opieki w "LRR": ±100%	+100%
SA 81		-100%
SA 82	Koszt standardowej opieki w "DM1": ±100%	+100%
SA 83		-100%
SA 84	Koszt standardowej opieki w "DM2": ±100%	+100%
SA 85		-100%
SA 86	Koszt opieki końca życia: ±100%	+100%
SA 87		-100%
SA 88	Dodatkowy koszt przerzutów do OUN: ±100%	+100%
SA 89		2 812,00 PLN
SA 90	Koszt radioterapii w "LRR": min.-maks.	17 468,00 PLN
SA 91		-100%
SA 92	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: ±100%	+100%
SA 93		95% LCI
SA 94	Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie ozymertynibu: 95% CI	95% UCI
SA 95		95% LCI
SA 96	Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie placebo: 95% CI	95% UCI
SA 97		1 test
SA 98	Liczba testów w celu wykrycia 1 mutacji: 1 - 15	15 testów

### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

#### 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Tagrisso® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (leczenie uzupełniające) i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje. W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu. Na tej podstawie, również w scenariuszu istniejącym analizy podstawowej założono brak stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym (liczba pacjentów = 0).

Wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu I (do 1 stycznia 2021 roku) i II linii (od 1 listopada 2017 roku) pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP; zgodnie z komunikatami DGL NFZ w 2020 roku [137] oraz w okresie styczeń – maj 2021 roku [165] kwota refundacji za ozymertynib stosowany w leczeniu zaawansowanego NDRP wyniosła odpowiednio 28 404 942,84 PLN i 9 980 033,70 PLN (dane dotyczą głównie II linii leczenia).

Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. W chwili obecnej ci pacjenci nie są

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.

---



identyfikowani (ocena obecności mutacji w genie EGFR nie jest powszechnie przeprowadzana, gdyż wnioskowana technologia nie jest dostępna w leczeniu uzupełniającym).

### **3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY**

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet. ██████████

	Rok	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica (nowy - istniejący)
<b>Wariant prawdopodobny</b>				
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego (A+B+C)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>A. Koszt Tagrisso® w leczeniu adjuwantowym</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>B. Koszt wydawania leku, diagnostyki, testu mEGFR, leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>C. Pozostałe koszty (opieka medyczna, leczenie nawrotów)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>W koszcie C.: koszt Tagrisso® stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (przerzuty odległe)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>Wariant minimalny</b>				
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego (A+B+C)</b>	Rok 1			
	Rok 2			

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



	Rok	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica (nowy - istniejący)
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
	Rok 2			
<b>A. Koszt Tagrisso® w leczeniu adjuwantowym</b>	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
	Rok 2			
<b>B. Koszt wydawania leku, diagnostyki, testu mEGFR, leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
	Rok 2			
<b>C. Pozostałe koszty (opieka medyczna, leczenie nawrotów)</b>	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
	Rok 2			
<b>W koszcie C.: koszt Tagrisso® stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (przerzuty odległe)</b>	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
	Rok 2			
<b>Wariant maksymalny</b>				
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego (A+B+C)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			

