



**TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM  
PO RADYKALNEJ RESEKCJI GUZA U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z  
NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W STADIUM  
ZAAWANSOWANIA IB-III Z POTWIERDZONĄ  
MUTACJĄ W GENIE *EGFR***

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, marzec 2022

**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.9.2022.ZS.2) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych:**

- 1. Tagrisso (ozymertinib) tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 05000456012058;**
  - 2. Tagrisso (ozymertinib) tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 05000456012065**
- w ramach programu lekowego B.6. "Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r. poz. 74).**

I. Uwaga do całości analiz:

- 1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

*W analizach wnioskodawcy jako komparator dla ozymertynybu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR) wskazano placebo/obserwację, natomiast zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej po resekcji guza zalecane jest stosowanie chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie. W APD wskazano, że w przypadku badania rejestracyjnego ADAURA należy przyjąć, że w obu ramionach badania u wszystkich chorych, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, co dyskwalifikuje tym samym chemioterapię z roli potencjalnego komparatora dla ozymertynybu w przedkładanych analizach, a zatem ozymertynib stosowano u pacjentów po chemioterapii i w przypadku przeciwwskazań do jej zastosowania. Założenie to nie znajduje jednak odzwierciedlenia w zapisach wnioskowanego programu lekowego – **zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia ozymertynybem kwalifikowani mają być chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej (brak ograniczenia do pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią lub u których***

**przeciwwskazane jest jej zastosowanie). Tym samym chemioterapia uzupełniająca stanowi komparator dla wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.**

W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

### **Odpowiedź:**

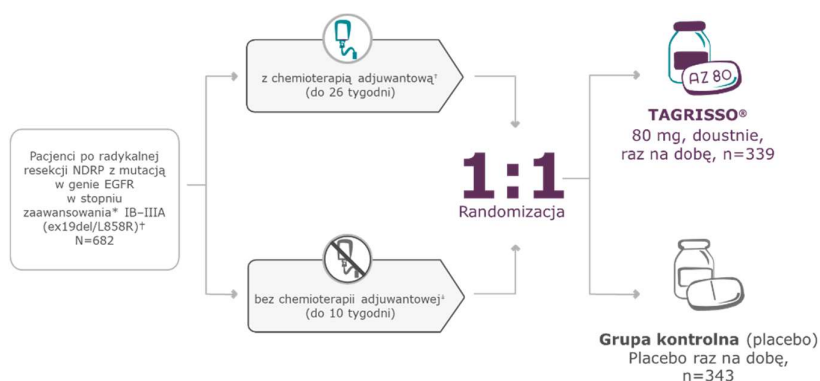
**Nieuwzględnienie w roli komparatora chemioterapii adjuwantowej ma swoje uzasadnienie w metodyce badania ADAURA, wytycznych klinicznych i praktyce klinicznej, a także w dotychczasowych ocenach agencji HTA dla ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym.**

#### **a. METODY BADANIA**

Celem badania ADAURA było wykazanie korzyści z  **dodania**  ozymertynibu do standardu leczenia jakim jest zabieg chirurgiczny, a następnie zastosowanie bądź nie chemioterapii adjuwantowej.

Zapisy Programu lekowego, mówiące o kwalifikacji do leczenia ozymertynibem po radykalnym leczeniu chirurgicznym  **„niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej”**  odzwierciedlają w 100% kryteria protokołu badania ADAURA:

- stwierdzenie „*niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej*” odnosi się bezpośrednio do opisu uczestników badania ADAURA („*With or Without Adjuvant Chemotherapy*”);
- *“Zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej przed randomizacją było dozwolone, ale nie obowiązkowe; decyzje o tym, czy pacjenci otrzymają chemioterapię pooperacyjną były podejmowane wspólnie przez lekarza i pacjenta przed włączeniem do badania”;*
- *“Skryning i randomizacja miały miejsce po zabiegu chirurgicznym i chemioterapii.”*



AJCC = Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (American Joint Committee on Cancer). \*Klasyfikacja AJCC, wydanie 7. †Potwierdzone centralnie w próbce tkanki. ‡Według uznania lekarza. Nie była dozwolona wcześniejsza, późniejsza ani planowana radioterapia. §Chyba, że wystąpił nawrót choroby lub nieakceptowalna toksyczność.

Odnosząc się do poruszanego na spotkaniu z analitykami AOTMiT, teoretycznego zagadnienia odstępowania od zastosowania chemioterapii adjuwantowej wobec refundacji ozymertynibu we wskazaniu ADAURA – należy zauważyć, że brak jest dowodów naukowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa takiego postępowania i tym samym należy je uznać za nieuzasadnione klinicznie. Mając to na uwadze wydaje się więc niezasadnym i wręcz nieprawdopodobnym założenie, że ktokolwiek z klinicystów mógłby podjąć taką decyzję terapeutyczną.

#### b. WYTYCZNE KLINICZNE

- **PTOK:** "Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina – 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w stopniach zaawansowania **pII i pIII (I, A)**."
- **Wytyczne NCCN i ESMO** wskazują że w stadium **IB** w przypadku negatywnego marginesu chirurgicznego rekomendują obserwację lub chemioterapię dla grupy wysokiego ryzyka oraz w następnym etapie, rozważenie leczenia podtrzymującego ozymertynibem.

Charakterystyka pacjentów w badaniu ADAURA stanowi odzwierciedlenie wytycznych postępowania w praktyce klinicznej – vide tabela poniżej

**Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ADAURA.**

| Cechy                                                                                    |               | TAGRISSO®<br>(n=339) | Placebo (n=343) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|-----------------|
| <b>Płeć</b>                                                                              | Mężczyźni     | <b>32%</b>           | 28%             |
|                                                                                          | Kobiety       | <b>68%</b>           | 72%             |
| <b>Wiek (lata)</b>                                                                       | Mediana       | <b>64</b>            | 62              |
|                                                                                          | Zakres        | <b>30–86</b>         | 31–82           |
| <b>Status palenia tytoniu</b>                                                            | Palacze       | <b>32%</b>           | 25%             |
|                                                                                          | Niepalący     | <b>68%</b>           | 75%             |
| <b>Rasa</b>                                                                              | Azjatycka     | <b>64%</b>           | 64%             |
|                                                                                          | Nieazjatycka  | <b>36%</b>           | 36%             |
| <b>Stan sprawności wg skali WHO</b>                                                      | 0             | <b>64%</b>           | 64%             |
|                                                                                          | 1             | <b>36%</b>           | 36%             |
| <b>Stopień zaawansowania klinicznego wg wytycznych AJCC podczas rozpoznania (wyd. 7)</b> | IB            | <b>32%</b>           | 32%             |
|                                                                                          | II            | <b>34%</b>           | 34%             |
|                                                                                          | IIIA          | <b>35%</b>           | 34%             |
| <b>Typ histologiczny</b>                                                                 | Gruczolakorak | <b>96%</b>           | 97%             |
|                                                                                          | Inny          | <b>4%</b>            | 3%              |
| <b>Mutacja w genie EGFR w chwili randomizacji*</b>                                       | ex19del       | <b>55%</b>           | 55%             |
|                                                                                          | L858R         | <b>45%</b>           | 45%             |
| <b>Chemioterapia adjuwantowa</b>                                                         | Tak           | <b>60%</b>           | 60%             |
|                                                                                          | Nie           | <b>40%</b>           | 40%             |

Jak wskazuje charakterystyka wejściowa badania ADAURA **40% pacjentów w obu ramionach badania nie otrzymało chemioterapii uzupełniającej** po resekcji radykalnej.

Przyczyną tego jest:

- w głównej mierze kryterium stopnia zaawansowania pacjentów kwalifikowanych do ADAURA → **~30% pacjentów to populacja IB, dla której to grupy chemioterapia adjuwantowa nie jest standardem postępowania:**
  - w stadium IB zaledwie 26% pacjentów otrzymało chemioterapię adjuwantową;
  - w stadium II i IIIA jest zdecydowana większość chorych, tj. 76%;
- fakt, że dla części pacjentów ze względu na ich stan sprawności, funkcję nerek, a także znaczną toksyczność chemioterapii, wdrożenie takiego schematu było przeciwwskazane.

Tym samym próba doprecyzowania programu lekowego poprzez wskazywanie podgrup pacjentów, w przypadku których należy zastosować chemioterapię adjuwantową oraz podgrup w których nie należy, mogłaby zbyt ingerować w praktykę postępowania nie przynosząc przy tym korzyści pacjentom. Innymi słowy program lekowy definiowałby podgrupy pacjentów, w przypadku których należy zastosować chemioterapię pozbawiając decyzji lekarza, a jak widać po charakterystyce pacjentów w badaniu ADAURA w praktyce klinicznej jest wiele niejednoznacznych przypadków, kiedy to kluczowa jest ocena onkologa.