3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny

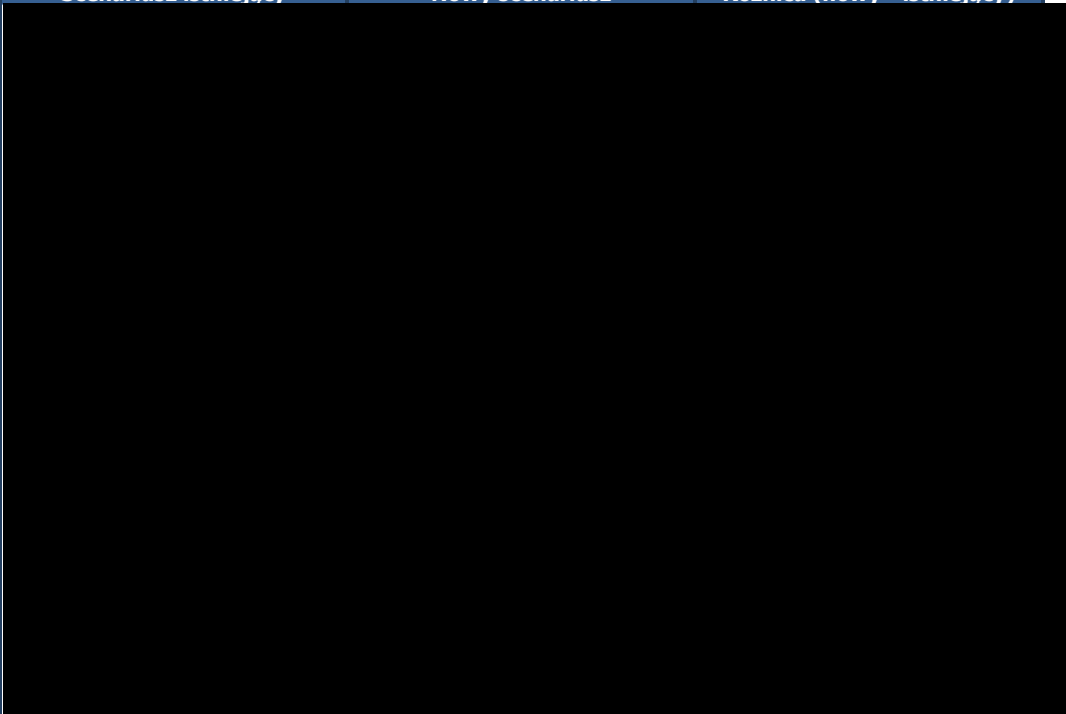
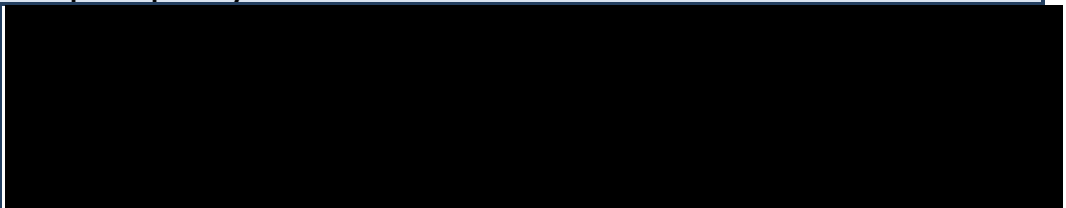
	Rok	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica (nowy - istniejący)
<b>A. Koszt Tagrisso® w leczeniu adjuwantowym</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>B. Koszt wydawania leku, diagnostyki, testu mEGFR, leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>C. Pozostałe koszty (opieka medyczna, leczenie nawrotów)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>W koszcie C.: koszt Tagrisso® stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (przerzuty odległe)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. 

	Rok	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica (nowy - istniejący)
<b>Wariant prawdopodobny</b>				
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego (A+B+C)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>A. Koszt Tagrisso® w leczeniu adjuwantowym</b>	Rok 1			

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



	Rok	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica (nowy - istniejący)
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
<b>B. Koszt wydawania leku, diagnostyki, testu mEGFR, leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
<b>C. Pozostałe koszty (opieka medyczna, leczenie nawrotów)</b>	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	Rok 1			
<b>W koszcie C.: koszt Tagrisso® stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (przerzuty odległe)</b>	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
	<b>Wariant minimalny</b>			
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego (A+B+C)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>A. Koszt Tagrisso® w leczeniu adjuwantowym</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			

3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny

	Rok	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica (nowy - istniejący)
<b>B. Koszt wydawania leku, diagnostyki, testu mEGFR, leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	Rok 6			
	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>C. Pozostałe koszty (opieka medyczna, leczenie nawrotów)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>W koszcie C.: koszt Tagrisso® stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (przerzuty odległe)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
<b>Wariant maksymalny</b>				
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego (A+B+C)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>A. Koszt Tagrisso® w leczeniu adjuwantowym</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>B. Koszt wydawania leku, diagnostyki, testu mEGFR, leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

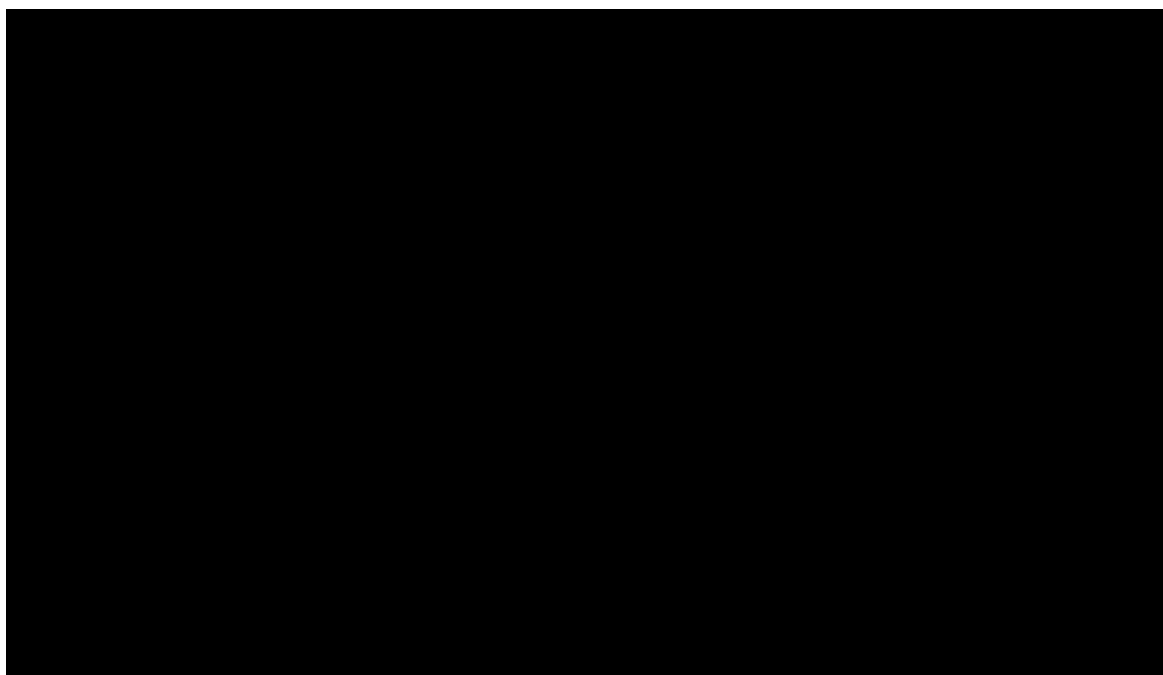
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.



	Rok	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Różnica (nowy - istniejący)
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>C. Pozostałe koszty (opieka medyczna, leczenie nawrotów)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			
<b>W koszcie C.: koszt Tagrisso® stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka (przerzuty odległe)</b>	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 4			
	Rok 5			
	Rok 6			

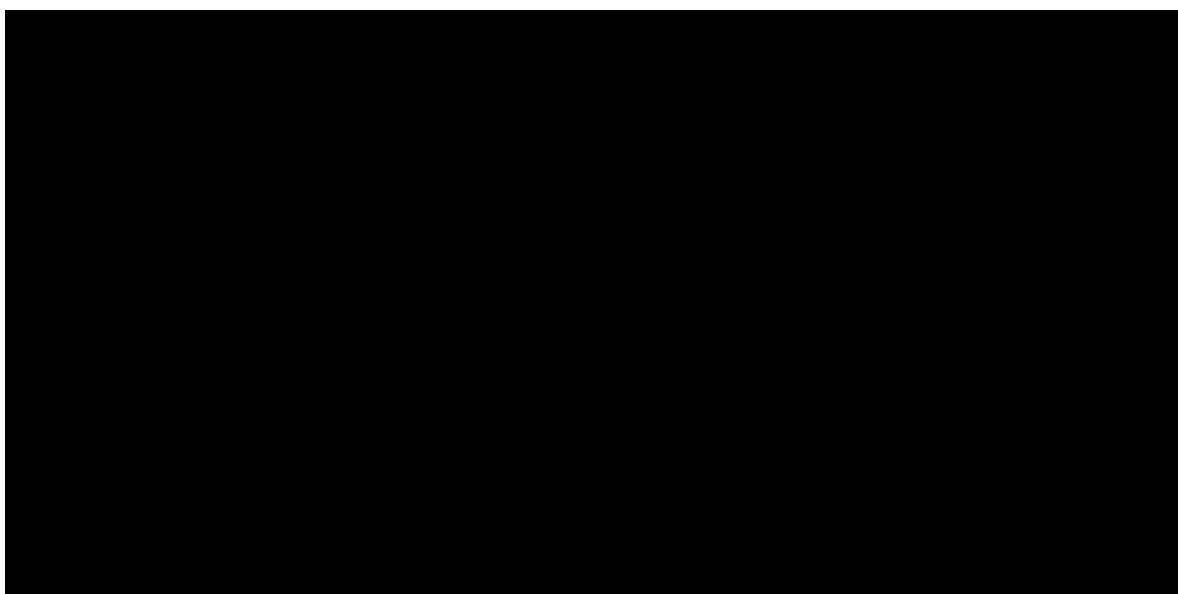


Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym NDRP będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu leczniczego Tagrisso® stosowanego w leczeniu uzupełniającym wśród pacjentów z analizowanej populacji wyniosą (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu):



**Wzrostowi wykorzystania wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym towarzyszyć będą oszczędności wynikające z redukcji kosztu leczenia nawrotów choroby.**

Skumulowane oszczędności wyniosą:



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.