#### **C. REKOMENDACJE REFUNDACYJNE – OCENY AGENCJI HTA**

**Żadna Agencja HTA (CADTH, NICE, SMC, HAS), która oceniała dotychczas Tagrisso w leczeniu adjuwantowym nie uwzględniała i nawet nie rekomendowała w roli komparatora chemioterapii pooperacyjnej:**

- **CADTH:** *„pERC omówiło, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem pacjentów otrzymujących uprzednio chemioterapią pooperacyjną lub nie, a wielkość korzyści klinicznych w zakresie DFS była podobna w każdej z tych podgrup pacjentów. Eksperti kliniczni pytani przez CADTH wskazali, że ozymertynib nie ma na celu zastąpienia chemioterapii pooperacyjnej (adjuwantowej). (...) Eksperti kliniczni zauważyli, że chemioterapia adjuwantowa oparta na platynie może być trudna do podania, ponieważ wymaga odpowiedniego stanu sprawności i funkcji nerek, a także ma znaczną toksyczność (np. przewlekła niewydolność nerek, przyszłe zaburzenia krwi, neuropatia, utrata słuchu) co czyni ją nieodpowiednią lub przeciwwskazaną u niektórych pacjentów.”*
- **NICE:** *“W Wielkiej Brytanii około 13% osób z NDRP w stadium IB i do 50% osób z NDRP w stadium IIIA otrzymuje chemioterapię adjuwantową po resekcji. **Ponieważ (chemioterapia pooperacyjna) zapewnia tylko stosunkowo niewielką korzyść w całkowitym i wolnym od choroby pięcioletnim przeżyciu w porównaniu z brakiem chemioterapii, wiele osób odrzuca tę terapię adjuwantową.**”*

Podsumowując jedynym zasadnym komparatorem dla ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym jest aktywne monitorowanie (placebo):

- **dotychczas brak było zarejestrowanych terapii ukierunkowanych molekularnie wskazanych w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem płuca i mutacją w genie EGFR - ozymertynib stanowi pierwszy i zarazem jedyny zarejestrowany preparat tego rodzaju w analizowanym wskazaniu;**
- **u wszystkich chorych w badaniu ADAURA, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, co dyskwalifikuje chemioterapię z roli alternatywy dla ozymertynibu;**
- **gdyby intencją badania ADAURA było zastąpienie chemioterapii adjuwantowej ozymertynibem wówczas zasadne byłoby porównanie się do chemioterapii. Tymczasem kryteria protokołu badania, jak również zapisy programu lekowego wyraźnie zachęcają do nie odstępowania od chemioterapii adjuwantowej („okna czasowe” w dawkowaniu). Należy dodatkowo zauważyć, że brak jest dowodów naukowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa odstąpienia od chemioterapii adjuwantowej, tym samym takie podejście terapeutyczne należy uznać za nieuzasadnione klinicznie. Mając to na uwadze wydaje się wręcz nieprawdopodobnym założenie, że ktokolwiek z klinicystów mógłby podjąć taką decyzję terapeutyczną.**

*2. Zgodnie z ChPL Tagrisso ozymertynib jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-III A z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR). Natomiast, jak wskazano powyżej, zapisy wnioskowanego programu lekowego przewidują, że produkt leczniczy Tagrisso będzie stosowany u pacjentów z NDRP w stadium IB-III.*

*Zgodnie z informacjami podanymi w analizach stanowiących załączniki do wniosków, do badania ADAURA byli włączani pacjenci z nowotworami w stadium zaawansowania IB, II, III A, zgodnie z kryteriami 7. edycji klasyfikacji nowotworów American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC), natomiast obecnie obowiązuje 8. edycja (opublikowana w roku 2016). W APD wskazano, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania III A w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako III B. W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium III, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego. Jednak zgodnie z obowiązującą 8. edycją klasyfikacji, stadium III C obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0).*

*Zmiany wprowadzone w 8. edycji klasyfikacji dotyczą także dotychczasowego stopnia IB, który obecnie określany jest jako stopień IIA. Opisywane zmiany znalazły odzwierciedlenie w rekomendacji*

kanadyjskiej agencji CADTH2 – wskazano, że wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso dotyczył stadiów IB-III A według 7. edycji, co przekłada się na stadia IIA-IIIB w nowej, 8. edycji.

W związku z powyższym dla wskazania obejmującego pacjentów w stadium IIIC (wskazanie off-label) oraz IIIB wg 7. edycji albo IB wg 8. edycji klasyfikacji nowotworów, na którą powołuje się wnioskodawca i wg której ma być dokonywana ocena stopnia zaawansowania nowotworu zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

#### **Odpowiedź:**

Należy podkreślić, że **nadrzędnym kryterium względem stopnia zaawansowania jest kwalifikacja do zabiegu radykalnej resekcji**. Tylko pacjent, u którego zostanie przeprowadzony zabieg może być następnie włączony do leczenia uzupełniającego, w związku z czym stadium zaawansowania jest tu kryterium drugorzędnym a nawet zbędnym i zostało w programie lekowym umieszczone jako zwyczajowe kryterium w większości programów lekowych w terapii nowotworów litych.

#### **W świetle wytycznych klinicznych zabieg resekcji jest możliwy u:**

- u chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego;
- u chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii.

**Mając na uwadze, że stadium IIIC zawiera cechę N wyższą niż N2, nigdy nie dojdzie do zakwalifikowania takiego pacjenta do zabiegu resekcji, co oznacza że nie zostanie też włączone leczenie adjuwantowe. Takie stwierdzenie prawdziwe jest również dla części pacjentów ze stadium IIIB, w związku z czym prawdą jest że nie cała grupa IIIB kwalifikuje się do leczenia ozymertynibem.**

Jak przedstawiono w analizach, jak również w uwadze Agencji w trakcie trwania badania ADAURA doszło do zmiany systemu klasyfikacji nowotworów. Zakres zmiany 8. edycji względem 7. edycji klasyfikacji zobrazowano w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z 7. oraz 8. edycją klasyfikacji AJCC.**

| T  | Edycja 7.                       | Edycja 8.                                 | N0       | N1        | N2          | N3          |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------|----------|-----------|-------------|-------------|
| T1 | T1a ≤2 cm                       | T1a ≤1 cm                                 | IA       | IIA → IIB | IIIA        | IIIB        |
|    |                                 | T1b >1-2 cm                               |          |           |             |             |
|    | T1b >2 ale ≤3 cm                | T1c >2-3 cm                               |          |           |             |             |
| T2 | -                               | T2a ( <i>opłucna centralna, trzewna</i> ) | IB       | IIB       | IIIA        |             |
|    | T2a >3 cm ale ≤5 cm             | T2a >3-4 cm                               | IB       | IIA → IIB |             |             |
|    | T2b >5 cm ale ≤7 cm             | T2b >4-5 cm                               | IB → IIA | IIB       |             |             |
| T3 | T3 >7 cm                        | T3 >5-7 cm                                | IIB      | IIIA      | IIIA → IIIB | IIIB → IIIC |
|    | T3 ( <i>inwazyjny</i> )         | T3 ( <i>inwazyjny</i> )                   |          |           |             |             |
|    | T3 ( <i>satelitarny</i> )       | T3 ( <i>satelitarny</i> )                 |          |           |             |             |
| T4 | -                               | T4 >7cm                                   | IIIA     | IIIA      | IIIB        |             |
|    | T4 ( <i>inwazyjny</i> )         | T4 ( <i>inwazyjny</i> )                   |          |           |             |             |
|    | T4 ( <i>guz ipsilateralny</i> ) | T4 ( <i>guz ipsilateralny</i> )           |          |           |             |             |

T; ang. *tumor* - stan guza pierwotnego; N; ang. *nodus* - stan regionalnych węzłów chłonnych.