---

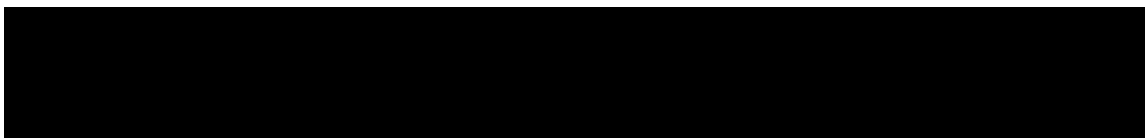


[REDACTED]

W ramach ww. oszczędności znaczny udział mają oszczędności wynikające ze zmniejszonego wykorzystania ozymertynibu w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP. Koszt ozymertynibu stosowanego w aktualnie realizowanym programie lekowym (zaawansowany NDRP) spadnie o:

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:



### **3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

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



3.3. Analiza wrażliwości



Nr	Liczebność populacji						Wynik BIA, PLN																
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6											





Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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	Liczebność populacji						Wynik BIA, PLN						
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	



Nr	Liczebność populacji						Wynik BIA, PLN						
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

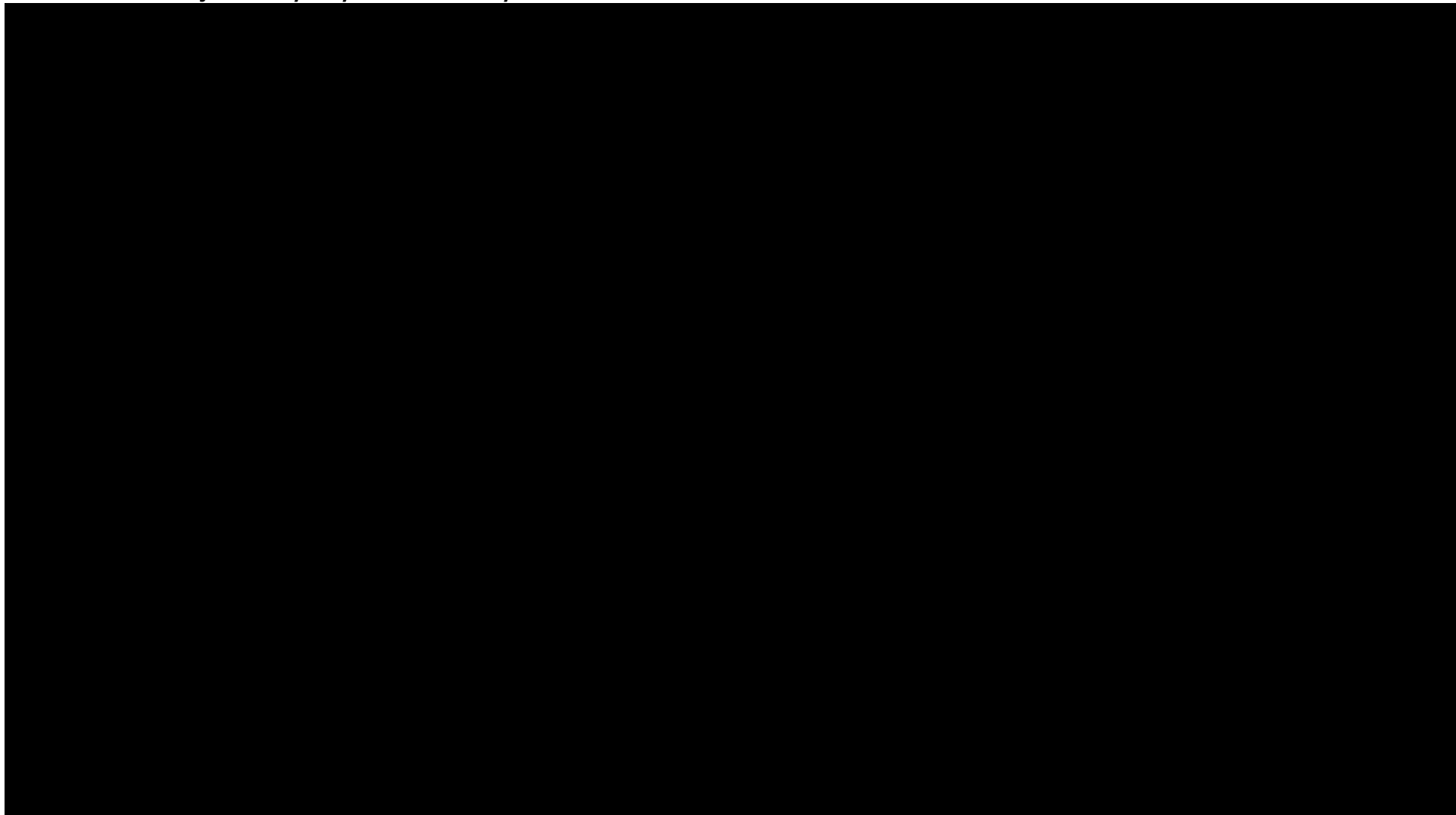
Ustalono, że najwyższy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące: liczebności populacji docelowej (skrajne warianty oceny liczebności populacji), wysokość dawkowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu oraz wysokość dodatkowego kosztu związanego z testowaniem na obecność mutacji EGFR.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków z analizy podstawowej.

#### **4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW**

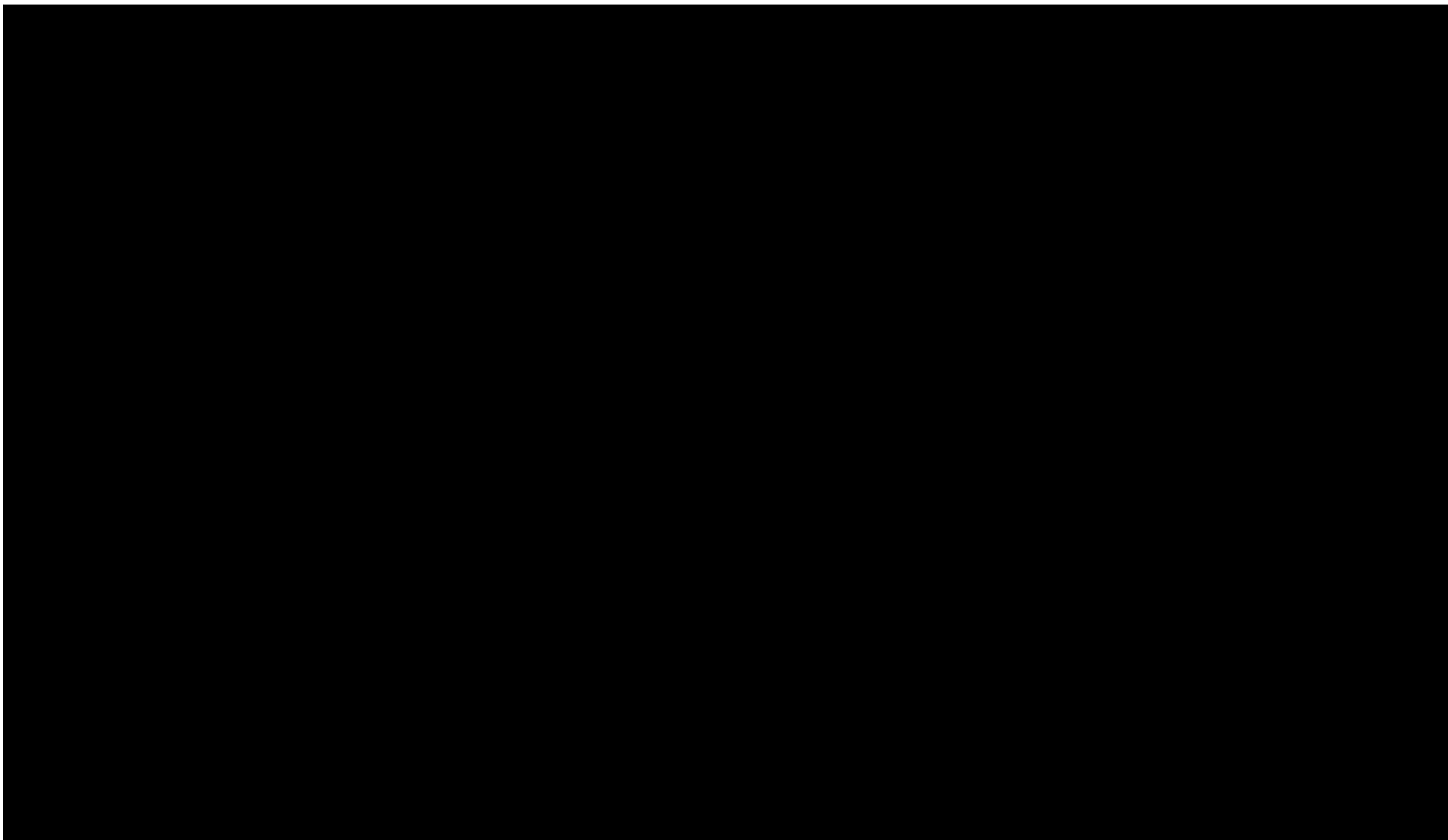
Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że najwyższy wpływ na zmiany inkrementalne wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.