Zgodnie z obowiązującą już 8. edycją klasyfikacji zaawansowania raka płuca:

- **część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IB** w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem **byłaby sklasyfikowana jako IB lub IIA,**
- **część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA** w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem, **byłaby sklasyfikowana jako IIIA lub IIIB.**

**Mając na uwadze konieczność zakwalifikowania chorego do zabiegu radykalnej resekcji, jak również zmianę systemu klasyfikacji nowotworów należy uznać, że zasadnym byłoby doprecyzowanie kryterium stadium zaawansowania do stadium IB-IIIB. W oparciu o powyższą argumentację należy przyjąć, że takie doprecyzowanie nie wpłynie na zakres analiz.**



3. Wnioskowany program lekowy pierwotnie zakładał włączanie pacjentów z mutacjami w genie EGFR, bez wskazania konkretnych mutacji, co nie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem (za ChPL: Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR)), co uzasadniono stwierdzeniem: do badania będącego podstawą rejestracji osymertynibu w leczeniu adjuwantowym, tj. badania ADAURA kwalifikowano pacjentów z mutacją Ex19del lub L858R, także w połączeniu z innymi mutacjami EGFR. Należy jednak zwrócić uwagę, że inne mutacje w genie EGFR występowały w połączeniu z delecją w egzonie 19 lub substytucją w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym EGFR, a nie niezależnie (w kryteriach włączenia do badania ADAURA widnieje zapis: jedna z 2 powszechnych mutacji EGFR, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na EGFR-TKI (Ex19del, L858R), samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami EGFR, w tym T790M, potwierdzone w laboratorium centralnym). Po konsultacjach treści wnioskowanego programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia, zostały wprowadzone zmiany doprowadzając do jego zgodności z ChPL Tagrisso w ww. zakresie, natomiast przedłożone wraz z wnioskiem analizy nie są zgodne z treścią zaakceptowanego programu lekowego i nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

#### **Odpowiedź:**

Pomimo wprowadzenia zmian w programie lekowym na etapie konsultacji treści wnioskowanego programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia, **przedłożone wraz z wnioskiem analizy są zgodne z treścią zaakceptowanego programu lekowego**, zarówno w części klinicznej, jak i części ekonomicznej:

#### **A. Część kliniczna**

- **W kryteriach włączenia do badania ADAURA** widnieje zapis: "**jedna z 2 powszechnych mutacji EGFR, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na EGFR-TKI (Ex19del, L858R), samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami EGFR, w tym T790M, potwierdzone w laboratorium centralnym**".
- Delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. stanowią około 90% wszystkich mutacji w genie EGFR, a inne typy mutacji w genie EGFR stanowią pojedyncze przypadki, często występujące u danego pacjenta łącznie z mutacjami najczęstszymi (Ex19del oraz L858R).
- **W grupie badanej ww. mutacje potwierdzono łącznie u 99,7% pacjentów, a w grupie kontrolnej u wszystkich zrandomizowanych chorych (100%).**

**W związku z powyższym należy uznać, że wnioskowana populacja w zaakceptowanym finalnie programie lekowym pozostaje tożsama z populacją, w której oceniano efekty kliniczne ozymertynibu przedstawione w przedłożonej Analizie klinicznej (badanie ADAURA).**

#### **B. Część ekonomiczna**

- Analiza ekonomiczna – oparta na wynikach badania ADAURA, **zawężenie bez wpływu**.
- Analiza wpływu na budżet - w przeprowadzonym w Polsce, wielośrodkowym retrospektywnym badaniu<sup>1</sup>, które stanowiło podstawę do oszacowania odsetka pacjentów z mutacją w genie kodującym EGFR oznaczano tylko i wyłącznie delecję w eksonie 19. lub substytucję w eksonie 21, stąd **oszacowania liczebności populacji są wciąż aktualne**.

#### II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

4. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):  
Przedłożone analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (30.09.2021 r.) dane, m.in. w analizach powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r., w analizie klinicznej wyszukiwanie opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w dn. 24-25.06.2021 r., zagraniczne rekomendacje finansowe dla ocenianej interwencji oraz wytyczne praktyki klinicznej przedstawiono wg stanu na czerwiec 2021 r.*

#### **Odpowiedź:**

- A. Część kliniczna** - Przeprowadzono aktualizację wyników wyszukiwania w ramach analizy klinicznej odnośnie opracowań pierwotnych i wtórnych, a także zagranicznych rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji oraz wytycznych praktyk klinicznej. Zmiany naniesiono bezpośrednio w analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej, w celu łatwiejszej ich identyfikacji wyróżniono je kolorem)
- B. Część ekonomiczna** - Analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na budżet zaktualizowano pod kątem danych kosztowych w dniu 22 marca 2022 roku. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet została zaktualizowana w oparciu o informacje dotyczące aktualnych kosztów leczenia i opieki medycznej, a wyniki przedstawiono w dalszej części niniejszego dokumentu. Do uzupełnienia dołączony został również skoroszyt programu Excel zawierający modele ww. analiz również uwzględniający aktualizację danych kosztowych.

<sup>1</sup> Krawczyk P et al. 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.

W ramach aktualizacji uwzględniono następujące źródła danych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
- Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- Komunikat NFZ z 11 marca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-xii-2021>.
- Komunikat DGL z dnia 28-03-2022. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (w analizach uwzględniono dane za styczeń 2022);

Zaktualizowano także wszystkie wyniki analiz w oparciu o aktualny próg opłacalności – uwzględniono wartość progu na poziomie 166 758 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

W modelu zmiany danych wejściowych dotyczyły (zaznaczono w modelu czerwonym wypełnieniem):

- DanePLIE51:E52. Zmiana dotyczy kosztu jednostkowego afatynibu – po aktualizacji uwzględniono dane z 2021 roku; średni efektywny koszt 28-dniowej terapii afatynibem określono na poziomie 4 988,97 PLN;
- DanePLID61:D67. Zmiana dotyczy kosztu jednostkowego (mg) leków refundowanych dostępnych w programach lekowych i chemioterapii. Uwzględniono dane za styczeń 2022 roku.

**Tabela 3. Zaktualizowane koszty jednostkowe leków refundowanych.**

| Lek, jednostka    | Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (PLN) |
|-------------------|-------------------------------------------|
| Erlotynib, 1 mg   | 0,23627 PLN                               |
| Gefitynib, 1 mg   | 0,04717 PLN                               |
| Pemetreksed, 1 mg | 0,39078 PLN                               |
| Cisplatyna, 1 mg  | 0,49976 PLN                               |
| Docetaksel, 1 mg  | 0,78128 PLN                               |
| Gemcytabina, 1 mg | 0,04748 PLN                               |
| Paklitaksel, 1 mg | 0,32507 PLN                               |

- Defaults!E16. Zmiana dotyczy progu opłacalności – uwzględniono aktualny próg na poziomie 166 758 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

Uwzględnienie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków nie spowodowało zmiany danych wejściowych analiz.

Po aktualizacji ww. danych nie zaobserwowano istotnych zmian względem analiz przedkładanych Agencji.

Przykładowo:

- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności określony [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- inkrementalna zmiana wydatków z budżetu płatnika publicznego dla pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosła [REDACTED]  
[REDACTED]

Większy wpływ zaobserwowano wyłącznie w przypadku wysokości cen progowych ze względu na zmianę progu opłacalności (np. cena progowa w [REDACTED]  
[REDACTED]

Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. W żadnej z analiz nie zaobserwowano zmiany wniosków – uległy zmianie wyłącznie wartości liczbowe prezentowanych wyników.

## ANALIZA EKONOMICZNA

Tabela 4. Wyniki analizy podstawowej.

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

\* wartości niezdykontowane.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.