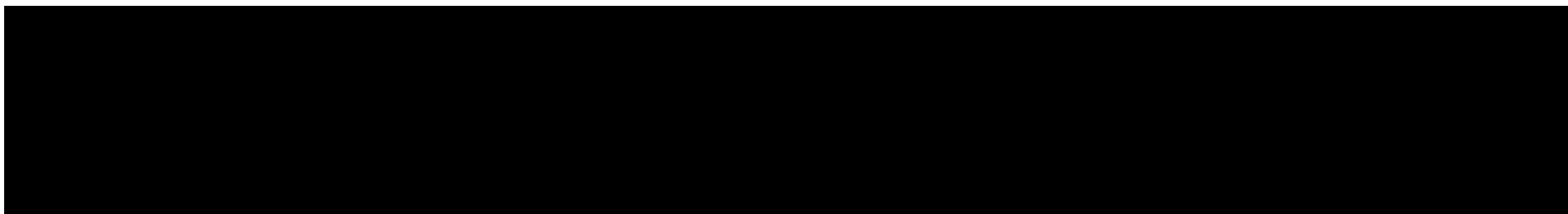
**Tabela 15. Refundacja leków ozymertynibu w analizowanym wskazaniu.**

The content of the table is completely redacted with a large black rectangle.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



## **5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

## **6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH**

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

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

## **7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE**

Wśród pacjentów z analizowanej populacji nie ma innej zalecanej opcji terapeutycznej niż wnioskowana technologia [40].

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [40].

Ze względu na brak refundacji leczenia celowanego wśród pacjentów z wczesnymi stadiami niedrobnokomórkowego raka płuca, po radykalnej resekcji guza, testowanie na obecność mutacji EGFR wśród pacjentów z analizowanej populacji w praktyce klinicznej niemal nie występuje. Brak powszechnych testów na obecność tych mutacji wśród pacjentów po radykalnej resekcji NDRP w

stadium IB-III w chwili obecnej oznacza, że liczebność populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w chwili obecnej jest bliska 0.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

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

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

## **8. OGRANICZENIA ANALIZY**

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [175]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



modelowania [175] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Skutkiem tego przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości uwzględniającą wszystkie newralgiczne założenia modelu [175].

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano opinie [REDACTED]. Niemniej jednak, [REDACTED] oraz przygotowane przed spotkaniem dane Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Płuca. Tym samym, ograniczeniem wykorzystania uzyskanych danych jest jedynie brak ich wcześniejszej publikacji.

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w 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 wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku braku opublikowanych danych – opinie ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [175] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym NDRP nie jest finansowane ze środków publicznych.

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

[REDACTED]



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Świadczy to, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie miała bardzo istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego, natomiast pozwoli poprawić wyniki zdrowotne wśród pacjentów z NDRP w Polsce.

Dostępne dowody naukowe wskazują na bezprecedensową przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w sytuacji, kiedy od ponad 15 lat nie odnotowano jakiegokolwiek postępu w zakresie leczenia uzupełniającego w raku płuca [41]. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy [40]. Przeprowadzona w analizie ekonomicznej [175] ekstrapolacja dostępnych danych z badań klinicznych wykazała, 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. uzyskać DFS $\geq$ 5 lat);
- unikniętych zostanie 12 nawrotów lokalnych lub regionalnych, a u pacjentów z nawrotem średni czas do nawrotu lokalnego lub regionalnego wydłuży się o około 14,8 miesiąca;
- unikniętych zostanie 33 nawrotów odległych, a u pacjentów z tym nawrotem średni czas do nawrotu odległego 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.

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP w stadium IB-III ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą netto całkowitych wydatków płatnika publicznego wynoszącą docelowo około [REDACTED]

Finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego, które jednak nie będą stanowiły znacznego obciążenia dla budżetu płatnika publicznego [REDACTED]

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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 analizie ekonomicznej [175] wykazano, że inwestycja płatnika w leczenie chorych ozymertynibem na wczesnym etapie zaawansowania NDRP z mutacją EGFR (stadium IB – III) 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 około 32 dodatkowych pacjentów, których uznać można za wyleczonych (brak nawrotu choroby przez co najmniej 5 lat).

## **11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ**

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym niedrobnokomórkowego raka płuc będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację leków, a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną – przeprowadzono tą analizę w osobnym dokumencie.

## 12. 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 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 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 WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](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 OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA 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 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 (osymertynib) 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, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9. PMID: 22297116; PMCID: PMC3313891.
- [78] Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W, San Tan P, Del Giglio A, de Lima Lopes G Jr. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 May 31. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1395.
- [79] Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0460. doi:10.1097/MD.00000000000010460.
- [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, Kölbl K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- [82] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbl K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi:10.1093/annonc/mdw611.
- [83] Brown, T., G. Pilkington, A. Bagust, et al. (2013) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 17(31): 1-278.
- [84] Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer*. 2017 Jul;18(4):388-395.e4. doi: 10.1016/j.clc.2016.12.015.
- [85] Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Boland A, Greenhalgh J, Dundar Y, Richardson M, McEntee J, Marshall E. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, University of Liverpool, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/125901/#/>
- [86] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84. doi:10.1186/1477-7525-6-84.
- [87] Greenhalgh J, Beale S, Boland A, Bagust A, Dwan K, Richardson M, Fleeman N, McEntee J, Dundar Y, Palmer D. Paclitaxel formulated as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, 2014. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1310501/#/>
- [88] Edwards SJ, Barton S, Nherera L, Trevor N, Krause T, Thurgar EJ. Pixantrone monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A Single Technology Appraisal. BMJ-TAG, London, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/105901/#/>
- [89] Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80. doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.019.

- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):805-811. doi:10.1097/JTO.0000000000000156
- [95] Lin, J. J., Cardarella, S., Lydon, C. A., Dahlberg, S. E., Jackman, D. M., et al. (2016). Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 11(4): 556-565
- [96] Yoshioka, H., Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., et al. (2014). Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 8117). DOI: jco.2014.32.15\_suppl.8117
- [97] Batson, S., Mitchell, S. A., Windisch, R., Damonte, E., Munk, V. C., et al. (2017). Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Oncotargets Ther* 10: 2473-2482.
- [98] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [99] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [100] Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):417-23. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
- [101] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramaling SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [102] Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477.
- [103] Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013. 8(8):997–1003
- [104] Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):288-93.
- [105] Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making*. 2015 Oct;35(7):912-26.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [108] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4331.6.2017. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [109] Ezeife DA, Kirk V, Chew DS, Nixon NA, Lee R, Le LW, Chan KK, Leighl NB. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer*. 2018 Nov;125:1-7. doi:10.1016/j.lungcan.2018.08.024.
- [110] Wu B, Gu X, Zhang Q, Xie F. Cost-Effectiveness of Osimertinib in Treating Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018 Sep 26. pii: theoncologist.2018-0150. doi:10.1634/theoncologist.2018-0150.
- [111] CADTH. Osimertinib (Tagrisso) NSCLC (first line) - Initial Economic Guidance Report. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nsclc\\_1stln\\_in\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_1stln_in_egr.pdf)
- [112] Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Sep 12;16(1):179. doi: 10.1186/s12955-018-0994-8.