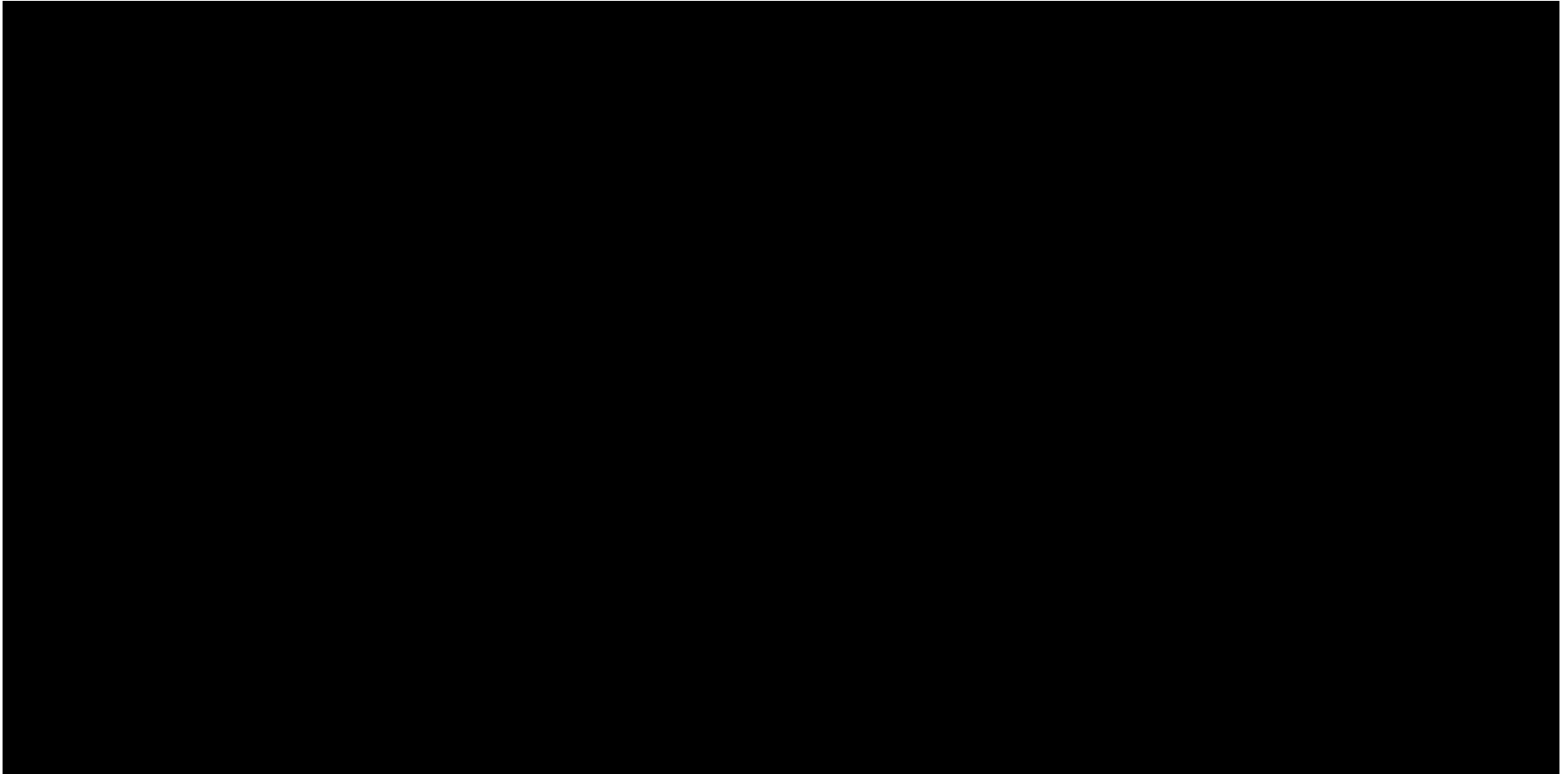
| Nr     | Liczba QALY |         |         | Koszt całkowity (PLN) |         |         | Koszt Tagrisso (analizowane wskazanie) | Koszt Tagrisso (rak zaawansowany) |         | ICUR (PLN/QALY) | Progowa cena (PLN) |
|--------|-------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|----------------------------------------|--------------------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

| Nr     | Liczba QALY |         |         | Koszt całkowity (PLN) |         |         | Koszt Tagrisso (analizowane wskazanie) | Koszt Tagrisso (rak zaawansowany) |         | ICUR (PLN/QALY) | Progowa cena (PLN) |
|--------|-------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|----------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------|--------------------|
|        | Tagrisso    | placebo | Różnica | Tagrisso              | Placebo | Różnica |                                        | Tagrisso                          | placebo |                 |                    |
| DSA 57 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 58 | 8,62        | 6,49    | 2,14    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 59 | 8,47        | 6,29    | 2,17    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 60 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 61 | 8,48        | 6,43    | 2,05    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 62 | 8,47        | 6,26    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 63 | 8,47        | 6,45    | 2,02    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 64 | 8,48        | 6,28    | 2,20    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 65 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 66 | 8,48        | 6,26    | 2,22    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 67 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 68 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 69 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 70 | 8,43        | 6,18    | 2,25    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 71 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 72 | 8,52        | 6,35    | 2,17    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 73 | 8,43        | 6,19    | 2,24    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 74 | 8,52        | 6,35    | 2,17    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 75 | 8,35        | 6,04    | 2,32    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 76 | 8,48        | 6,15    | 2,33    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 77 | 8,48        | 6,35    | 2,13    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 78 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 79 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 80 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 81 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 82 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 83 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 84 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 85 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |



| Nr      | Liczba QALY |         |         | Koszt całkowity (PLN) |         |         | Koszt Tagrisso (analizowane wskazanie) | Koszt Tagrisso (rak zaawansowany) |         | ICUR (PLN/QALY) | Progowa cena (PLN) |
|---------|-------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|----------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------|--------------------|
|         | Tagrisso    | placebo | Różnica | Tagrisso              | Placebo | Różnica |                                        | Tagrisso                          | placebo |                 |                    |
| DSA 86  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 87  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 88  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 89  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 90  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 91  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 92  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 93  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 94  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 95  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 96  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 97  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 98  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 99  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 100 | 8,14        | 6,10    | 2,05    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 101 | 8,79        | 6,43    | 2,36    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 102 | 8,46        | 6,24    | 2,22    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 103 | 8,49        | 6,30    | 2,20    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 104 | 8,47        | 6,25    | 2,22    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 105 | 8,48        | 6,29    | 2,19    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 106 | 8,44        | 6,21    | 2,24    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 107 | 8,51        | 6,33    | 2,18    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 108 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 109 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 110 | 7,38        | 5,43    | 1,95    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 111 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 112 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 113 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 114 | 8,48        | 6,29    | 2,19    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |

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



**Tabela 6. Wyniki analizy wrażliwości – ██████████**

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

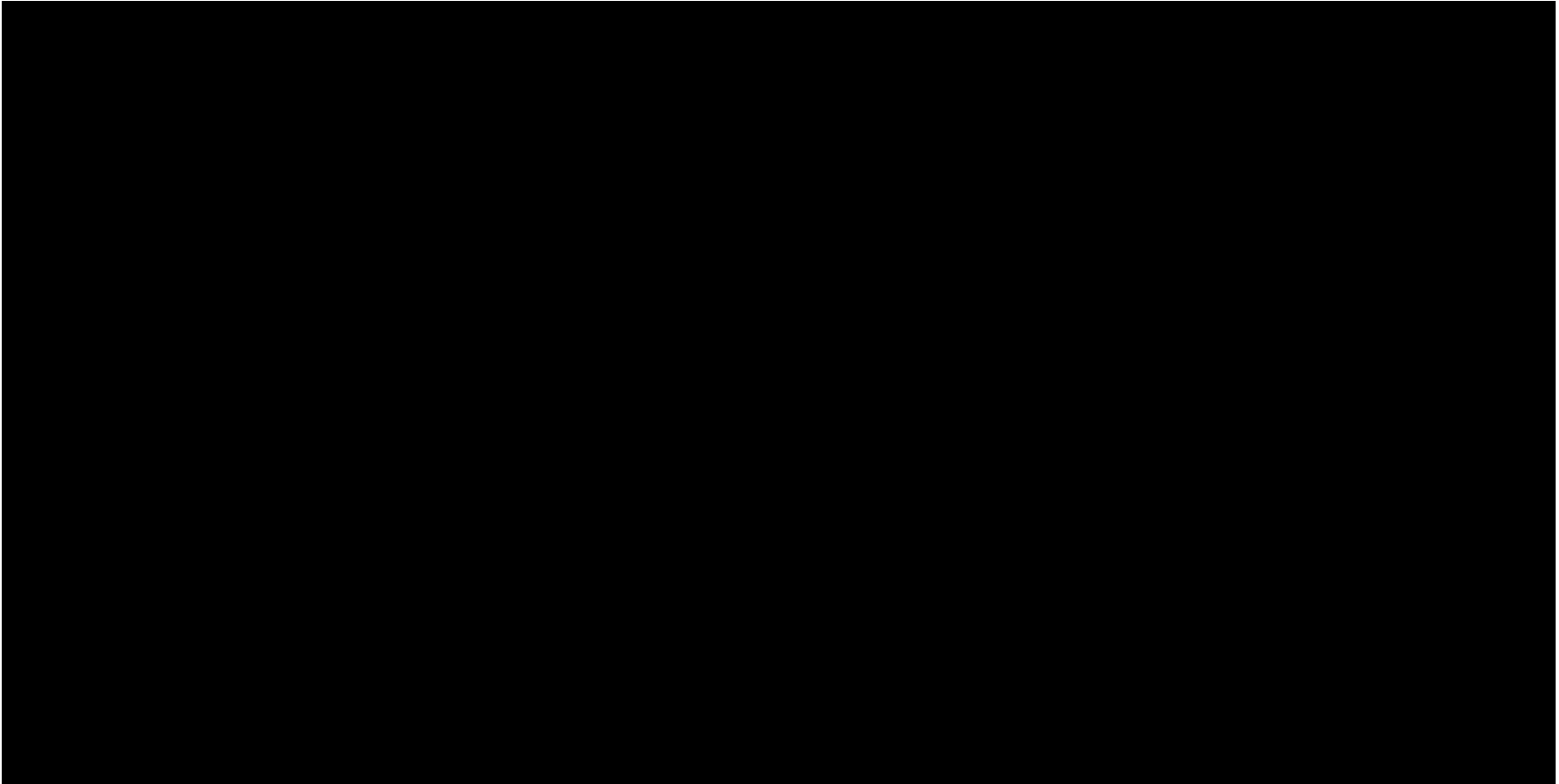
| Nr     | Liczba QALY |         |         | Koszt całkowity (PLN) |         |         | Koszt Tagrisso (wnioskowane wskazanie) | Koszt Tagrisso (rak zaawansowany) |         | ICUR (PLN/QALY) | Progowa cena (PLN) |
|--------|-------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|----------------------------------------|--------------------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

| Nr     | Liczba QALY |         |         | Koszt całkowity (PLN) |         |         | Koszt Tagrisso (wnioskowane wskazanie) | Koszt Tagrisso (rak zaawansowany) |         | ICUR (PLN/QALY) | Progowa cena (PLN) |
|--------|-------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|----------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------|--------------------|
|        | Tagrisso    | placebo | Różnica | Tagrisso              | Placebo | Różnica |                                        | Tagrisso                          | placebo |                 |                    |
| DSA 57 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 58 | 8,62        | 6,49    | 2,14    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 59 | 8,47        | 6,29    | 2,17    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 60 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 61 | 8,48        | 6,43    | 2,05    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 62 | 8,47        | 6,26    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 63 | 8,47        | 6,45    | 2,02    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 64 | 8,48        | 6,28    | 2,20    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 65 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 66 | 8,48        | 6,26    | 2,22    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 67 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 68 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 69 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 70 | 8,43        | 6,18    | 2,25    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 71 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 72 | 8,52        | 6,35    | 2,17    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 73 | 8,43        | 6,19    | 2,24    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 74 | 8,52        | 6,35    | 2,17    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 75 | 8,35        | 6,04    | 2,32    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 76 | 8,48        | 6,15    | 2,33    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 77 | 8,48        | 6,35    | 2,13    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 78 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 79 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 80 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 81 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 82 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 83 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 84 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 85 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |

| Nr      | Liczba QALY |         |         | Koszt całkowity (PLN) |         |         | Koszt Tagrisso (wnioskowane wskazanie) | Koszt Tagrisso (rak zaawansowany) |         | ICUR (PLN/QALY) | Progowa cena (PLN) |
|---------|-------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|----------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------|--------------------|
|         | Tagrisso    | placebo | Różnica | Tagrisso              | Placebo | Różnica |                                        | Tagrisso                          | placebo |                 |                    |
| DSA 86  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 87  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 88  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 89  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 90  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 91  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 92  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 93  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 94  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 95  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 96  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 97  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 98  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 99  | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 100 | 8,14        | 6,10    | 2,05    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 101 | 8,79        | 6,43    | 2,36    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 102 | 8,46        | 6,24    | 2,22    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 103 | 8,49        | 6,30    | 2,20    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 104 | 8,47        | 6,25    | 2,22    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 105 | 8,48        | 6,29    | 2,19    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 106 | 8,44        | 6,21    | 2,24    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 107 | 8,51        | 6,33    | 2,18    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 108 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 109 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 110 | 7,38        | 5,43    | 1,95    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 111 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 112 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 113 | 8,48        | 6,27    | 2,21    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |
| DSA 114 | 8,48        | 6,29    | 2,19    |                       |         |         |                                        |                                   |         |                 |                    |

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

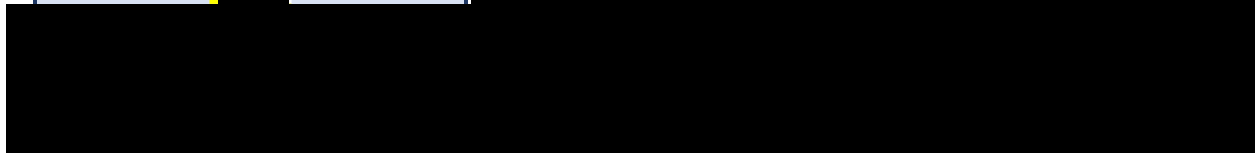


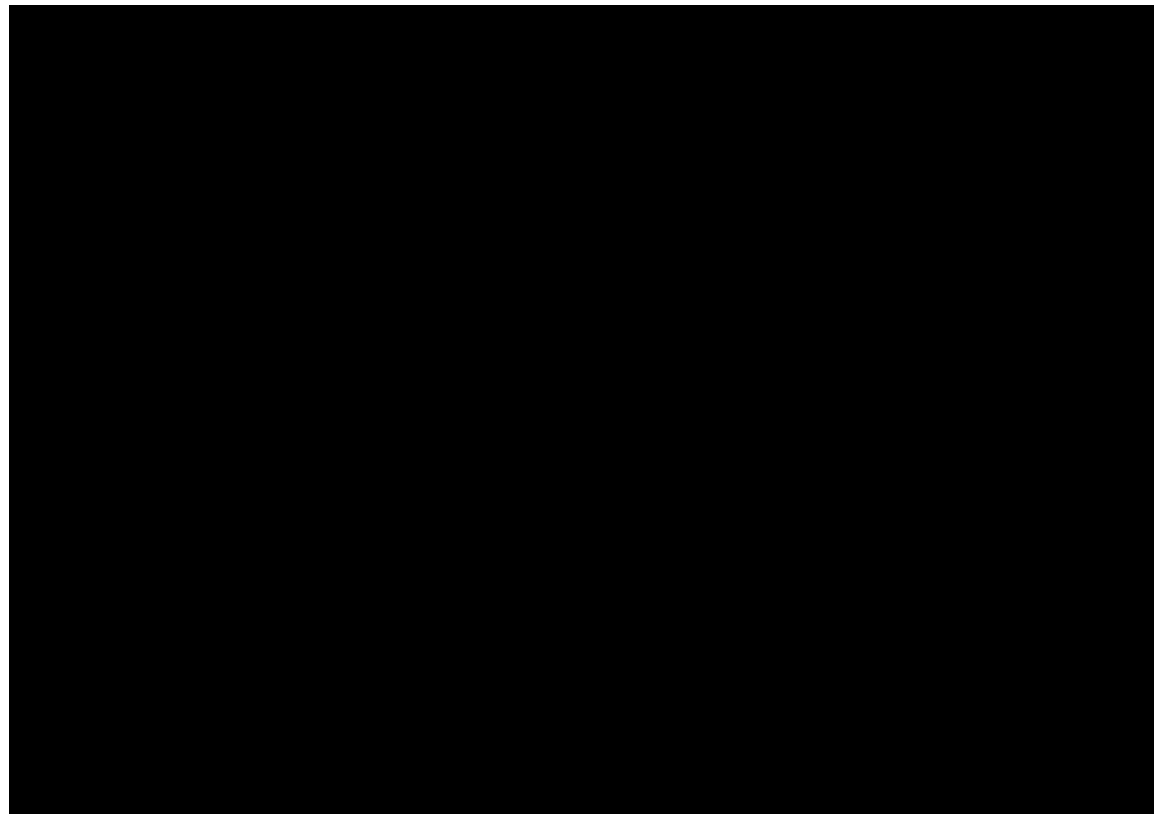
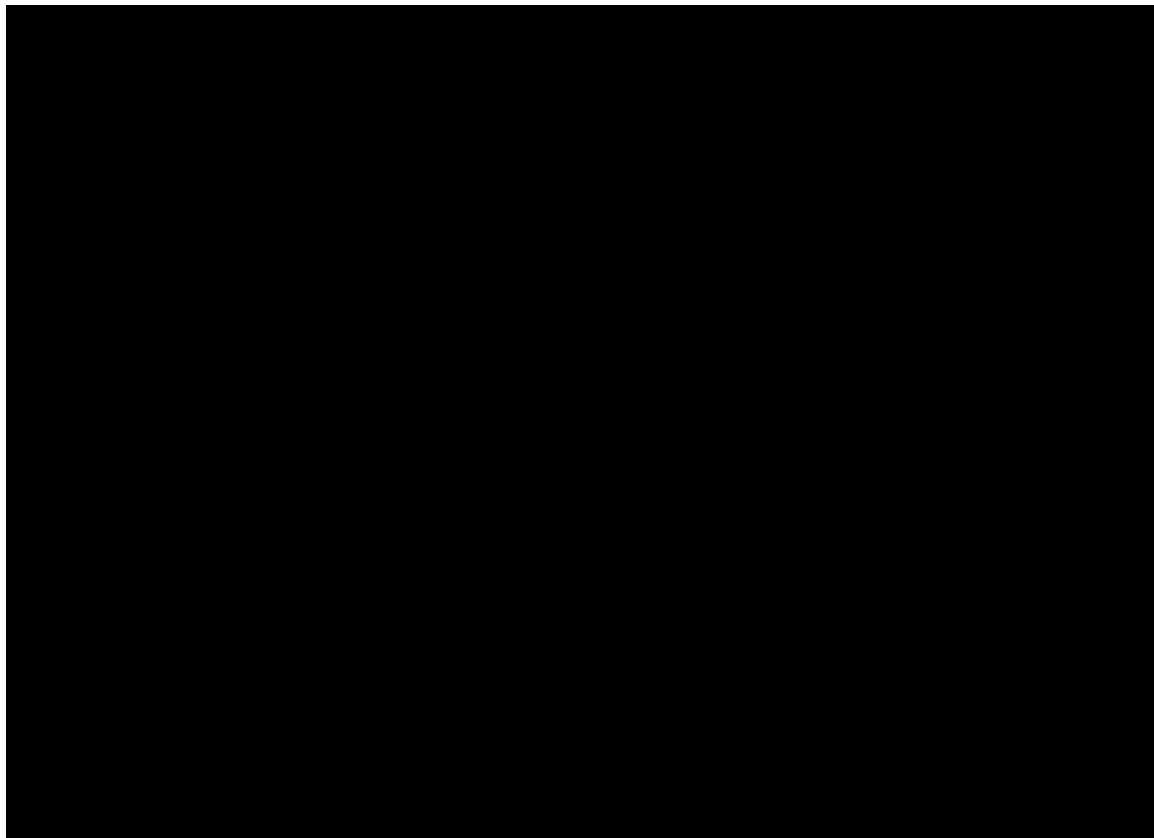


Probabilistyczna analiza wrażliwości została zaprezentowana poniżej.

Tabela 7. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

|                       |            | Średnia    | 95% LCI | 95% UCI |
|-----------------------|------------|------------|---------|---------|
| [REDACTED]            |            |            |         |         |
| QALY                  | Tagrisso®  | 8,12       | 6,49    | 9,37    |
|                       | Obserwacja | 6,09       | 5,79    | 6,41    |
|                       | Różnica    | 2,03       | 0,43    | 3,29    |
| Koszt całkowity (PLN) | Tagrisso®  | [REDACTED] |         |         |
|                       | Obserwacja |            |         |         |
|                       | Różnica    |            |         |         |
| ICER (PLN/QALYG)      |            | [REDACTED] |         |         |
| [REDACTED]            |            |            |         |         |
| [REDACTED]            |            |            |         |         |
| QALY                  | Tagrisso®  | 8,09       | 6,51    | 9,33    |
|                       | Obserwacja | 6,10       | 5,80    | 6,40    |
|                       | Różnica    | 2,00       | 0,38    | 3,27    |
| Koszt całkowity (PLN) | Tagrisso®  | [REDACTED] |         |         |
|                       | Obserwacja |            |         |         |
|                       | Różnica    |            |         |         |
| ICER (PLN/QALYG)      |            | [REDACTED] |         |         |
| [REDACTED]            |            |            |         |         |





W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii wynosi [redacted]

## ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet. [REDAKTOWANE]

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

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

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

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet. [REDACTED]

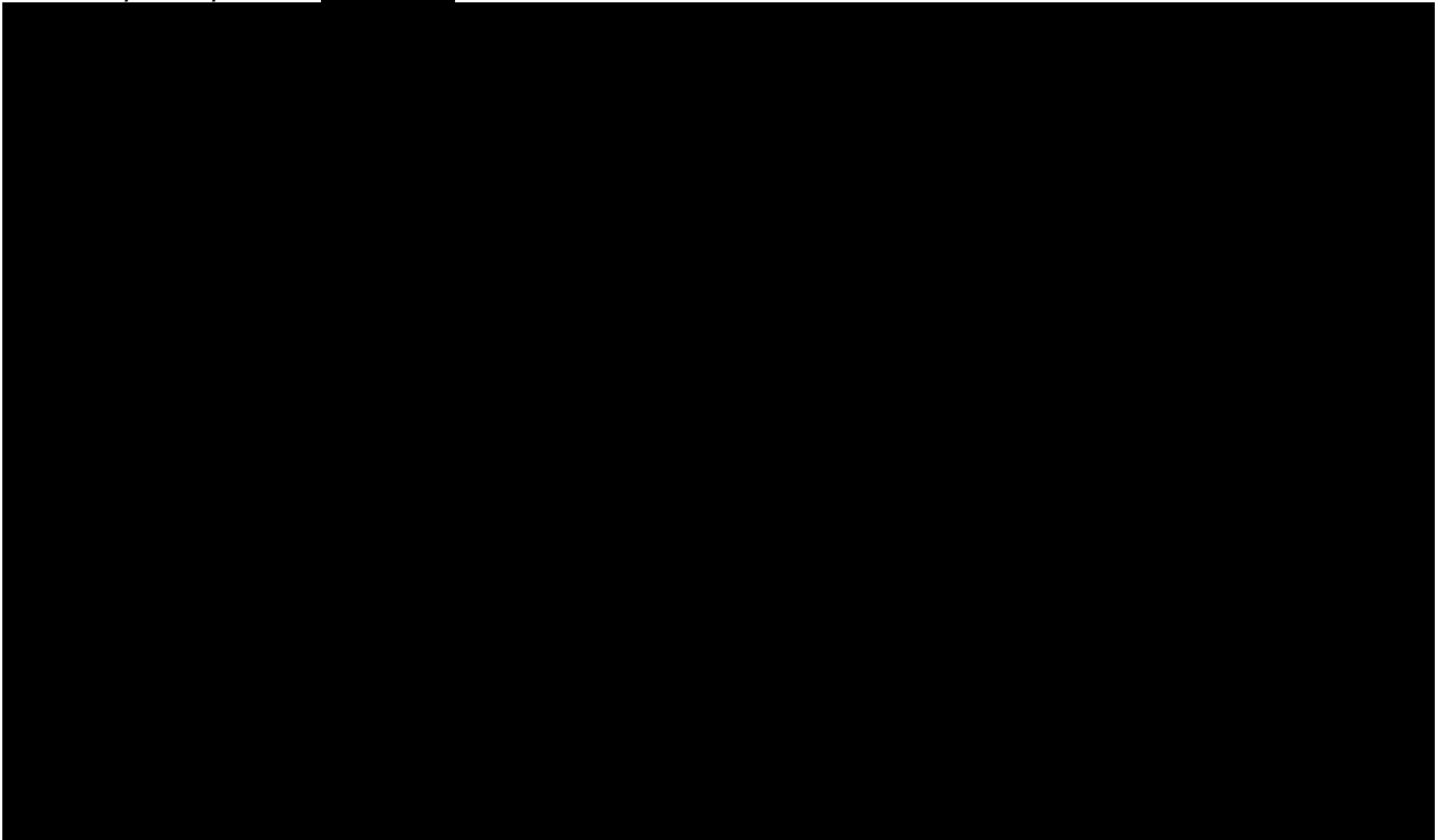
|                                                                                   | Rok   | Scenariusz istniejący | Nowy scenariusz | Różnica (nowy - istniejący) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|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

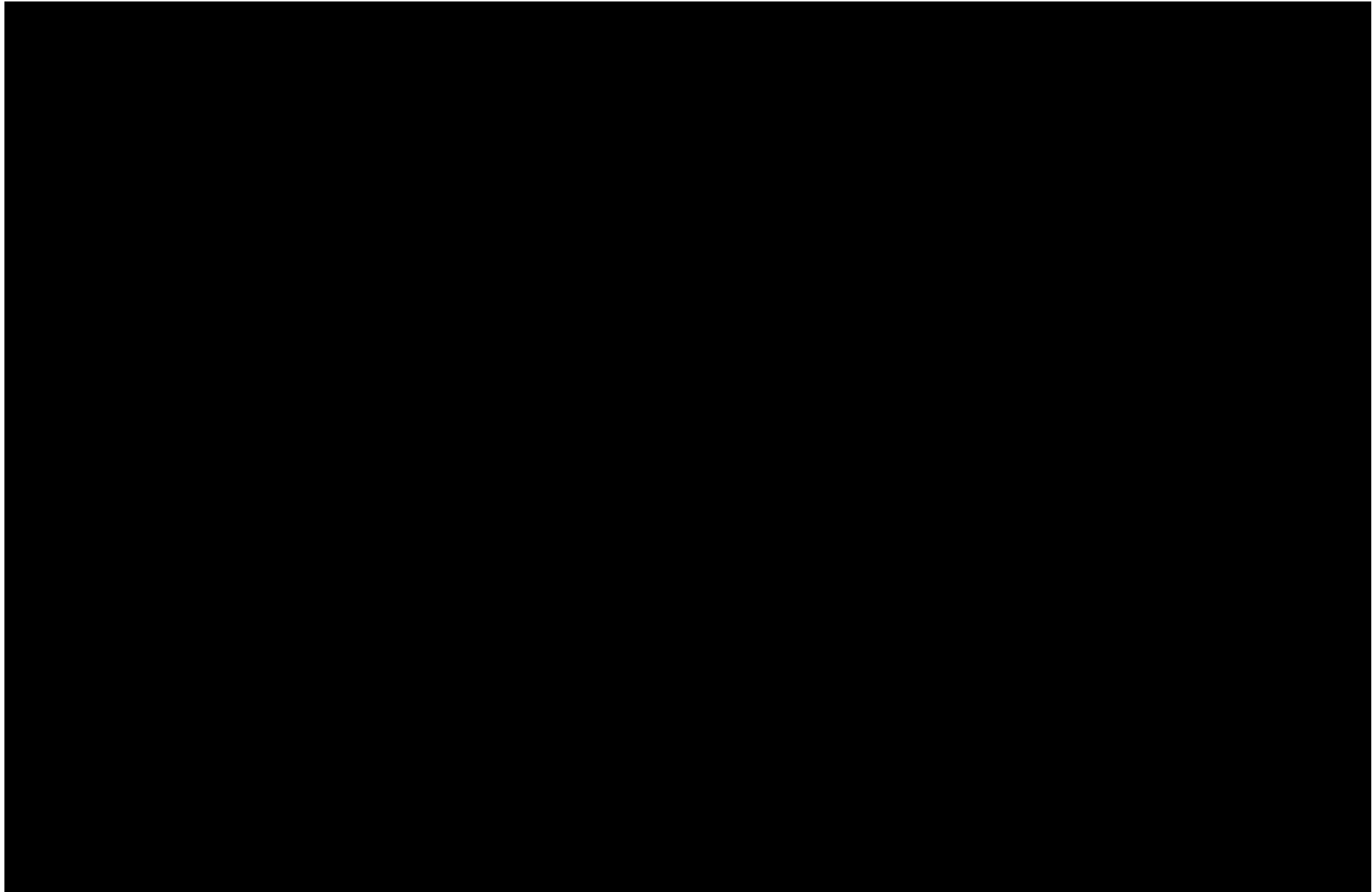
|                                                                                                                 | Rok   | Scenariusz istniejący | Nowy scenariusz | Różnica (nowy - istniejący) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|-----------------|---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

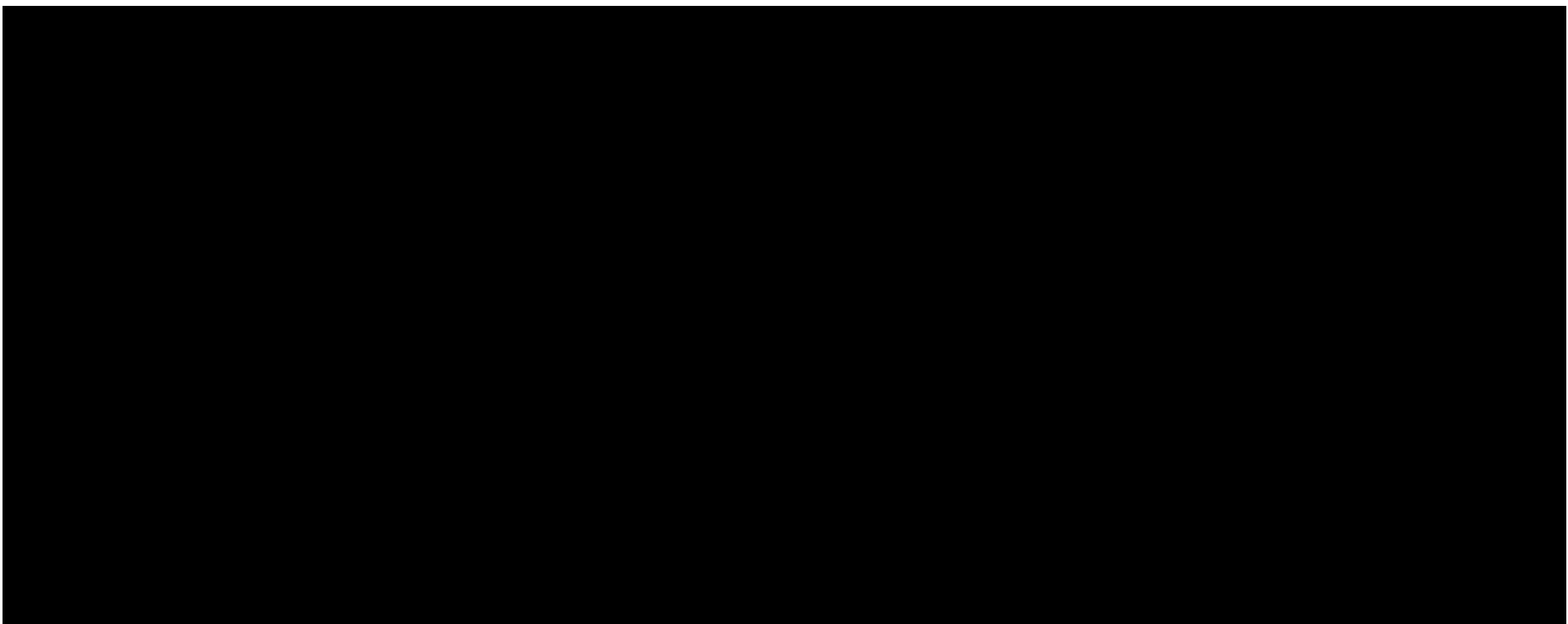
|                                                                                                     | Rok   | Scenariusz istniejący | Nowy scenariusz | Różnica (nowy - istniejący) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|
| <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 |                       |                 |                             |
|                                                                                                     | 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 |                       |                 |                             |



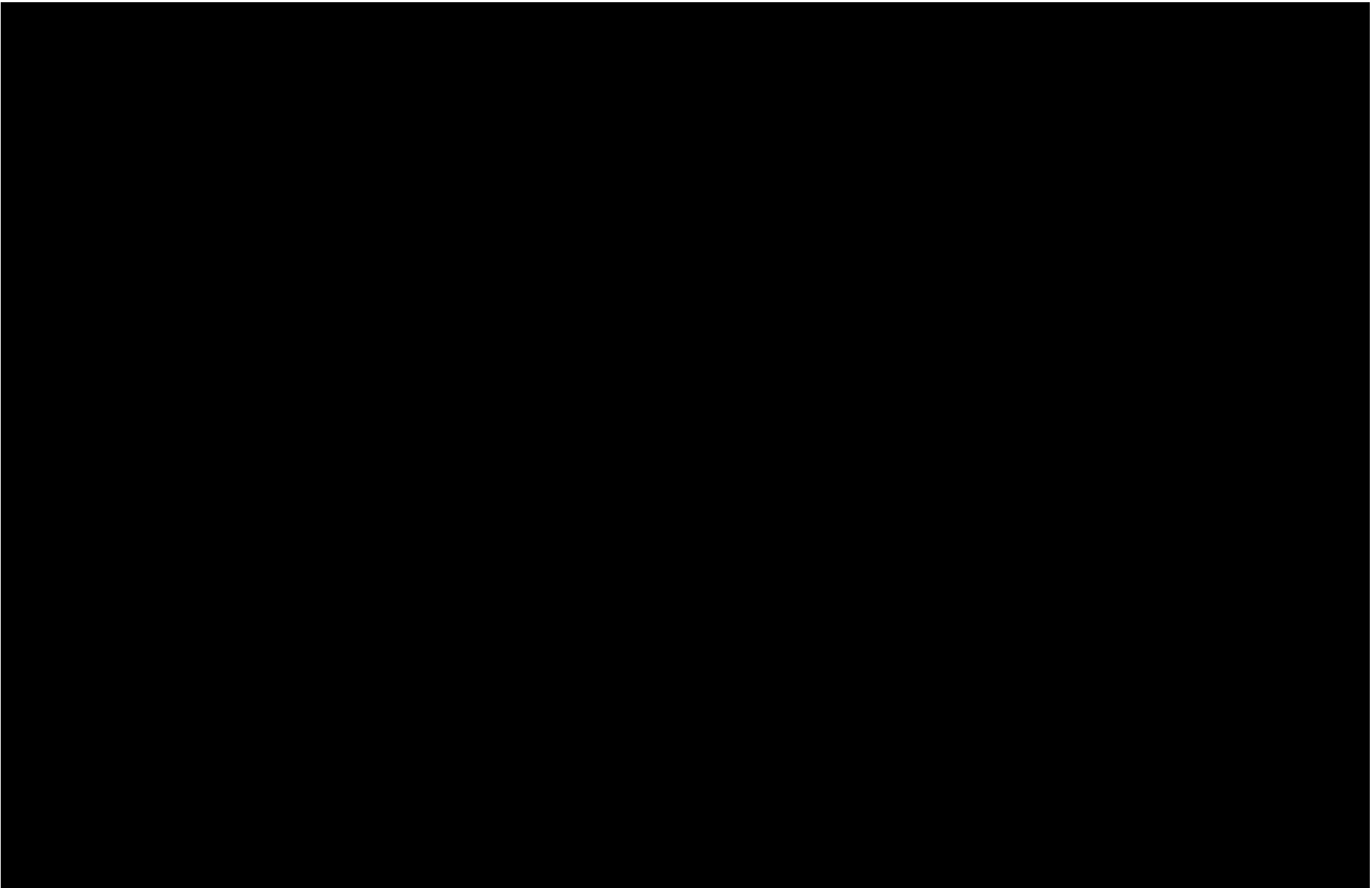
**Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości.**

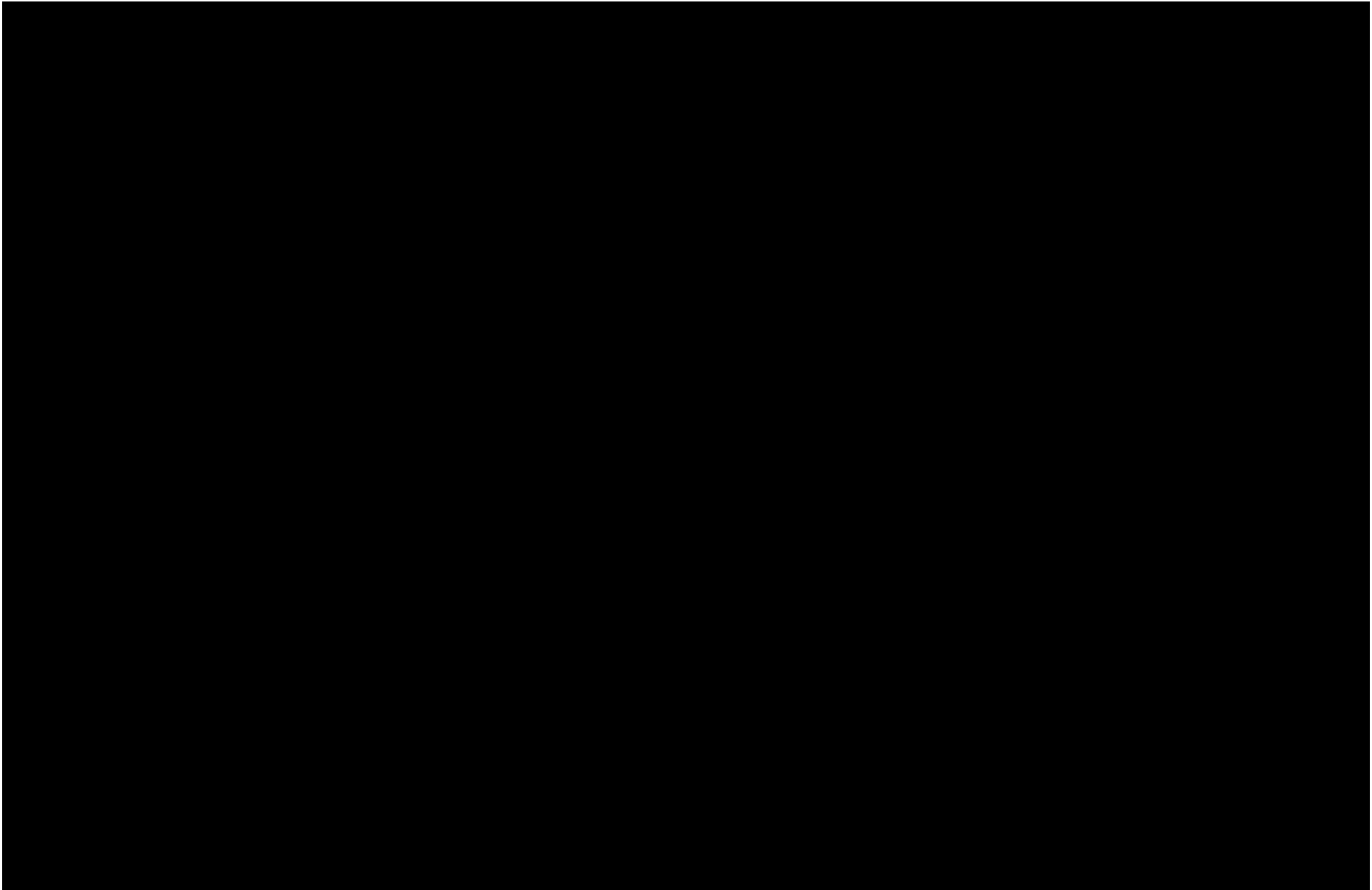


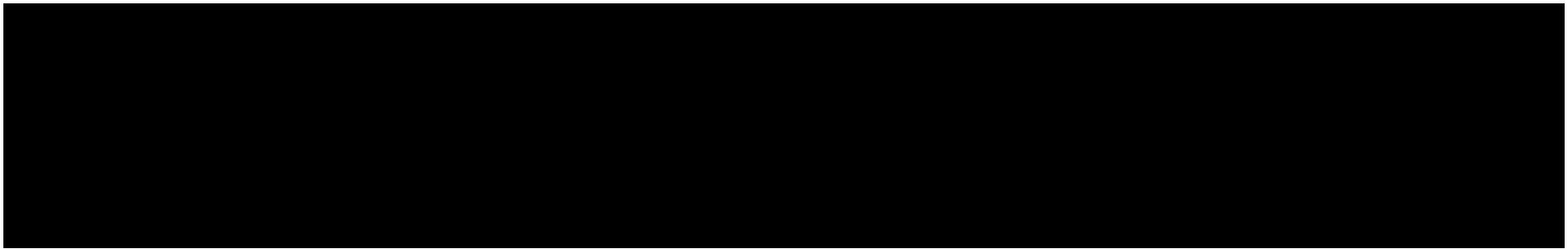




**Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości.**







**Tabela 12. Maksymalne wyniki analizy wrażliwości. W PLN.**

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

5. *W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem), analiza ekonomiczna nie zawiera:*

- *oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);*
- *oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);*
- *kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

*W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem – chemioterapią adjuwantową. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów)*

**Odpowiedź:**

**Ponieważ chemioterapia adjuwantowa nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii stosowanej we wnioskowanych wskazaniu (por. odpowiedź na uwagę nr 1.), analiza ekonomiczna nie została rozszerzona o porównanie z chemioterapią adjuwantową oraz nie przedstawiono oszacowań o których mowa w § 5 ust. 6 Rozporządzenia.**

IV. Wskazanie źródeł danych:

6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):\_W przedłożonych analizach występują odwołania do opinii ekspertów klinicznych, jednak nie zawierają one treści tych opinii.

**Odpowiedź:**

**W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet odnoszono się do ekspertów klinicznych w kilku miejscach – szczegóły zamieszczono poniżej.**

**Tabela 13. Informacje na temat ekspertów klinicznych w analizach.**

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analiza ekonomiczna, str. 36</b><br><b>Analiza wpływu na budżet, str. 6, 23, 27, 28, 40, 41, 66</b> | Informacja o ekspertach klinicznych z Polski z którymi konsultowano założenia i stany kliniczne modelu. Dotyczy konsultacji ustnych w trakcie lub poza spotkaniem konsultacyjnym wnioskodawcy z ekspertami w sprawie projektu programu lekowego.<br>Dane ekspertów znajdują się przy pierwszym pojawieniu w tekście. W trakcie konsultacji nie zbierano indywidualnych danych od ekspertów potwierdzających uzyskane dane. |
| <b>Analiza ekonomiczna, str. 82, 83</b>                                                                | Cytat z opisu modelu oryginalnego, w którym autorzy modelu oryginalnego informują, że jego struktura była konsultowana z ekspertami klinicznymi. Wnioskodawcy nie są znane personalia tych ekspertów.                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Analiza ekonomiczna, str. 108, 109</b>                                                              | Tekst dotyczy ekspertów z ERG oceniających model oryginalny dla NICE (odnosi się do autorów referencji [152]).                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