- [113] Holleman M, Al MJ, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness analysis of first-line osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. ISPOR Europe 2018. Barcelona, Spain, November, 2018. <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/86814?pdfid=58938>
- [114] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, Gallucci R, Garassino MC, Cinquini M. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 May;94(2):213-27. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.11.005
- [115] Komunikat DGL z 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, Szkulciecka-Dąbek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research* (2):41–47.
- [118] Przetargi.info.
- [119] Wagenmakers EJ, Farrell S. AIC model selection using Akaike weights. *Psychon Bull Rev*. 2004 Feb;11(1):192-6. doi: 10.3758/bf03206482. PMID: 15117008.
- [120] Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020 Nov;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x. PMID: 32754857; PMCID: PMC7547043.
- [121] Chang C, Park S, CHOI YR, Tan SC, Kang SH, Back HJ, Suh D. Measurement of utilities by time to death related to advanced non-small cell lung cancer in South Korea. *Value in Health* 2016 19 :7 (A744).
- [122] Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS One*. 2020 Jan 16;15(1):e0226196. doi: 10.1371/journal.pone.0226196. PMID: 31945065; PMCID: PMC6964893.
- [123] Chevalier J, Lay KL, Pouvourville G. Health state utility values in advanced non-small cell lung cancer patients. *Value Health* 2013;16:A419.
- [124] Bhadhuri A, Insinga R, Guggisberg P, Panje C, Schwenkglenks M. Cost effectiveness of pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2019 Dec 27;149:w20170. doi: 10.4414/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, Leigh NB, Shepherd FA, Richard NM, Edelstein K, Shultz D, Brown MC, Xu W, Howell D, Liu G. The Impact of Brain Metastases and Associated Neurocognitive Aspects on Health Utility Scores in EGFR Mutated and ALK Rearranged NSCLC: A Real World Evidence Analysis. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):e501-e509. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0544. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952820; PMCID: PMC6656458.
- [126] Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2019 Jan;37(1):105-116. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. PMID: 30515719; PMCID: PMC6323104.
- [127] Shen Y, Wu B, Wang X, Zhu J. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):443-452. doi: 10.2217/cer-2017-0069. Epub 2018 May 18. PMID: 29775084.
- [128] Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ*. 2018 Feb;21(2):113-121. doi: 10.1080/13696998.2017.1377718. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28880737.
- [129] Y.-L.Wu, T.S.K.Mok, J.-Y.Han, et al. Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Annals of Oncology Volume 30, Supplement 9, November 2019, Page ix158*.
- [130] Ahn MJ, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Sequist LV, Hida T, Yang JCH, Ramalingam SS, Mitsudomi T, Jänne PA, Mann H, Cantarini M, Goss G. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):892-901. doi: 10.1002/cncr.31891. Epub 2018 Dec 4.
- [131] Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*. 2014; 4:e005762.
- [132] Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnern HW, Lorence RM, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase iib/iii trial (lux-lung 1). *J Thorac Oncol*. 2013;8:229–37.
- [133] C. Bodnar, J. Ryan, M. Green. 2766 - Health state utility measured by EQ-5D-5L for EGFRm T790M NSCLC patients treated with osimertinib. *Annals of Oncology* (2016) 27 (6): 351-358. 10.1093/annonc/mdw377



- [134] 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, Rukazenzov 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, Rukazenzov 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.clc.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-Warzocha E, Szczęśna A, Wojas-Krawczyk K, Skroński M, Dziadziuszko R, Jaguś P, Antoszewska E, Szumiło J, Jarosz B, Woźniak A, Józwicki W, Dyszkiewicz W, Pasieka-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, 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 Noort 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-materialy-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, Incullet 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, Ramlaoui 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, Hurlteloup 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
- [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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2021 roku.

### 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania. ....	14
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy. ....	19
Tabela 3. Liczba pacjentów stosujących ozymertynib w I, II, III lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP [166]. Wartości zaokrąglone. ....	24
Tabela 4. Liczebność populacji docelowej. ....	27
Tabela 5. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone. ....	31
Tabela 6. Koszty (w PLN) i zużycie zasobów medycznych w trakcie pierwszych 6 lat od rozpoczęcia obserwacji lub leczenia uzupełniającego ozymertynibem w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie w 1. miesiącu. Na podstawie modelowania opisanego w [175]. ....	33
Tabela 7. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [175]. ....	36
Tabela 8. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej. ....	38
Tabela 9. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji. ....	39
Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. ....	39
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet. [REDACTED] ....	43
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. [REDACTED] ....	45
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości. [REDACTED] ....	52
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości. [REDACTED] ....	55
Tabela 15. Refundacja leków ozymertynibu w analizowanym wskazaniu. ....	59
Tabela 16. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	78

---

## 14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Czas do dyskontynuacji leczenia w badaniu ADAURA. ....	15
Rysunek 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych miesiącach jego realizacji. ....	17
Rysunek 3. Ekstrapolacja liczby zachorowań na raka płuc u chorych w wieku 15 lat i starszych. ....	26
Rysunek 4. Liczebność pacjentów objętych programem lekowym: leczenie uzupełniające ozymertynibem. ....	29

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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.



## 15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 16. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet 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>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	lipiec 2021; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 lipiec 2021 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicę w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 11. i 12.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<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	Rozdział 2.;	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu 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
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				

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

<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 i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia