



IGNORANTIA NOCET

Rybrewant[®] (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 17.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

17 października 2022 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.37.2022.BT.2 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 maja 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
6. Technika analityczna.....	20
7. Modelowanie.....	21
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	26
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	38
7.4. Horyzont czasowy w modelu	40
7.5. Dyskontowanie.....	42
8. Analiza kosztów.....	42
8.1. Koszt leków.....	43
8.1.1. Dawkowanie leków.....	43
8.1.2. Ceny leków	47

8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	54
8.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	55
8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	56
8.5. Koszt kolejnych linii leczenia.....	60
8.6. Koszt BSC.....	61
8.7. Koszt opieki paliatywnej.....	63
8.8. Podsumowanie kosztów.....	64
9. Założenia i dane wejściowe.....	65
10. Wyniki analizy.....	71
10.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	71
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji.....	73
10.3. Analiza CUR.....	75
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	76
11.1. Analiza wartości skrajnych.....	76
11.2. Analiza scenariuszy.....	80
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	87
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	89
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).....	90
13. Walidacja modelu.....	93
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	93
13.2. Walidacja konwergencji.....	98
13.3. Walidacja zewnętrzna.....	98

14. Ograniczenia i założenia	100
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	101
16. Dyskusja	102
17. Załączniki	103
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	103
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	103
17.1.2. Strategia wyszukiwania	104
17.1.3. Selekcja badań.....	104
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	106
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	106
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	109
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	109
17.2.2. Strategia wyszukiwania	110
17.2.3. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	110
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	111
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	111
17.5. Wartości kryteriów AIC/BIC dla rozkładów dopasowanych do OS oraz PFS	115
18. Spis tabel	117
19. Spis rysunków	121

20. Bibliografia.....123

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AEs	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
AMW	amiwantamab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – randomizowany niezależny przegląd centralny
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EAS	ang. <i>Efficacy Analysis Set</i> - populacja do oceny skuteczności
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> - receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach

Skrót	Rozwinięcie
EU	rejestr europejski
EUR	euro
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IO	immunoterapia
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>Next Generation Sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
Nie-Pt CHEMO	chemioterapia niezawierająca platyny
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> – test reakcji łańcuchowej polimerazy
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy

Skrót	Rozwinięcie
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RT	radioterapia
RWE	ang. <i>real world evidence</i> - rzeczywista praktyka kliniczna
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEAS	ang. <i>Supportive Efficacy Analysis Set</i> – dodatkowa populacja do oceny skuteczności
TK	tomografia komputerowa
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej
US	rejestr amerykański
VEGHi	ang. <i>vascular endothelial growth factor inhibitors</i> - inhibitory receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce amiwantamabu (AMW, Rybrevant®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z insercją w eksonie 20 genu EGFR u chorych, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy na NDRP:

- ⊕ w wieku powyżej 18 roku życia;
- ⊕ po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- ⊕ z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie *EGFR*;
- ⊕ z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Mutacje kierujące insercją eksonu 20 EGFR (*Exon20ins*) w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) są niewrażliwe na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (TKI). Ta klasa mutacji jest trzecim co do częstości występowania typem mutacji EGFR w NDRP, stanowiąc 4-10% wszystkich mutacji EGFR. Wyniki kliniczne u pacjentów z insercją eksonu 20 w genie EGFR są znacznie gorsze niż u pacjentów z NDRP z klasycznymi mutacjami EGFR leczonych ukierunkowanym inhibitorem EGFR. Ze względu na brak klinicznego działania zatwierdzonych inhibitorów kinazy EGFR w przypadku insercji eksonu 20 w genie EGFR standardem postępowania u większości pacjentów pozostaje chemioterapia cytotoksyczna obejmująca leki platynowe, takie jak cisplatyna lub karboplatyna, w połączeniu z taksanami lub pemetreksedem w pierwszej linii leczenia, oraz chemioterapia bez związków platyny po progresji w pierwszej linii.

Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania u chorych z insercjami w eksonie 20 genu EGFR i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy chemioterapii bez związków platyny lub immunoterapii nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 4 miesięcy, a mediana przeżycia całkowitego około 1 roku.

Rybrewant® jest pierwszym w swojej klasie przeciwciałem dwuswoistym dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz pierwszym zarejestrowanym lekiem ukierunkowanym na mutacje insercyjne EGFR w eksonie 20 (*Exon20ins*). Stosowanie AMW ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.



Do oceny opłacalności stosowania AMW względem PC wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego CHRYSALIS, oraz danych na temat skuteczności klinicznej leków wchodzących w skład komparatora określonych na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE).

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii

wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia objawowego (BSC), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla AMW vs PC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania AMW z PC mają następujące parametry / scenariusze:

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple blacked-out lines]

Finansowanie AMW u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu NDRP oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce amiwantamabu (Rybrevant[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊗ Dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Interwencja:

- ⊗ amiwantamab (AMW).

Komparator:

- ⊗ zbiorczy komparator określony jako wybór lekarza (PC) złożony z klas leków takich jak chemioterapia bez związków platyny oraz immunoterapia.

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie,
 - ⊗ lata życia,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania dla AMW względem PC. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących obie interwencje, wyniki dla komparatora pozyskano z rutynowej praktyki klinicznej (RWE). Chorych do porównania z amiwantamabem dobierano na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania *CHRYSALIS*. Źródło danych dla komparatora stanowiły europejskie i amerykańskie rejestry chorych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była

ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 15-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

W ramach *Analizy klinicznej* porównano wyniki dla amiwantamabu z badania *CHRYSA LIS* z wynikami dla komparatora pozyskanymi z zewnętrznych źródeł danych (po dopasowania populacji).

Amiwantamab porównano ze zbiorczym komparatorem określonym jako wybór lekarza (PC) oraz z pojedynczymi klasami leków składającą się na PC. Wyniki dla komparatora pozyskano z rutynowej praktyki klinicznej (RWE). Chorych do porównania z amiwantamabem dobierano na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania *CHRYSA LIS*. Źródło danych dla komparatora stanowiły następujące rejestry chorych:

- europejskie (EU): PHE, nNGM, CRISP, ESME;
- amerykańskie (US): FHS, ConcertAI, COTA.

Wyniki z badania *CHRYSA LIS* zostały porównane ze zbiorczymi wynikami z europejskich źródeł danych (bazy PHE, nNGM, CRISP i ESME, kohorta EU), zbiorczymi wynikami z amerykańskich źródeł danych (bazy Flatiron Health Spotlight, ConcertAI i COTA, kohorta US) oraz zbiorczymi wynikami z europejskich oraz amerykańskich źródeł danych (kohorta EU+US).

W ramach zbiorczego komparatora PC chorzy z ramienia komparatora stosowali schematy leczenia oparte na następujących klasach leków:

- inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI);
- immunoterapia (IO);
- chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo);

- inhibitory receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGHi);
- inne klasy leków.

W Analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki dla porównania:

- amiwantamab vs PC - analiza podstawowa;



W ramieniu amiwantamabu uwzględniono 2 populacje:

- początkową, pierwotną populację do oceny skuteczności (ang. *initial primary efficacy population*), n=81;
- rozszerzoną, pierwotną populację do oceny skuteczności (ang. *extended primary efficacy population*), n=114.

Dla wszystkich zestawów danych wykorzystano dane z ostatniego punktu odcięcia danych (30 marca 2021). Wyniki skuteczności dla rozszerzonej populacji (N=114) przedstawiono w ramach analizy podstawowej. Zgonie z oceną EMA wyniki najbardziej aktualne obejmujące populację o największej liczebności zostały uznane za kluczowe oraz o najwyższej wartości informacyjnej [EMA 2022]. Z kolei wyniki dla początkowej populacji przedstawione jako analizę scenariuszy.

5.1. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- zastosowanie nowej terapii (TTNT).

W przypadku binarnego punktu końcowego (ORR) zastosowano regresję logistyczną, a dla punktów wyrażonych jako *time-to-event* (OS, PFS, TTNT) regresję Cox'a.

W badaniu *CHRYSALIS* odpowiedź na leczenie oceniano zarówno przez badacza (INV) jak i przez randomizowany, niezależny komitet (BICR), przy czym dla komparatora odpowiedź na

leczenie była oceniana jedynie przez badacza. W związku z powyższym ocena wg INV jest uważana za kluczową metodę określenia ORR oraz PFS, ponieważ jest zgodna z oceną odpowiedzi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* w każdym z analizowanych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w porównaniu z komparatorem.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

5.2. Profil bezpieczeństwa

W Analizie klinicznej nie wykonano analizy porównawczej w zakresie występowania działań/zdarzeń niepożądanych.

W modelu uwzględniono zatem zdarzenia niepożądane (AEs) stopnia 3+, które zostały zgłoszone przez więcej niż 5% pacjentów w kluczowych badaniach/rejestrach oceniających technologie lekowe włączone do analizy (z wyjątkiem biegunki, która została uwzględniona w każdym stopniu ze względu na jej znaczenie kliniczne). W ramach walidacji modelu zasięgnięto opinii ekspertów klinicznych, które potwierdziły, że nie pominięto żadnych istotnych zdarzeń występujących w trakcie terapii. AEs były brane pod uwagę tylko w przypadku leczenia bieżącą linią, AEs związane z leczeniem kolejnych linii nie zostały uwzględnione.

Źródłem danych dla występowania AEs dla klas leków uwzględnionych w analizie były:

- badanie CHRYSALIS – dla AMW;
- wcześniejsza ocena dla pembrolizumabu w NICE (TA428) – dla IO;
- ChPL dla leku docetaksel – dla nie-Pt Chemo.

W ramieniu zbiorczym PC wykorzystano średnią ważoną klas przyjętych w modelu.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania AEs stopnia 3+ występujących u co najmniej 5% pacjentów.

Tabela 1.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w modelu

chemioterapii nieopartej na platynie, w przypadku której w źródle podano tylko AEs stopnia 3+
stopniu nasilenia, z w

^w ramieniu zbiorczym wzięto pod uwagę inne klasy leków zebrane w realnej praktyce klinicznej (RWE)

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania AMW vs PC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od Zamawiającego.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi EGFR w eksonie 20, po niepowodzeniu terapii opartej na platynie. Z uwagi na brak bezpośrednich porównań AMW z komparatorem w modelu uwzględniono dane rejestrowe (RWE, ang. *Real-World Evidence*) odzwierciedlające praktykę kliniczną w populacji chorych z insercjami w eksonie 20. Włączono dwa zbiory danych: dla europejskiej kohorty (kohorta EU) i amerykańskiej (kohorta US), ponadto zestawiono dane w ramach kohorty zbiorczej (kohorta EU+US) i wykorzystano je w analizie podstawowej niniejszej analizy.

Leczenie dostępne w ramach rutynowej praktyki klinicznej można podzielić na szereg klas terapeutycznych, przy czym komparator wykorzystany w analizie obejmuje wszystkie klasy leków - PC (ang. *Physician's Choice*, wybór ze strony lekarza) – jako komparator zbiorczy.



[Redacted text block]

Tabela 2.
Udział poszczególnych klas leków w PC w zależności od kohorty komparatora

[Redacted table content]

W celu porównania chorych z badania *CHRYSALIS* z podobną grupą chorych w ramieniu komparatora, zastosowano jednakowe kryteria włączenia i wykluczenia dla wszystkich chorych z RWE. Kryteria te były zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rybrewant®* oraz, o ile było to możliwe, z kryteriami z badania *CHRYSALIS*. W analizach uwzględniono chorych niezależnie od linii leczenia, o ile spełniali kryteria kwalifikacji do badania *CHRYSALIS*.

[Redacted text block]

¹ [Redacted footnote content]

² Jak wyżej

Tabela 3.
Udział poszczególnych substancji w ramach klas leków włączonych do komparatora zbiorczego PC

* Polsce przez płatnika publicznego

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (za wystarczający uznano okres 15 lat ze względu na niekorzystne rokowanie chorych stanowiących populację docelową).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016. W modelu zastosowano metody podzielonego przeżycia, biorąc pod uwagę następujące czynniki uzasadniające ten wybór:

- ⊕ powszechnie akceptowane podejście oraz intuicyjna, łatwa do zbudowania oraz przedstawienia konstrukcja modelu. Metoda ta uchodzi również za najczęściej stosowaną w modelowaniu we wnioskach HTA dotyczących interwencji stosowanych w leczeniu późnych stadiów nowotworów, w tym w obszarze NDRP;
- ⊕ możliwość bezpośredniego włączenia danych statystycznych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Wyniki pośredniego porównania leczenia informujące o względnej skuteczności komparatorów można łatwo włączyć poprzez zastosowanie współczynnika hazardu do OS i PFS ramienia aktywnego leczenia lub poprzez bezpośrednie wykorzystanie danych dotyczących OS i PFS z

komparatorów, ważonych w taki sposób, aby reprezentowały kohortę aktywnego leczenia.

Korzyści wynikające z zalet wymienionych wyżej czynników przyczyniły się do skonstruowania modelu z wykorzystaniem metody podzielonego przeżycia, w celu prześledzenia kosztów i wyników zdrowotnych rozpatrywanej kohorty w czasie od rozpoczęcia leczenia bieżącą linią do śmierci.

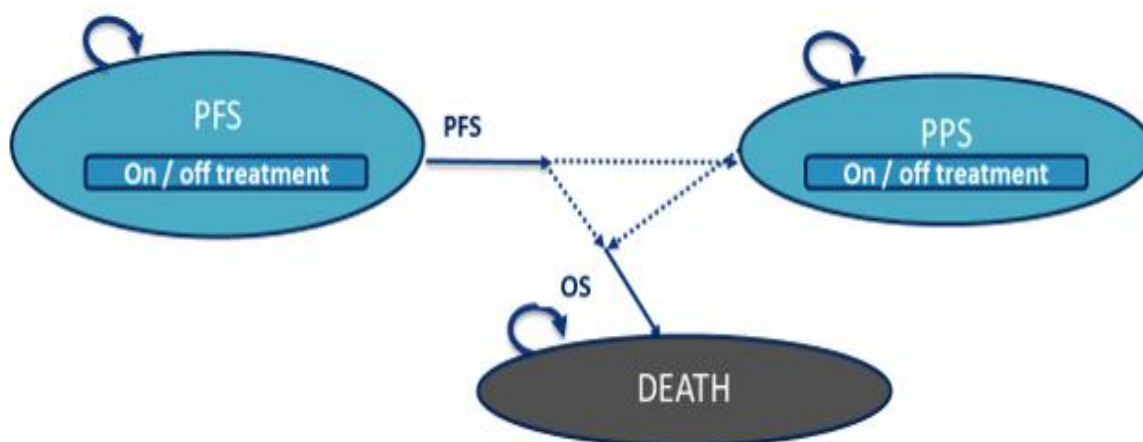
W modelu uwzględniono trzy stany:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PPS),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 4-tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. W celu dokonania korekty zastosowano regułę trapezoidalną. Dla każdego cyklu, przyjmuje się średnią wartość danych wyjściowych z bieżącego i poprzedniego cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PPS) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). Po wystąpieniu progresji pacjent nie może wrócić do stanu PFS.

Stan PPS jest stanem przejściowym. Odsetek pacjentów w stanie zdrowia PPS został oszacowany na podstawie różnicy funkcji przeżycia OS i PFS. W stanie PPS pacjenci poddawani są kolejnej terapii lub BSC po przerwaniu leczenia bieżącej linii i pozostają w tym stanie do śmierci (stan ZGON). W stanie PPS istnieje możliwość zdefiniowania odsetka pacjentów otrzymujących odpowiedni rodzaj leczenia, określony oddzielnie dla kohorty, która otrzymała różne rodzaje klasy leczenia w stanie PFS. Nie uwzględniono wskaźników odpowiedzi na leczenie ze względu na ograniczone dane. Mała liczebność próby w badaniu *CHRYSALIS* oraz podział na podstawie odpowiedzi na leczenie spowodowałoby zmniejszanie liczby pacjentów, tym samym zwiększając niepewność w odniesieniu do prognozy długoterminowej.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PPS.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.

W modelu uwzględniono maksymalnie dwie odrębne linie leczenia:

- ⊕ obecną – w stanie PFS;
- ⊕ kolejną – w stanie PPS.

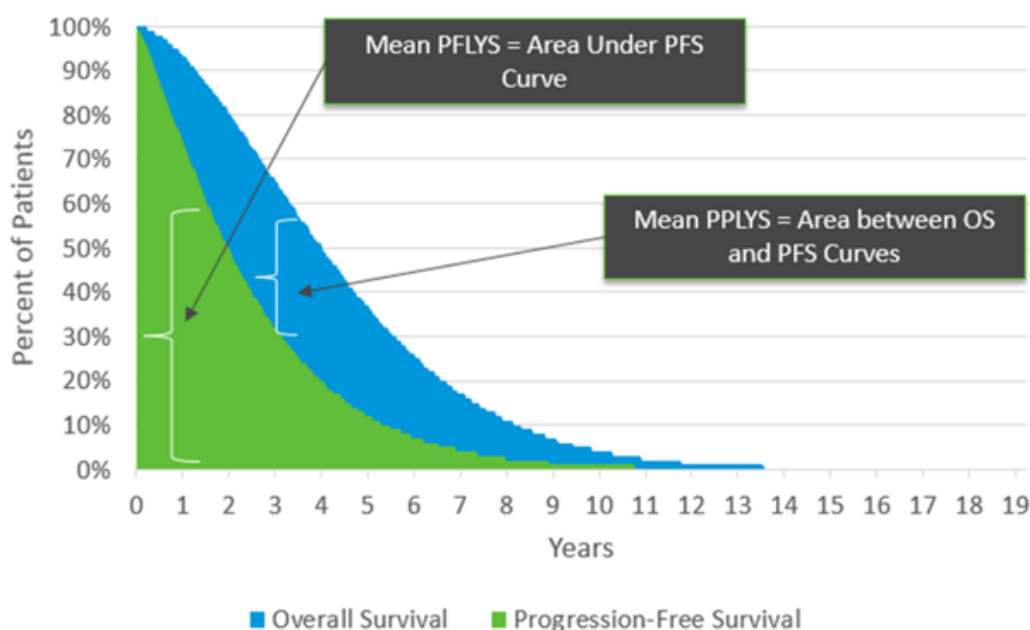
Przy czym założono, iż pacjenci którzy nie otrzymali aktywnego leczenia w kolejnej linii otrzymują BSC.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie PFS, a na koniec każdego cyklu kohorta dzielona jest na trzy stany zdrowia (PFS, PPS, ZGON). Przejścia pomiędzy stanami w modelu nie były wprost modelowane za pomocą macierzy prawdopodobieństwa przejścia, jak w konwencjonalnym modelu Markowa. Odsetek pacjentów w danym stanie szacuje się za pomocą metody powierzchni pod krzywą, Oznacza to, iż przydział pacjentów do danego stanu zdrowia był oparty bezpośrednio na funkcjach PFS i OS ocenianych interwencji. Rysunek 2 ilustruje zależność między krzywymi przeżycia a stanem zdrowia chorych w czasie.

Rysunek 2
Metoda podzielonego przeżycia wykorzystana do modelowania przeżycia chorych



Wykorzystanie takich funkcji wymaga oszacowania jej nieznanymi parametrów. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych empirycznych przy użyciu kryteriów informacyjnych Akaike i bayesowskiego. Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Gompertza, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną, Gamma oraz Wykładniczą.



Charakterystyka wyjściowa modelowanej kohorty została oparta na badaniu *CHRYSALIS*. Charakterystyka różni się w zależności od wybranej populacji do oceny skuteczności (EAS, SEAS). Wiek i płeć zostały uwzględnione w modelu w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności, natomiast masa ciała, powierzchnia ciała (ang. *body surface area*, BSA) oraz odsetek pacjentów o masie ciała poniżej 80 kg włączone w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Dane na temat masy ciała zaczerpnięto ponadto z danych opublikowanych w Polsce [AWA Opdivo] i wykorzystano w analizie podstawowej. Przyjęto brak różnic między porównywanymi interwencjami w charakterystyce populacji.

Tabela 4.
Charakterystyka populacji wyjściowej

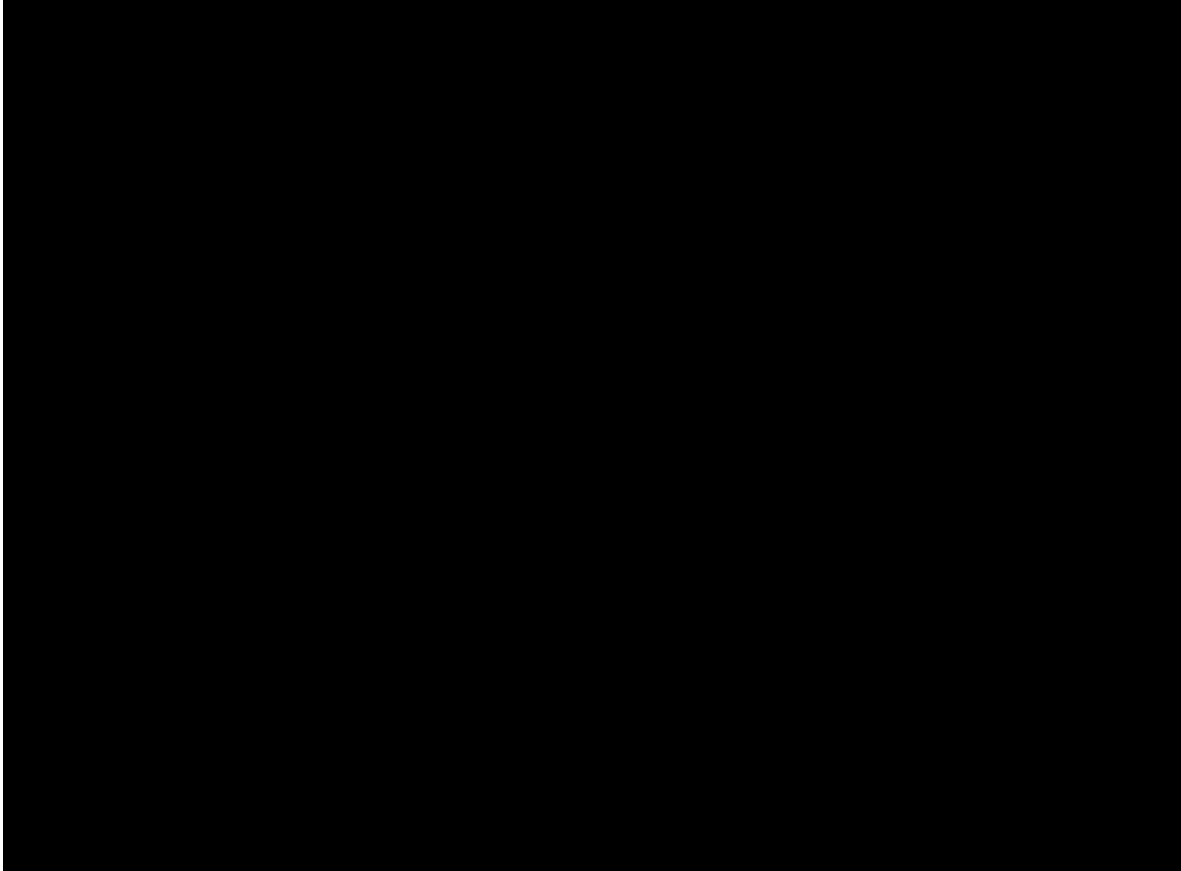
*na podstawie danych polskich;

**oszacowano przyjmując średnią 65,0 kg i odchylenie standardowe jako dla populacji EAS (przyjęto rozkład normalny)

Poniżej przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego dla AMW w populacji EAS.



Rysunek 3



Z uwagi na niedojrzałość danych dla OS, dane KM zostały wykorzystane jedynie w analizie scenariuszy, odpowiednie ekstrapolacje opisane poniżej zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Do danych OS z badania *CHRYSA LIS* dopasowano sześć rozkładów parametrycznych, które przedstawia poniższy rysunek

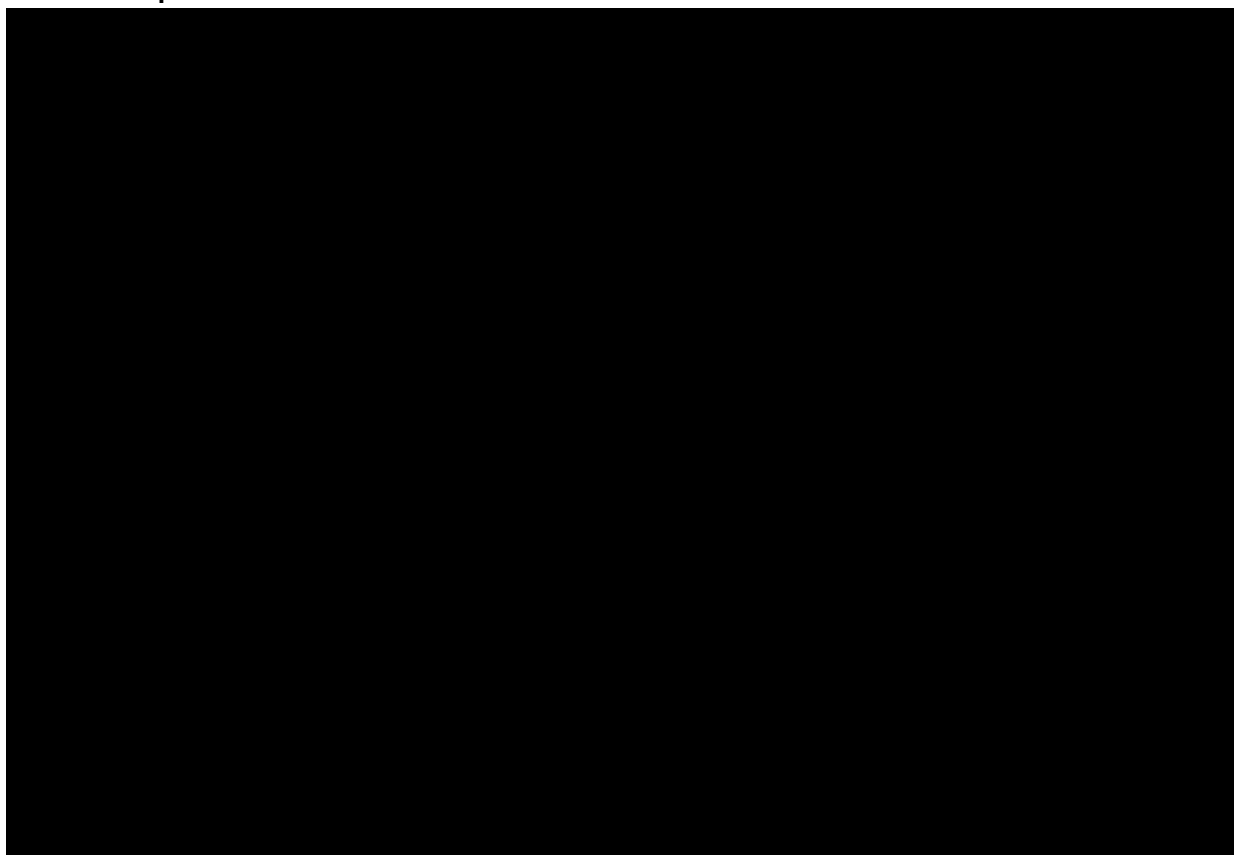
Rysunek 4). Biorąc pod uwagę ocenę w następujących obszarach:

- ⊕ graficzna ocena dopasowania (jak dobrze przewidywana krzywa oddaje kształt obserwowanej krzywej KM);
- ⊕ statystyki dopasowania AIC (ang. *Akaike Information Criteria*) oraz BIC, (ang. *Bayesian Information Criterion*);

- ⊕ wiarygodność kliniczna prognoz długoterminowych⁴;



4



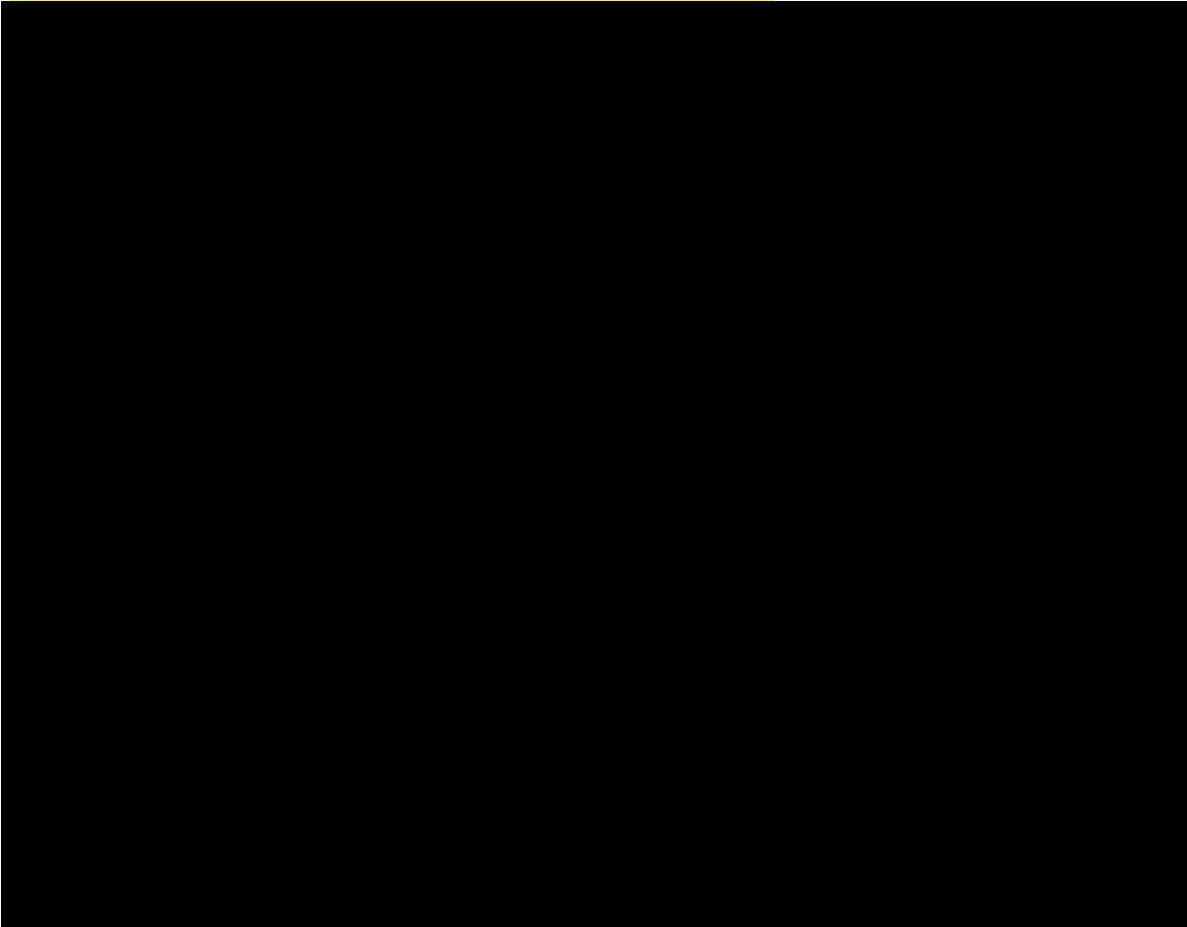
Do określenia skuteczności komparatora wykorzystano dane RWE. Założenia porównania AMW z komparatorem (PC) opisano szczegółowo w Analizie klinicznej.

Przeżycie całkowite dla komparatora zostało wygenerowane na podstawie danych RWE dostosowanych do danych z badania *CHRYSALIS*. Dane przedstawione na poniższym rysunku

⁴ Znalezienie modelu statystycznego z najlepiej dopasowanymi oszacowaniami nie musi oznaczać dobrego dopasowania. Najlepiej dopasowany rozkład pod kątem statystycznym może nadal odbiegać od obserwowanych danych lub dawać klinicznie niewiarygodne prognozy długoterminowe. Dlatego przy wyborze rozkładów parametrycznych kluczową rolę odgrywa wkład klinicystów, który wykorzystano w tworzeniu analizy przeżycia w modelu globalnym

Rysunek 5.) dotyczą połączonych danych RWE dla kohorty EU-US.

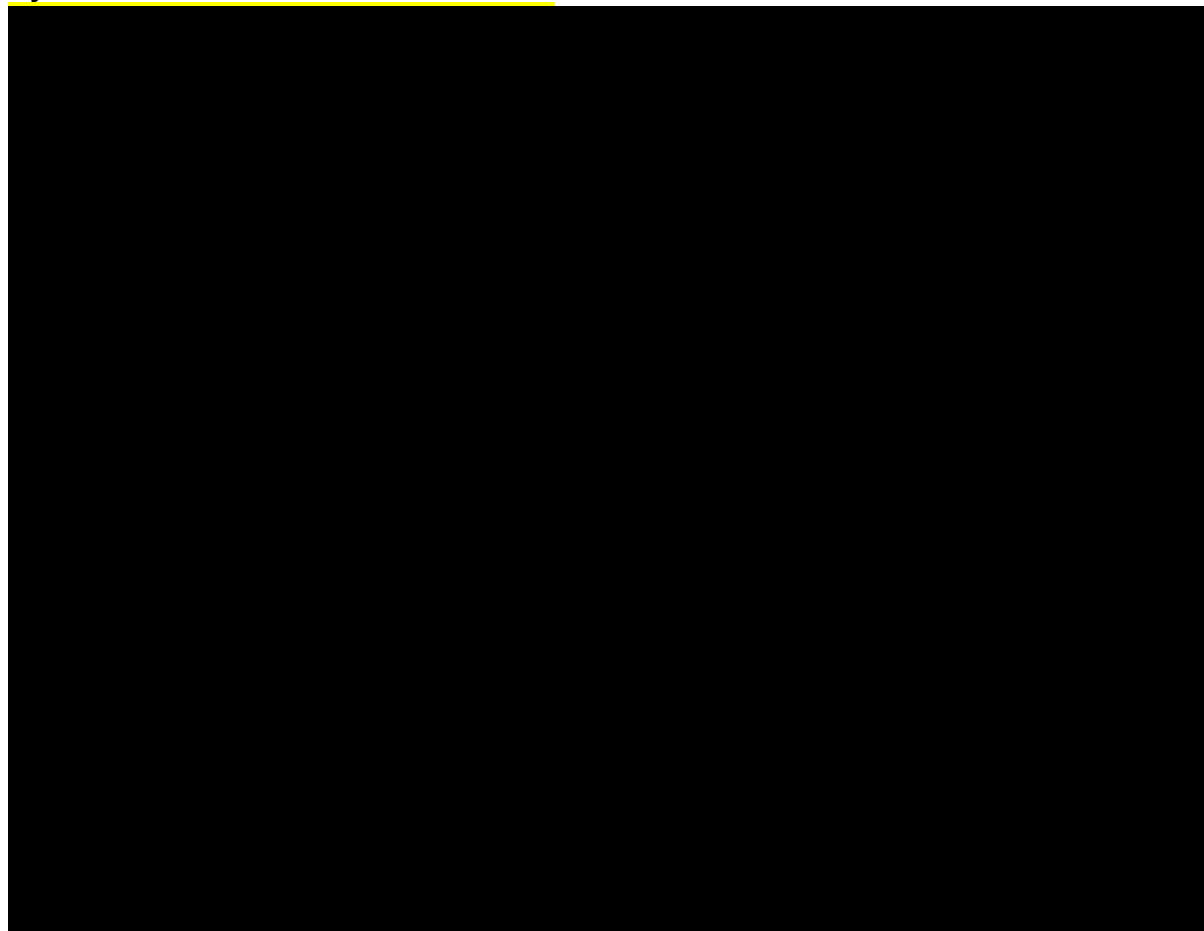
Rysunek 5



W celu zachowania spójności pomiędzy ramionami również w przypadku komparatora dopasowano sześć rozkładów parametrycznych do krzywych KM, uzyskanych z połączenia danych RWE dla kohorty EU-US (populacja EAS).

[Redacted text block consisting of several horizontal black bars]

Rysunek 6



Krzywa przeżycia wolnego od progresji (PFS) została wygenerowana na podstawie danych z badania *CHRYSALIS* dla populacji obejmującej 114 pacjentów - populacja do oceny skuteczności (EAS, ang. *Efficacy Analysis Set*). W analizie scenariuszy uwzględniono ponadto wyniki w populacji dodatkowej do oceny skuteczności (SEAS, ang. *Supportive Efficacy Analysis Set*), obejmującej 81 chorych. [redacted]



[REDACTED]

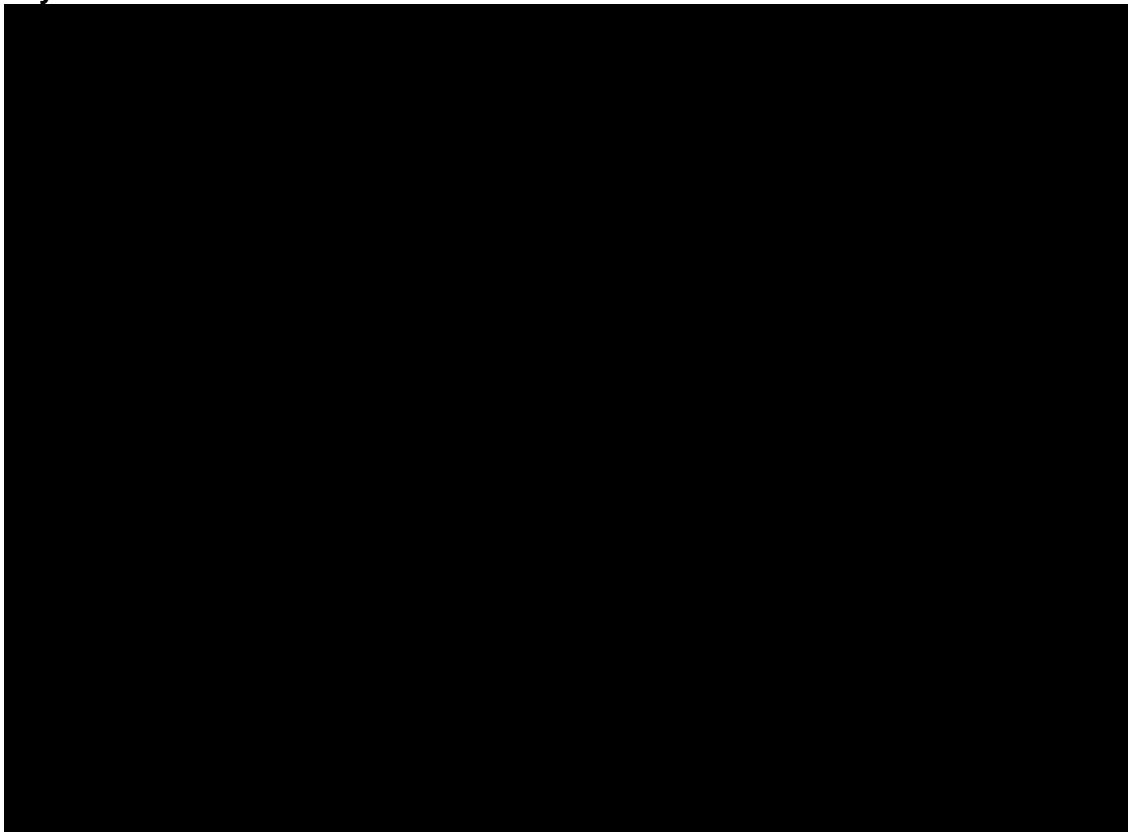
[REDACTED]

Podobnie jak w przypadku OS, do danych PFS dopasowano sześć rozkładów parametrycznych. W oparciu o dojrzałość danych dla PFS, dane KM zostały wykorzystane bezpośrednio w analizie, a ekstrapolacje zostały uwzględnione w analizie scenariuszy. Wszystkie rozkłady zapewniały podobne dopasowania do obserwowanych danych. [REDACTED]

[REDACTED]

5 [REDACTED]

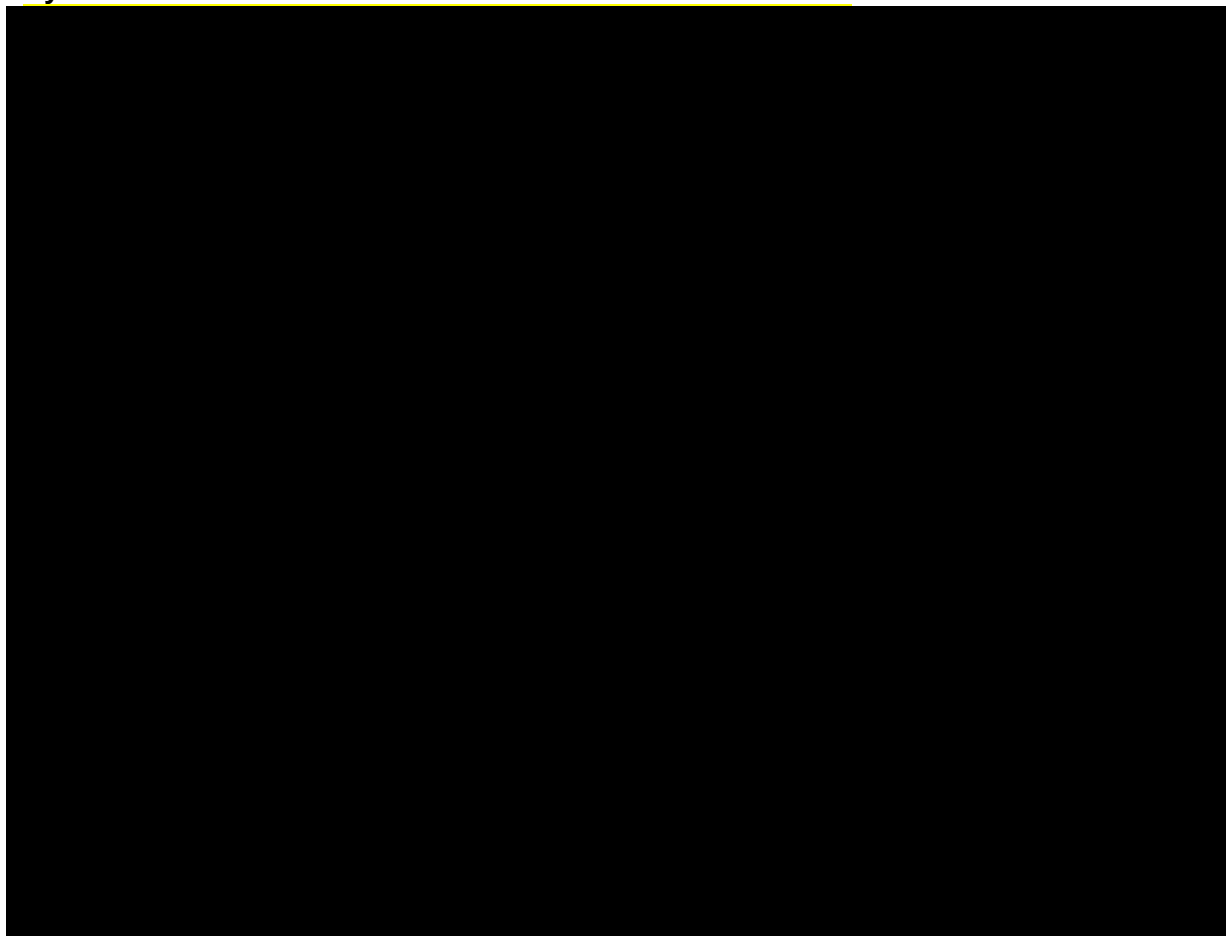
Rysunek 8



Krzywa KM PFS dla PC została wygenerowana na podstawie danych RWE dostosowanych do danych z badania *CHRYSALIS* obejmujących 114 pacjentów. Dane zaprezentowane na poniższym rysunku

Rysunek 9.) dotyczą połączonych danych RWE dla kohorty EU-US.

Rysunek 9

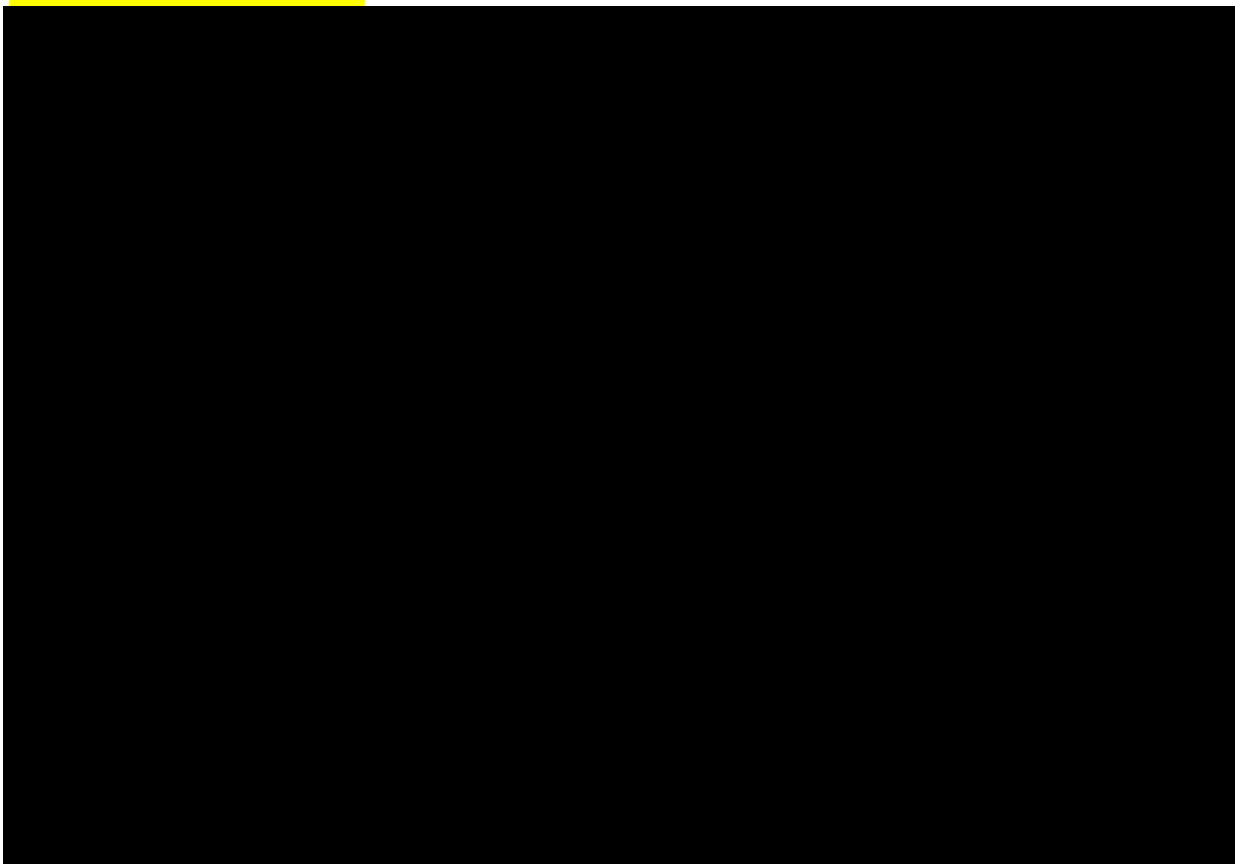


Do danych PFS dopasowano sześć rozkładów parametrycznych. W oparciu o dojrzałość danych dla PFS, dane KM zostały wykorzystane bezpośrednio w analizie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 10



W ramach stanu PFS rozpatrywano także czas do dyskontynuacji leczenia (ang. *time-to-discontinuation*, TTD), który ma istotny wpływ na koszty, jak i efektywność kosztową, z tego powodu zatem zasadne jest opracowanie modelu wystarczająco elastycznego, aby wyniki odzwierciedlały rzeczywiste zużycie leku w jak największym stopniu. W praktyce klinicznej występuje wysoka dodatnia korelacja pomiędzy TTD a skutecznością, w szczególności PFS. W modelu czas trwania terapii jest modelowany niezależnie od skuteczności, pomimo wspomnianej korelacji. Krzywą TTD przypisano do każdej klasy leku wchodzącej w skład komparatora z możliwością wyboru z poniższych opcji:

- ⊗ leczenie do czasu progresji choroby – w modelu zakłada się, że pacjenci będą kontynuować leczenie do czasu progresji choroby zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych. Jeżeli lek ma ustalony czas trwania, zgodnie z charakterystyką, czas trwania leczenia zostanie ograniczony w punkcie czasowym wyznaczonym przez ChPL, wszyscy pacjenci pozostający w leczeniu w tym punkcie przerwą leczenie bez względu na stan zaawansowania choroby;
- ⊗ Krzywe przerwania leczenia modelowane odrębnie – w modelu uwzględniono ekstrapolację przerwania leczenia w czasie na podstawie danych ze zbiorów danych

CHRYSALIS oraz *RWE*. Krzywą KM TTD dla amiwantamabu uzyskano na podstawie danych z badania *CHRYSALIS*, TTD określono jako czas od daty podania pierwszej dawki leczenia do ostatniej przyjętej dawki plus jeden dzień. Podobnie jak w przypadku OS oraz PFS, dopasowano do danych krzywe parametryczne. W przeciwieństwie do amiwantamabu, dane dotyczące TTD dla PC nie były dostępne w zbiorze *RWE*. Jako alternatywę wykorzystano dane dotyczące czasu do następnego leczenia (TTNT – ang. *Time-to-next-treatment*). Tym samym zwraca się uwagę na to, iż TTNT wykazuje tendencje do bycia niedokładnym wskaźnikiem leczenia. W praktyce klinicznej u pacjentów obserwuje się opóźnienie pomiędzy przerwaniem leczenia a rozpoczęciem kolejnego.

[Redacted text block]

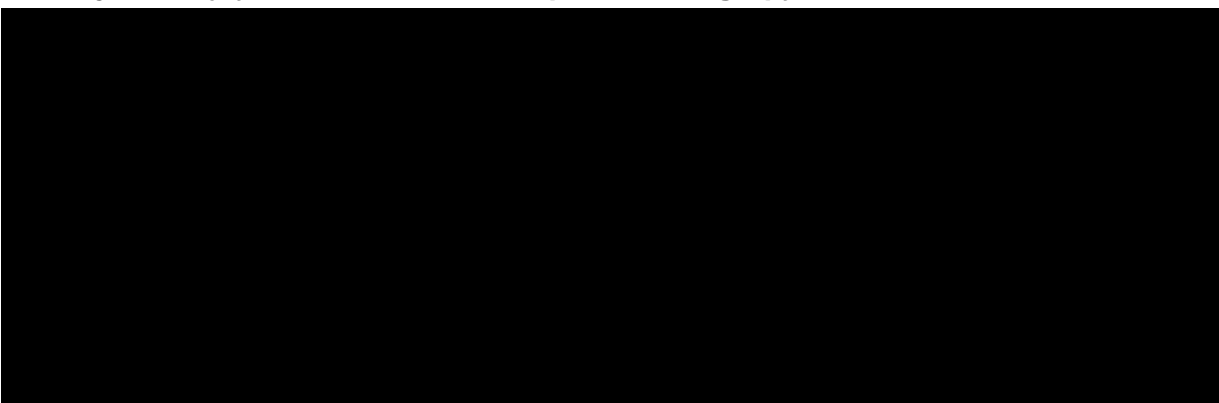
Tabela 5.
Udziały pacjentów otrzymujących aktywną kolejną linię leczenia oraz BSC

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

[Redacted text block]

[Redacted] Udziały poszczególnych grup w kolejnych liniach leczenia przedstawia Tabela 6.

Tabela 6.
Udziały w kolejnych liniach leczenia w podziale na grupy



W scenariuszu podstawowym założono, iż czas trwania kolejnego leczenia jest niezależny od klasy stosowanej w bieżącej linii. Średni czas trwania każdej kolejnej linii został wyznaczony na podstawie median czasu trwania leczenia z publikacji naukowych, dane zebrane z publikacji zaprezentowano poniżej (Tabela 7.). Średni czas kolejnej linii został wykorzystany w celu ustalenia jednorazowych kosztów kolejnej linii (koszty leków oraz koszty podania). Założono, że skuteczność kolejnej linii leczenia jest uwzględniona w ramach OS w modelu.

Tabela 7.
Średni czas kolejnej linii leczenia założony w modelu

Kolejna linia	Czas trwania (miesiące)	Źródło
Środki immunoonkologiczne (IO)	4,2	Migliorino 2017
Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI)	3,9	Park 2019
Chemioterapia oparta na platynie	3,5	Park 2019
Chemioterapia nie oparta na platynie	2,3	Park 2019

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 0. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania *Bertranou 2017*. Zdecydowano się na uwzględnienie ich w analizie podstawowej ze względu na fakt, że zawierały wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu, a ponadto liczba danych zgromadzonych w badaniu *CHRYSLIS* (z którego pochodzą dane wejściowe do modelu) dotycząca jakości życia dostarczana przez kwestionariusz EQ-5D była niska, co uzasadnia skorzystanie z danych pochodzących z innych źródeł, to jest z publikacji *Bertranou 2017*. Dane zebrane w badaniu jakości życia dotyczą chorych w stadium zbliżonym do tych w populacji docelowej, a więc po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia (w tym przypadku po niepowodzeniu TKI) oraz z rzadką mutacją w genie EGFR (T790M). W analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki ma przyjęcie wartości użyteczności na podstawie opracowań odnalezionych w przeglądzie do jakości życia, tj. publikacji *Jiang 2019* oraz *Chouaid 2013*. Dodatkowo wygenerowano średnią ważoną drugiej i kolejnej linii leczenia na podstawie wyników badań *Chouaid 2013*, ważoną rozkładem pacjentów w drugiej i kolejnej linii leczenia w badaniu *CHRYSLIS*.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Zestaw wartości użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej, jak również zestawy testowane w ramach analizy wrażliwości zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
<i>Bertranou 2017 (analiza podstawowa)</i>		
Wolny od progresji	0,805	

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Po progresji	0,715	<i>Bertranou 2017</i> (dla stanu wolnego od progresji przyjęto wartości jak dla osimertynybu w badaniu jakości życia)
Druga linia leczenia (wariant analizy scenariuszy)		
Wolny od progresji	0.74	<i>Chouaid 2013</i>
Po progresji	0.59	
Trzecia i kolejna linia leczenia (wariant analizy scenariuszy)		
Wolny od progresji	0.62	<i>Chouaid 2013</i>
Po progresji	0.46	
Średnia ważona drugiej i kolejnej linii leczenia (wariant analizy scenariuszy)		
Wolny od progresji	0.67	<i>Chouaid 2013</i> oraz <i>CHRYSSALIS</i>
Po progresji	0.51	
Jiang 2019 (wariant analizy scenariuszy)		
Wolny od progresji	0,803	<i>Jiang 2019</i>
Po progresji	0,771	

W modelu uwzględniono również, jednorazową utratę użyteczności spowodowaną wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Założono, iż czas trwania wszystkich działań niepożądanych będzie wynosił dwa tygodnie oraz utraty będą zastosowane u pacjentów w scenariuszu podstawowym w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Utraty użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9.
Utraty użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożądanymi

Substancja	Utrata użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Anemia	-0,30	14	<i>Lloyd 2008</i>
Astenia	-0,31	14	Założenie*
Biegunka	-0,05	14	<i>Nafees 2008</i>
Zakażenia	-0,23	14	<i>Tolley 2013</i>
Neutropenia	-0,09	14	<i>Nafees 2008</i>
Trombocytopenia	-0,31	14	<i>Tolley 2013</i>

* Z powodu ograniczonej liczby danych w modelu przyjęto, iż utrata użyteczności będzie taka sama jak dla zdarzenia niepożądanego z największą utratą użyteczności.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych

różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 15-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną krzywą OS.

Wobec powyższego przyjęcie 15-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków (w tym koszty leków w kolejnych liniach leczenia);

- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty BSC;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zgodnie z ChPL Rybrevant® przed przystąpieniem do infuzji AMW (tydzień 1., dni 1. i 2.) należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Koszty premedykacji uznano jednak za nieróżniące, koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy ze względu na to, iż kształtowały się na podobnie bardzo niskim poziomie dla technologii wnioskowanej jak i komparatorów. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania *CHRYSALIS*, odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych oraz danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń-grudzień 2021 roku.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

AMIWANTAMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rybrevant[®]* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny lek podawany jest w dawce 1 050 mg dla osób ważących poniżej 80 kg w punkcie początkowym oraz 1 400 mg dla osób których masa ciała przekracza 80 kg w punkcie początkowym, w przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowywanie dawki. Lek jest podawany poprzez infuzję co tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, następnie od piątego tygodnia wskazane jest przyjmowanie leku raz na dwa tygodnie. Zaleca się, aby leczenie było kontynuowane aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

NIWOLUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo[®]* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii lek podawany jest w dawce 240 mg co dwa tygodnie w ciągu 30 minutowej infuzji. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

ATEZOLIZUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq[®]* określono, że dla dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii lek podawany jest dożylnie w dawce 1 200 mg co trzy tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

DOCETAKSEL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Docetaxel Accord[®]* określono, że docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Lek podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie, w dawce 75 mg/ m² powierzchni ciała.

PEMETREKSED

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pemetrexed Accord*[®] określono, iż lek stosuje się jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Zalecana dawka produktu Pemetrexed Accord[®] wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

GEMCYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord*[®] określono, że gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. We wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

PAKLITAKSEL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi*[®] określono, iż lek jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii. Zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi[®] wynosi 175 mg/m² powierzchni ciała, podawana w ciągu trzech godzin, z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia.

WINORELBINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Vinorelbine Zentiva*[®] określono, iż lek jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc. Trzy pierwsze podania zakładają dawkę na poziomie 60 mg/m² powierzchni ciała podawane raz w tygodniu. Po trzecim podaniu zalecane jest zwiększenie dawki do 80 mg/m² poza przypadkami, kiedy podczas pierwszych trzech podań

dawkę po 60 mg/m² liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej 500/mm³ lub więcej niż raz 500-1000/mm³. W przypadku planowanych dawek po 80 mg/m² pc., jeżeli liczba neutrofilów wynosi mniej niż 500/mm³ lub więcej niż raz w granicach od 500 do 1000/mm³, podanie następnej dawki należy odroczyć do czasu uzyskania poprawy, a dawkę zmniejszyć z 80 mg/m² do 60 mg/m² pc. na tydzień przez 3 kolejne podania.

PEMBROLIZUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda*® określono, iż lek jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego należy również zastosować terapię celowaną. Zalecana dawka produktu leczniczego u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania).

DURWALUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Infinzi*® określono, iż lek jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na ≥ 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg m.c. co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie podawana w infuzji dożylny trwającej 1 godzinę. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 10.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Droga i częstotliwość podania	Dawkowanie	Źródło
Amiwantamab		1050 mg	Chpl Rybrevant®

Substancja	Droga i częstotliwość podania	Dawkowanie	Źródło
	Dożylnie, raz na tydzień w tygodniach 1-4, co 2 tygodnie od 5 tygodnia	1400 mg	
Niwolumab	Dożylnie, co 2 tygodnie	240 mg	Chpl Opdivo®
Atezolizumab	Dożylnie, co trzy tygodnie	1200 mg	Chpl Tecentriq®
Docetaksel	Dożylnie, co trzy tygodnie	75 mg/m ²	Chpl Docetaxel Accord®
Pemetreksed	Dożylnie, co trzy tygodnie	500 mg/m ²	Chpl Pemetrexed Accord®
Gemcytabina	Dożylnie, co trzy tygodnie, dodatkowo tydzień przerwy między cyklami	1000 mg/m ²	Chpl Gemcitabinum Accord®
Paklitaksel	Dożylnie, co trzy tygodnie	175 mg/m ²	Chpl Paclitaxel Kabi®
Winorelbina	Doustnie, raz na tydzień	60 mg/m ²	Chpl Vinorelbine Zentiva®
Pembrolizumab	Dożylnie, co trzy tygodnie	200 mg	Chpl Keytruda®
Durwalumab	Dożylnie, co dwa tygodnie lub co cztery tygodnie	10 mg/kg m.c. lub 1500 mg	Chpl Imfinzi®

8.1.2. Ceny leków

AMIWANTAMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.



Tabela 11.

Tabela 12.

NIWOLUMAB

Niwolumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono, iż koszt leczenia immunoterapii w analizowanym wskazaniu jest rozliczany w ramach ratunkowego dostępu do terapii. Uwzględniono więc koszt dla płatnika publicznego w takim samym wymiarze, jak w przypadku wskazań refundowanych w ramach programu lekowego. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto oszacowano efektywny koszt substancji na mg dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek leku w roku 2021 [*Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie NFZ*].

ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono, iż koszt leczenia immunoterapii w analizowanym wskazaniu jest rozliczany w ramach ratunkowego dostępu do terapii. Uwzględniono więc koszt dla płatnika publicznego w takim samym wymiarze, jak w przypadku wskazań refundowanych w ramach programu lekowego. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto oszacowano efektywny koszt substancji na mg dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek leku w roku 2021 [*Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie NFZ*].

DOCETAKSEL

Docetaksel jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto określono średni koszt rozliczenia substancji czynnej w grudniu 2021 r. [*Dane refundacyjne NFZ*].

PEMETREKSED

Pemetreksed jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto określono średni koszt rozliczenia substancji czynnej w grudniu 2021 r. [*Dane refundacyjne NFZ*].

GEMCYTABINA

Gemcytabina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto określono średni koszt rozliczenia substancji czynnej w grudniu 2021 r. [*Dane refundacyjne NFZ*].

PAKLITAKSEL

Paklitaksel jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto określono średni koszt rozliczenia substancji czynnej w grudniu 2021 r. [*Dane refundacyjne NFZ*].

WINORELBINA

Winorelbina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto określono średni koszt rozliczenia substancji czynnej w grudniu 2021 r. [*Dane refundacyjne NFZ*].

PEMBROLIZUMABUM

Komparator jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono, iż koszt leczenia immunoterapii w analizowanym wskazaniu jest rozliczany w ramach ratunkowego dostępu do terapii. Uwzględniono więc koszt dla płatnika publicznego w takim samym wymiarze, jak w przypadku

wskazań refundowanych w ramach programu lekowego. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto oszacowano efektywny koszt substancji na mg dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek leku w roku 2021 [*Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie NFZ*].

DURVALUMABUM

Komparator jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono, iż koszt leczenia immunoterapii w analizowanym wskazaniu jest rozliczany w ramach ratunkowego dostępu do terapii. Uwzględniono więc koszt dla płatnika publicznego w takim samym wymiarze, jak w przypadku wskazań refundowanych w ramach programu lekowego. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13.). Ponadto oszacowano efektywny koszt substancji na mg dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek leku w roku 2021 [*Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie NFZ*].

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 13.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Koszt NFZ na miligram (Obwieszczenie)	Koszt NFZ na miligram (Dane refundacyjne)
Niwolumab	1 fiol. po 10 ml	6 388,86	6 708,30	67,08	36,34
	1 fiol. po 4 ml	2 555,54	2 683,32		
Atezolizumab	1 fiol. 20 ml	19 389,24	20 358,70	16,97	8,33
Docetaksel	1 fiol. po 16 ml	432,00	453,60	2,27	0,79
	1 fiol. po 2 ml	54,00	56,70		
	1 fiol. po 8 ml	216,00	226,80		
	1 fiol. po 1 ml	32,40	34,02		
	1 fiol. po 4 ml	129,60	136,08		
	1 fiol. po 8 ml	259,20	272,16		
Pemetreksed	1 fiol. proszku	129,60	136,08	1,81	0,41
	1 fiol. proszku	648,00	680,40		
	1 fiolka 20 ml	647,95	680,35		
	1 fiolka 4 ml	129,59	136,07		
	1 fiolka 40 ml	1 295,89	1 360,68		
	1 fiol.	286,20	300,51		

Substancja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Koszt NFZ na miligram (Obwieszczenie)	Koszt NFZ na miligram (Dane refundacyjne)
	1 fiol.	1 501,20	1 576,26		
	1 fiol.po 10 ml	280,80	294,84		
	1 fiol.po 50 ml	1 501,20	1 576,26		
	1 fiol. 20 ml	647,95	680,35		
	1 fiol. 4 ml	129,59	136,07		
	1 fiol. 40 ml	1 295,89	1 360,68		
	1 fiol. 20 ml	646,92	679,27		
	1 fiol. 4 ml	128,52	134,95		
	1 fiol. 40 ml	1 294,92	1 359,67		
Gemcytabina	1 fiol. 40 ml	1 295,89	1 360,68	0,10	0,05
	1 fiol. po 10 ml	81,00	85,05		
	1 fiol. po 15 ml	118,80	124,74		
	1 fiol. po 2 ml	17,82	18,71		
	1 fiol. po 20 ml	162,00	170,10		
	1 fiol. po 25 ml	102,60	107,73		
	1 fiol. po 5 ml	27,00	28,35		
	1 fiol. po 50 ml	205,20	215,46		
Paklitaksel	1 fiol. po 16,7 ml	51,30	53,87	0,77	0,32
	1 fiol. po 25 ml	67,39	70,76		
	1 fiol. po 5 ml	25,38	26,65		
	1 fiol. po 50 ml	135,00	141,75		
	1 fiol. po 16,7 ml	108,00	113,40		
	1 fiol. po 25 ml	145,80	153,09		
	1 fiol. po 5 ml	32,40	34,02		
	1 fiol. po 50 ml	324,00	340,20		
	1 fiol. a 16,7 ml	48,60	51,03		
	1 fiol. 5 ml	14,58	15,31		
	1 fiol. 50 ml	145,80	153,09		
	1 fiol. po 100 ml	259,20	272,16		
	1 fiol. po 25 ml	72,90	76,55		
Winorelbina	1 kaps.	174,59	183,32	7,75	5,57
	1 kaps.	261,88	274,97		
Pembrolizumab	1 fiol. 4 ml	14 082,64	14 786,77	147,87	69,36
Durwalumab	1 fiol. 10 ml	9 828,00	10 319,40	20,64	13,79

Substancja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Koszt NFZ na miligram (Obwieszczenie)	Koszt NFZ na miligram (Dane refundacyjne)
	1 fiol. 2,4 ml	2 358,72	2 476,66		

Koszty leków na czterotygodniowe cykle modelowe obliczono dla każdej z substancji na podstawie schematu dawkowania oraz cen za mg przedstawionych w tabeli (Tabela 13). W przypadku gdy dawka leku jest zależna od powierzchni ciała, w analizie przyjęto wartość 1,68 m² na podstawie badania *CHRYSALIS*. W przypadku amiwantamabu dawkowanie ulega zmianie po pierwszym pełnym cyklu, w przypadku pozostałych substancji zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych zmiana dawkowania jest wskazana tylko w szczególnych warunkach.

Tabela 14.
Koszty leków na cykl uwzględnione w modelu

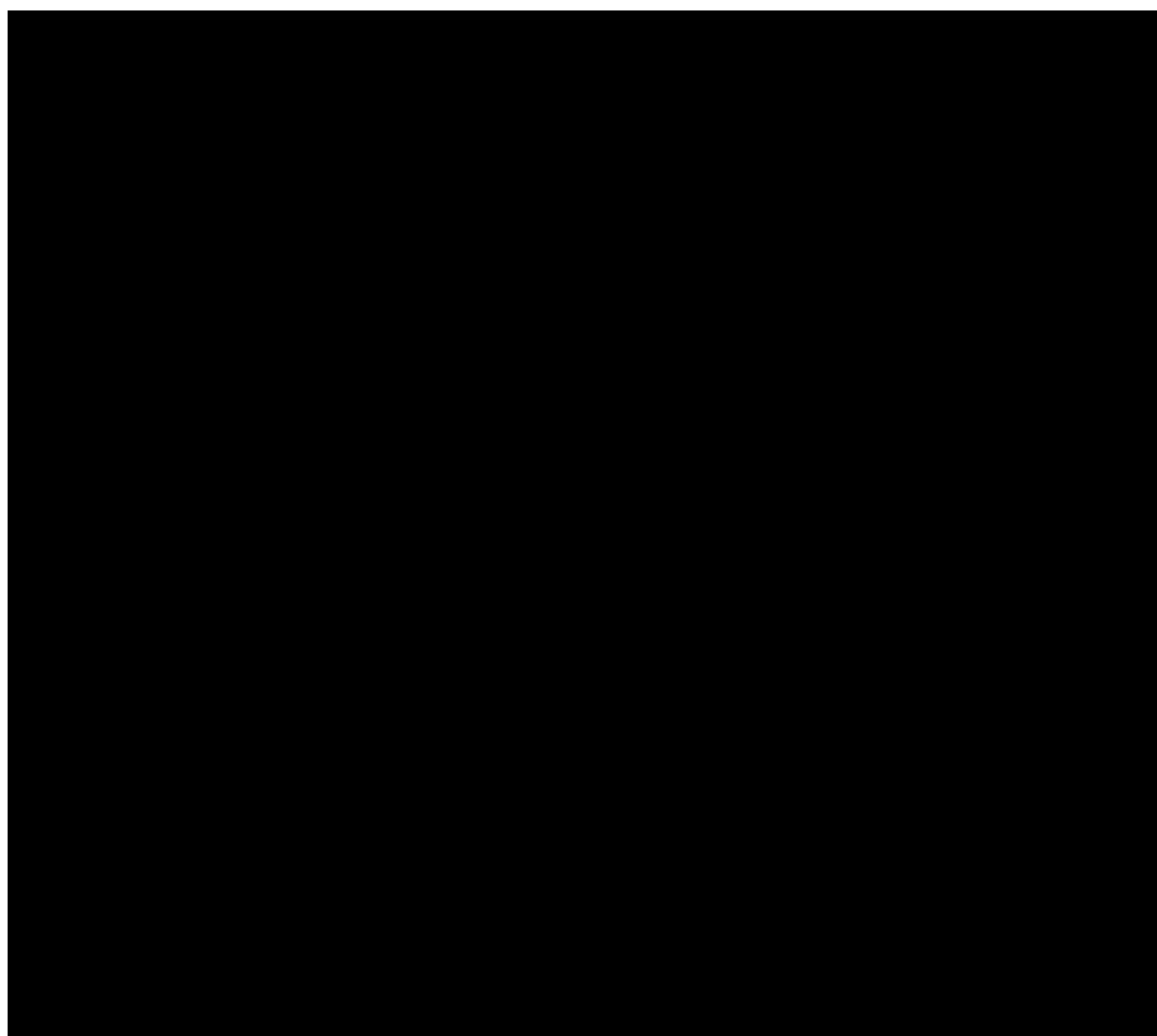
Substancja	Częstotliwość podania	Dawkowanie	Koszt na cykl (PLN) - Obwieszczenie	Koszt na cykl (PLN) - Dane refundacyjne
Niwolumab	Pierwszy i następne	240 mg	32 199,84	17 444,40
Atezolizumab	Pierwszy i następne	1 200 mg	27 144,93	13 325,08
Docetaksel	Pierwszy i następne	75 mg/m ²	453,60	157,21
Pemetreksed	Pierwszy i następne	500 mg/m ²	2 031,83	462,51
Gemcytabina	Pierwszy i następne	1 000 mg/m ²	506,89	233,44
Paklitaksel	Pierwszy i następne	175 mg/m ²	302,88	127,12
Winorelbina	Pierwszy i następne	60 mg/m ²	3 124,29	2 246,46
Pembrolizumab	Pierwszy i następne	200 mg	39 431,39	18 495,02

Substancja	Częstotliwość podania	Dawkowanie	Koszt na cykl (PLN) - Obwieszczenie	Koszt na cykl (PLN) - Dane refundacyjne
Durwalumab	Pierwszy i następne	1 500 mg	26 830,46	17 929,50

W ramach analizy podstawowej wykorzystano w modelu koszty leków obliczone na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*, a koszt leków na podstawie *Wykazu leków refundowanych* uwzględniono w analizie scenariuszy.



Tabela 15.
Udział substancji w ramieniu komparatora





8.2. Koszty przepisania i podania leków

Koszt podania leków wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia* regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz *Zarządzeniem programy lekowe* regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. W przypadku docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny oraz paklitakselu, które są podawane dożylnie przyjęto, że podanie leków będzie się odbywało w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków*. Koszt podania substancji czynnych refundowanych w programach lekowych został rozliczony według świadczenia *hospitalizacja* związana z wykonaniem programu. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie świadczeń uwzględnionych w analizie, w ramach których rozliczane może być podanie leków.

Tabela 16.
Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach podania leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt całkowity (PLN)
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

W oparciu o koszt całkowity podania oraz częstotliwość podawania w cyklu modelu oszacowano średnie koszty podania leków uwzględnionych w analizie. Zostały one zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Koszt podania leków w cyklu przyjętego modelu w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej

Technologia medyczna	Koszt podania (PLN)
Amiwantamab	486,72
Niwolumab	486,72
Atezolizumab	486,72
Pembrolizumab	486,72
Durwalumab	486,72
Docetaksel	390,00
Pemetreksed	390,00
Gemcytabina	390,00
Paklitaksel	390,00

8.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, wynikające zarówno ze stosowanego leczenia jak i związane z chorobą. Zdarzenia te mają wpływ zarówno na koszty leczenia jak i jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badań *CHRYSALIS*, *NICE TA428* oraz *Chpl Docetaxel Accord[®]*. Uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, dla których następnie określono koszt leczenia i wpływ na jakość życia. Zdarzenia niepożądane o nieistotnym wpływie na koszty i jakość życia zostały wykluczone z analizy.

Zdarzenia niepożądane, które zostały uwzględnione w analizie wraz z częstością ich występowania w cyklu zostały przedstawione w rozdziale 5.2.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyceniono na podstawie *Zarządzenia chemioterapia*, przyjęto, iż wszystkie zdarzenia będą rozliczane na podstawie średnich kosztów świadczeń *leczenie działań niepożądanych 3. stopnia* oraz *leczenie działań niepożądanych 4. stopnia*. Tym samym koszt uwzględniony w analizie wynosił 54,08 PLN.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przypadające na cykl leczenia zostały uwzględnione w modelu na podstawie częstości ich występowania zaprezentowanych w tabeli (Tabela 18.) oraz średniego kosztu leczenia działań niepożądanych stopnia 3 oraz 4. W poniższej tabeli zestawiony został koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych technologii medycznych.

Tabela 18.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu

*średnia ważona klas przyjętych na podstawie badania ankietowego

8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty diagnostyki przyjęto na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, *Zarządzenia chemioterapia* oraz *Zarządzenia programy lekowe*. Świadczenia wykonywane w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia wraz z wyceną

przedstawiono w tabeli poniżej. W ramach świadczenia tomografii komputerowej (TK) uwzględniono średnią z odnalezionych kosztów TK w *Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszt wizyty ambulatoryjnej w chemioterapii ustalono na podstawie średniego kosztu kompleksowej oraz podstawowej wizyty ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii.

Tabela 19.
Świadczenia wykonywane w ramach diagnostyki i oceny skuteczności leczenia wraz z wyceną

Świadczenie	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt świadczenia uwzględniony w analizie (PLN)	Źródło
Wizyta ambulatoryjna w programie lekowym	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>
RTG klatki piersiowej	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	75,00	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>
TK	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	351,00	349,00	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>
	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171,00		
	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277,00		
	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00		
	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320,00		
	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415,00		
	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274,00		
	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00		
	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,00		
	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	424,00		

Świadczenie	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt świadczenia uwzględniony w analizie (PLN)	Źródło
	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	365,00		
EKG	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Badania laboratoryjne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Inne (USG opłucnej/jamy brzusznej)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Wizyta ambulatoryjna w chemioterapii	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	197,00	Zarządzenie chemioterapia
	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	81,00		

Częstość występowania świadczeń oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, otrzymane wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 20.

Częstość występowania świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki i oceny skuteczności leczenia na jeden cykl

Świadczenie	Amiwantamab	Środki immunoonkologiczne	Chemioterapia nie oparta na platynie
Wizyta ambulatoryjna w programie lekowym	1	1	n/d
RTG klatki piersiowej	0,224	0,224	0,224
TK	0,336	0,336	0,336
EKG	0,319	0,319	0,319
Badania laboratoryjne	0,933	0,933	0,933

Świadczenie	Amiwantamab	Środki immunoonkologiczne	Chemioterapia nie oparta na płatyńie
Inne (USG opłucnej/jamy brzusznej)	0,006	0,006	0,006
Wizyta ambulatoryjna w chemioterapii	n/d	n/d	1

Koszt na cykl w modelu, uwzględniając częstość występowania uzyskaną z ankiet oraz koszty jednostkowe przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21.

Koszt świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki i oceny skuteczności leczenia na jeden cykl

Technologia medyczna	Koszt świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki i oceny skuteczności leczenia na jeden cykl (PLN)
AMW	297,65
IO	297,65
Nie-Pt Chemo	386,49
PC	346,52

Koszty monitorowania przyjęto na podstawie wyceny punktowej z *Katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych*. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym chorzy leczeni z wykorzystaniem amiwantamabu będą mieli wykonywany zbliżony zestaw badań diagnostycznych co chorzy leczeni obecnie z programie lekowym raka płuca. W związku z tym jako koszt monitorowania dla wnioskowanej interwencji przyjęto wartość punktową taką samą jak w przypadku diagnostyki w programie leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Przyjęto również, że chorzy stosujący leki z katalogu chemioterapii są poddawani okresowej ocenie skuteczności chemioterapii. Zgodnie z Katalogiem świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia przyjęto, że chorzy poddawani są okresowej ocenie średnio raz na trzy miesiące, zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia* świadczenie jest wykonywane i rozliczanie nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Koszty poszczególnych świadczeń zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Koszt monitorowania (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Średni koszt roczny (PLN)
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (amivantamab, nivolumabum, atezolizumabum, pembrolizumabum, durvalumabum)	3 927,00	3 927,00
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (docetaxelum, pemetreksedum, gemcitabinum, paclitaxelum, vinorelbinum)	270,40	1 081,60

Tabela 23.
Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu

Technologia medyczna	Koszt monitorowania w cyklu modelu (PLN)
AMW	302,08
IO	302,08
Nie-Pt Chemo	83,20
PC	302,08

8.5. Koszt kolejnych linii leczenia

W modelu założono, iż chorzy, u których nastąpiła progresja poniosą jednorazowy koszt związany z kolejną linią leczenia.

Wybór kolejnej linii leczenia jest kategoryzowany według klasy leczenia w taki sposób, jak w przypadku leczenia bieżącej linii. Oprócz klas leczenia modelowanych dla kolejnej linii uwzględniono również najlepszą opiekę wspomagającą (BSC) jako opcję u chorych, u których nie przewiduje się zastosowanego innego aktywnego leczenia. Zakłada się więc, że chorzy, którzy nie otrzymają aktywnego kolejnego leczenia, otrzymają BSC (koszt leczenia objawowego przedstawiono w rozdziale 8.6.).

Rozkład kolejnej linii leczenia dla każdej terapii branej pod uwagę w bieżącej linii (AMW, IO, nie-Pt Chemo, PC) przedstawiono w poniższej tabeli. Zastosowano kilka założeń, mianowicie:

- ze względu na ograniczone dane założono, iż zbiór możliwych klas terapeutycznych nie zostanie poszerzony poza ten uwzględniony w bieżącej linii leczenia;
- chorzy, którzy otrzymali leczenie w ramach wybranej klasy w bieżącej linii nie otrzymają tego leczenia w kolejnej linii;

- chorzy nie otrzymają AMW w kolejnej linii.

Tabela 24.
Rozkład kolejnej linii leczenia

Kolejna linia leczenia	Bieżąca linia leczenia			
	AMW	IO	Nie-Pt Chemo	PC
IO	45%	0%	100%	55%
Nie-Pt Chemo	55%	100%	0%	45%

Całkowite koszty kolejnej linii leczenia dla każdego z ramion zostały obliczone na podstawie średniego czasu trwania leczenia, rozkładu poszczególnych klas w kolejnej linii leczenia (Tabela 24), kosztów jednostkowych dla poszczególnych klas (uwzględniono jedynie koszt leków, Tabela 14, Tabela 15) oraz odsetka chorych, którzy otrzymają aktywne leczenie w ramach kolejnej linii.

Średni czas trwania leczenia przyjęto na podstawie opublikowanych w literaturze median czasu trwania leczenia, podsumowane w poniższej tabeli. Założono, że czas trwania kolejnej linii leczenia jest niezależny od klasy stosowanej w poprzedniej linii.

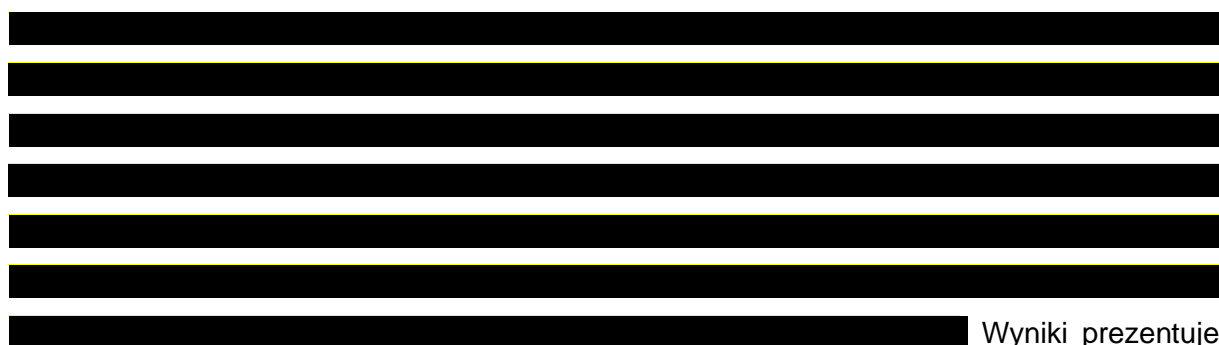
Tabela 25.
Średni czas trwania kolejnej linii leczenia

Kolejna linia leczenia	Czas trwania (miesiące)	Źródło
IO	4,2	<i>Migliorino 2017</i>
Nie-Pt Chemo	2,3	<i>Park 2019</i>



8.6. Koszt BSC





Wyniki prezentuje

Tabela 26.

**Tabela 26.
Koszy BSC**

Świadczenie	Koszt jednostkowy (PLN)
RTG klatki piersiowej	75,00
TK	349,00
EKG	44,00
Badania laboratoryjne	44,00
Inne (USG opłucnej/jamy brzusznej)	75,00
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2 812,00



8.7. Koszt opieki paliatywnej

W analizie założono, iż chorzy w ramach leczenia paliatywnego otrzymywać będą opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej oraz hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły dotyczące wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego

[REDACTED]

Uwzględniając średnią liczbę dni pobytu w hospicjum, wizyty w trakcie leczenia, odsetek chorych u których jest stosowana dana opcja terapeutyczna oraz koszt za osobodzień lub wizytę określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi [REDACTED]. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w przypadku wystąpienia zgonu chorego.

8.8. Podsumowanie kosztów

[REDACTED]

Tabela 28.

Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu na cykl

[REDACTED]

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Dyskonto kosztów i dyskonto efektów zdrowotnych	5%; 3,5%	alter	0%; 0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	15	alter	10	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Odsetek chorych z masą ciała poniżej 80 kg	82,8%	Min	50%	Założenie	AWA Opdivo, założenie
		Max	100%		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[Redacted content]				
Parametry kosztowe				
[Redacted content]				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania amiwantamabu (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym</i> związana z wykonaniem programu Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym</i> związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania środków I-O (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym</i> związana z wykonaniem programu Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym</i> związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania nie-Pt Chemo	390,00		n/d	n/d	Zarządzenie chemioterapia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Źródło kosztów leków w ramieniu komparatora	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>	alter	<i>Wykaz leków refundowanych</i>	Alternatywne źródło danych dotyczące kosztów leków	<i>Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ</i>
Parametry do oceny jakości życia					
Użyteczność w stanie PFS	0,805	min	0,762	95% CI	<i>Bertranou 2017</i>
		max	0,845		
Użyteczność w stanie PPS	0,715	min	0,651		
		max	0,775		
Obniżka użyteczności związana z AEs	<i>Uwzględniona</i>	Alter	<i>Nieuwzględniona</i>	Alternatywne podejścia do szacowania jakości życia	<i>Llyod 2008, Nafees 2008, Tolley 2013, Brown 2013</i>

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość parametru z analizy scenariuszy
Horyzont czasowy	15 lat	10 lat
Stopa dyskontowa (wyniki zdrowotne i kosztowe)	3,5% i 5,0%	0,0% i 0,0%
Komparator (zbiorczy)		
Skuteczność: PFS		
Skuteczność: OS		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość parametru z analizy scenariuszy
Skuteczność: TTD		
Charakterystyka populacji	N=114 (EAS)	N=81 (SEAS)
Źródło danych dla komparatora	Połączone RWE UE-USA (KM)	Łącznie RWE UE (KM) lub Łącznie RWE USA (KM)
Kolejna linia leczenia	Uwzględniona	Niewzględniona lub Odsetek na aktywnej kolejnej linii leczenia na podstawie RWE US lub Odsetek na aktywnej kolejnej linii leczenia na podstawie RWE UE lub Odsetek na aktywnej kolejnej linii leczenia na podstawie RWE UE i US lub Odsetek na aktywnej kolejnej linii leczenia równy 0% lub Odsetek na aktywnej kolejnej linii leczenia równy 100%
Źródło użyteczności	Bertranou 2017	Chouaid 2013 lub Jiang 2019
Źródła kosztu komparatora	Dane refundacyjne	Obwieszczenie MZ

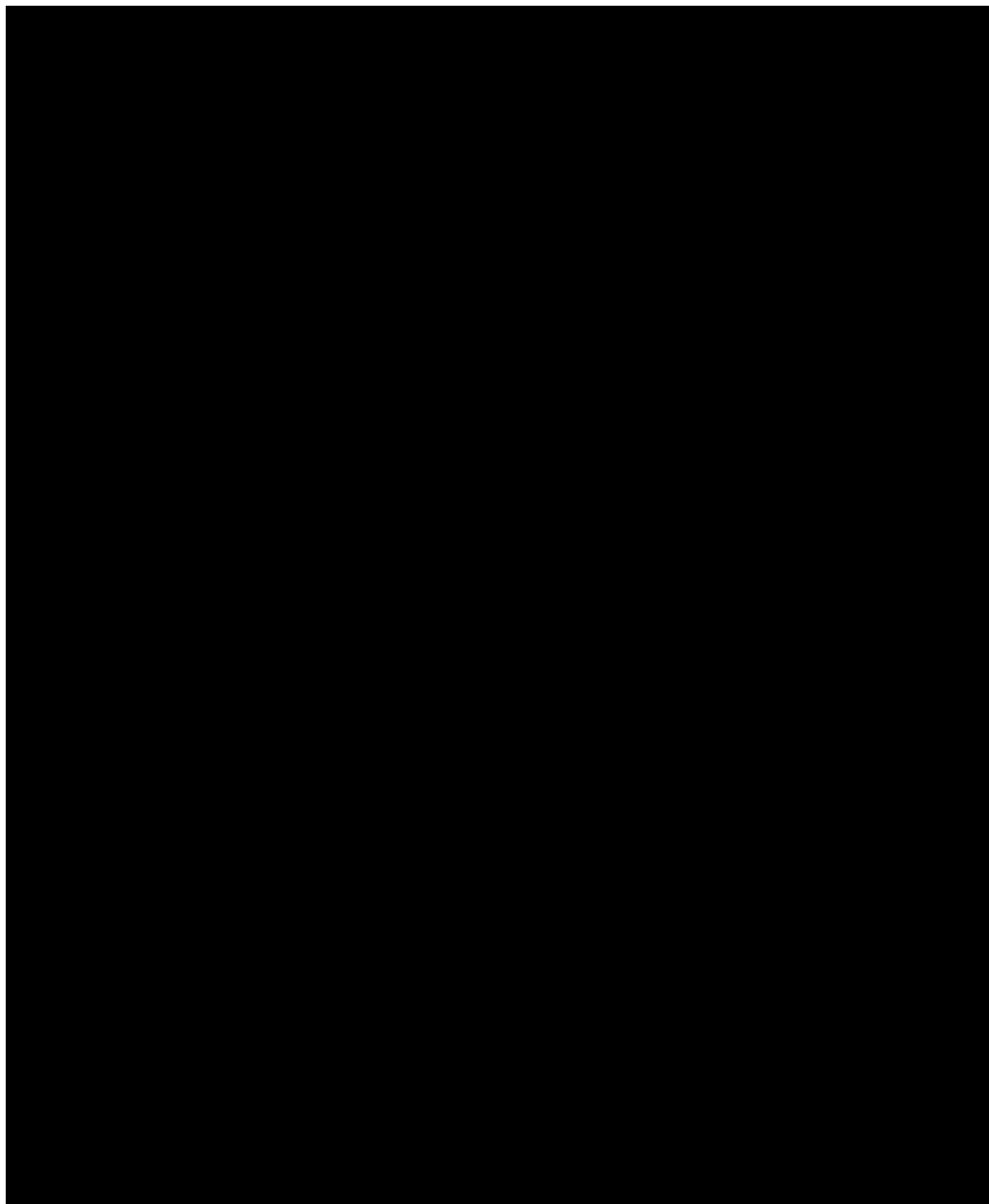
10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.



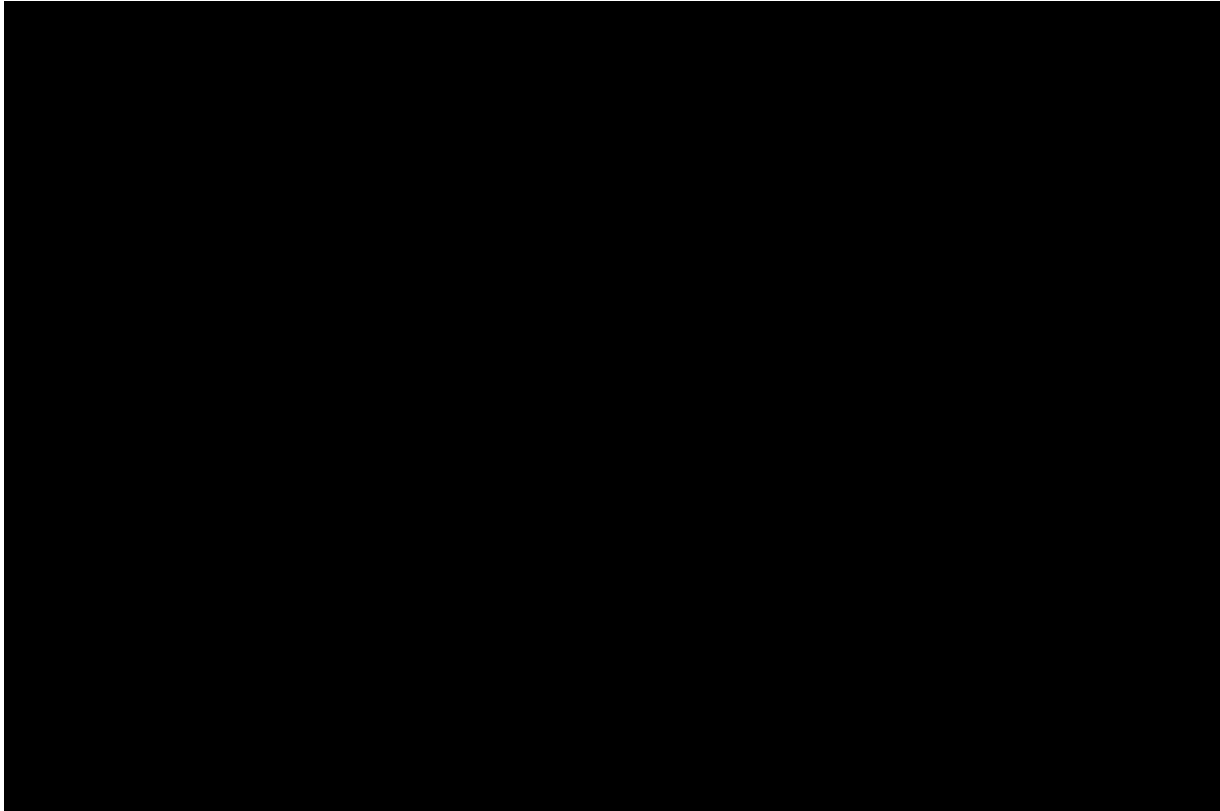
Tabela 31.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku



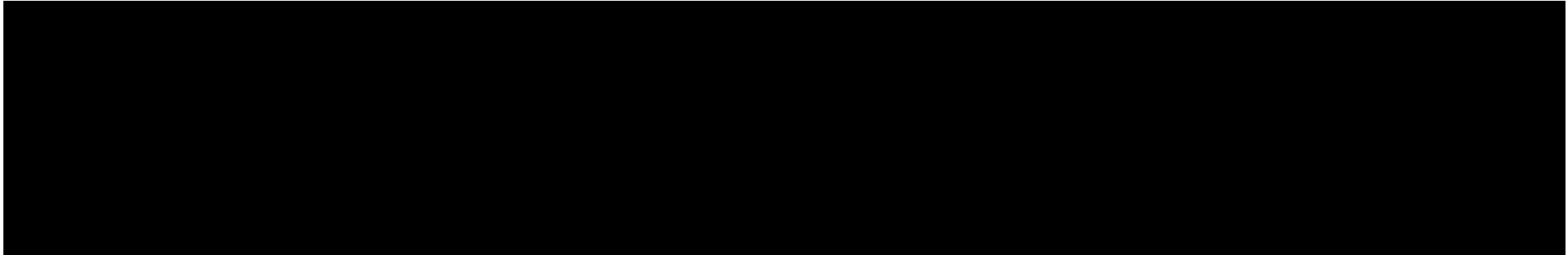
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY oraz PFS został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych. Parametry te określono w rozdziale 9.



Tabela 33.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną



10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34.

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 35.

[Redacted content]

[Redacted content]

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

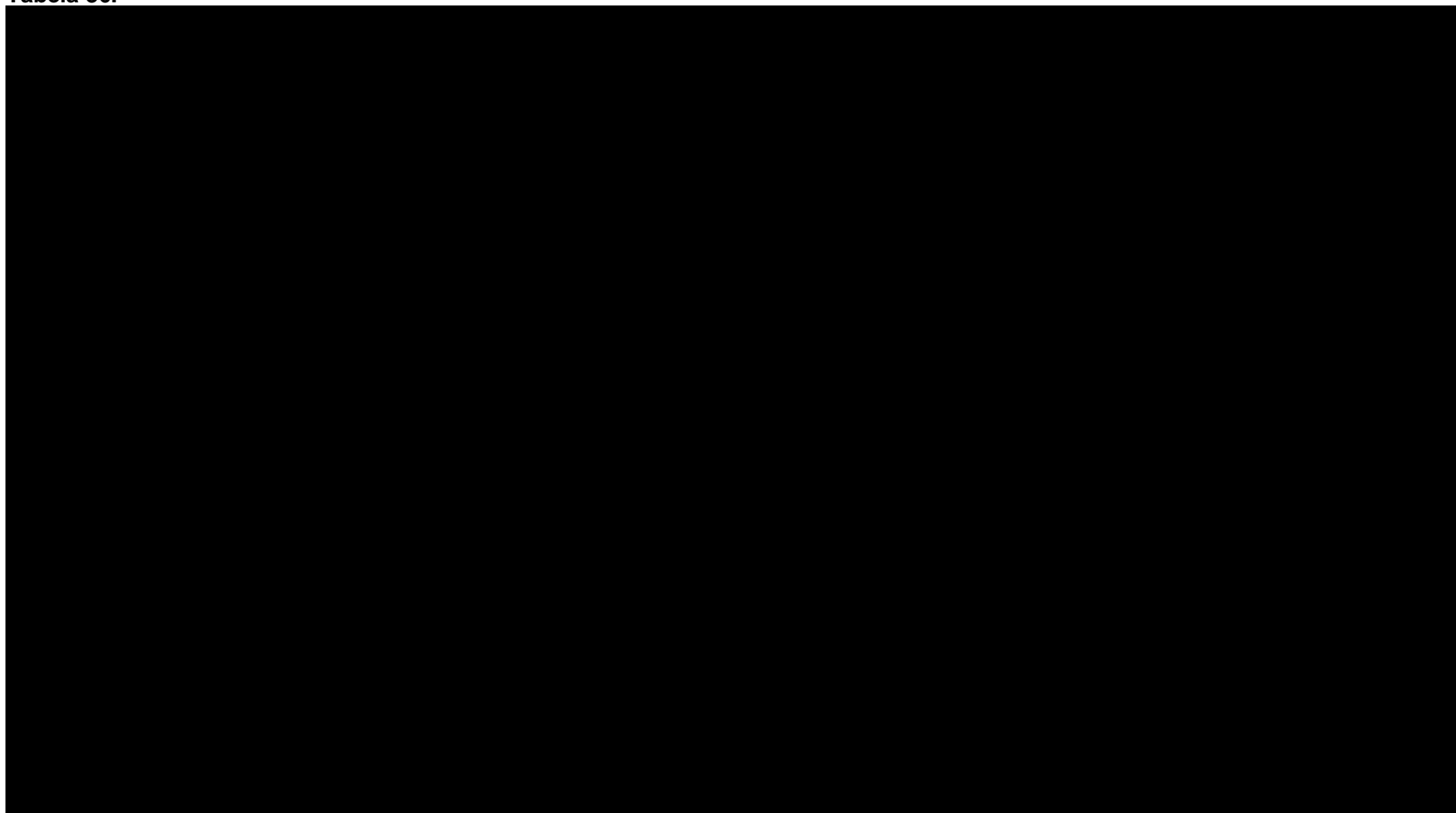
W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji

Tabela 36.



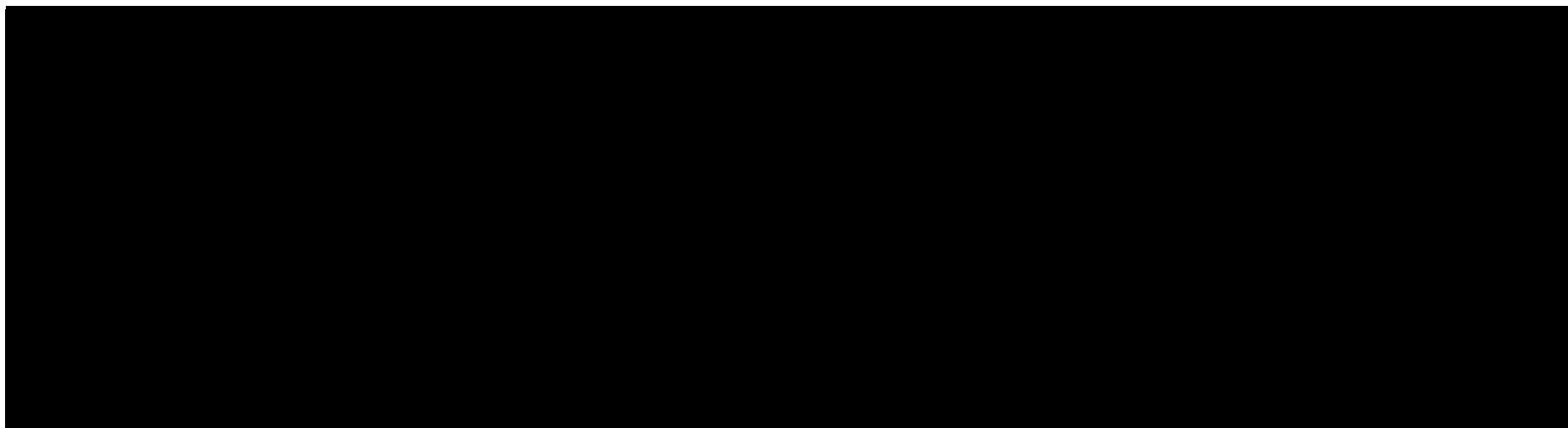
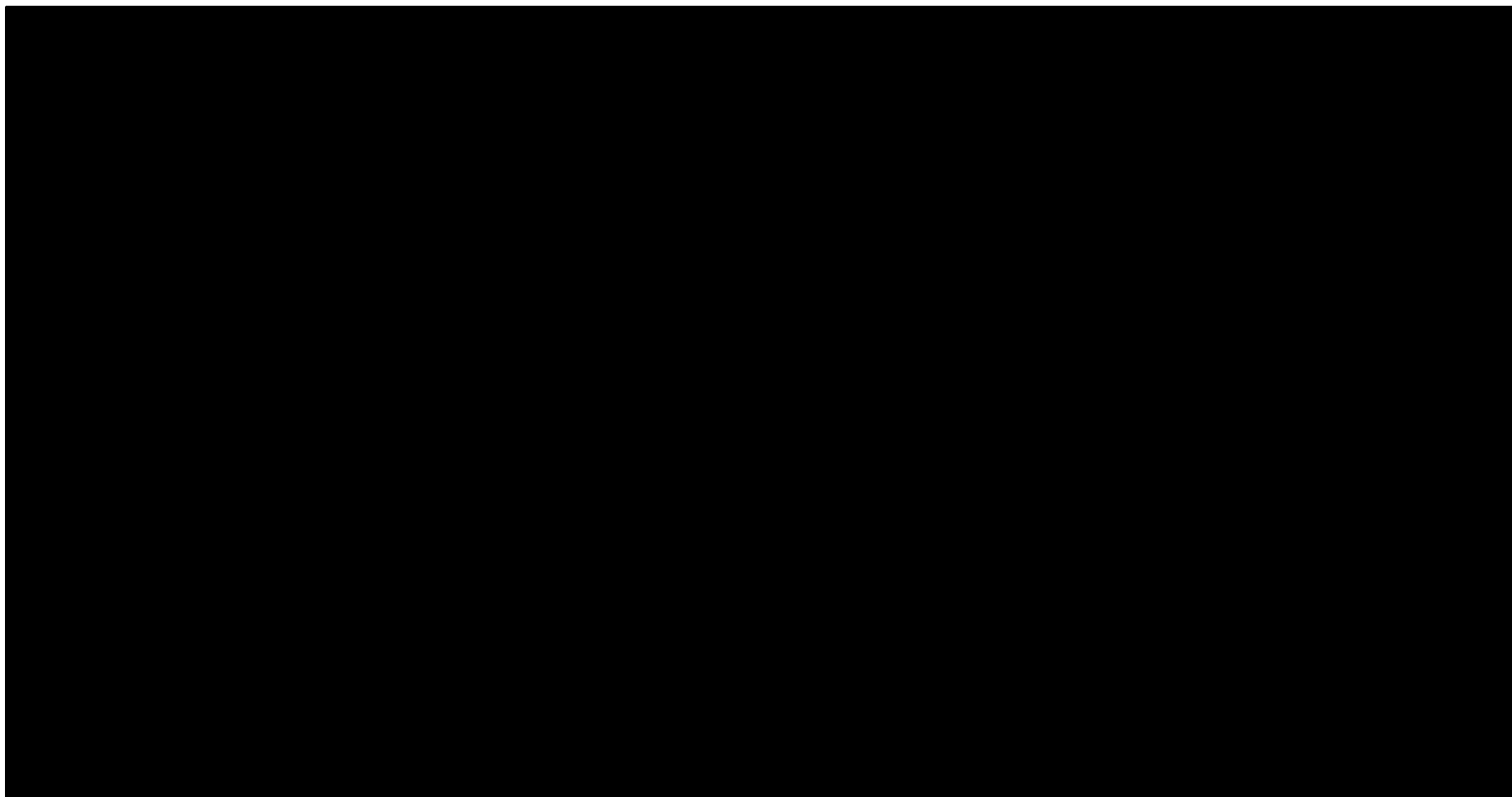


Tabela 37.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

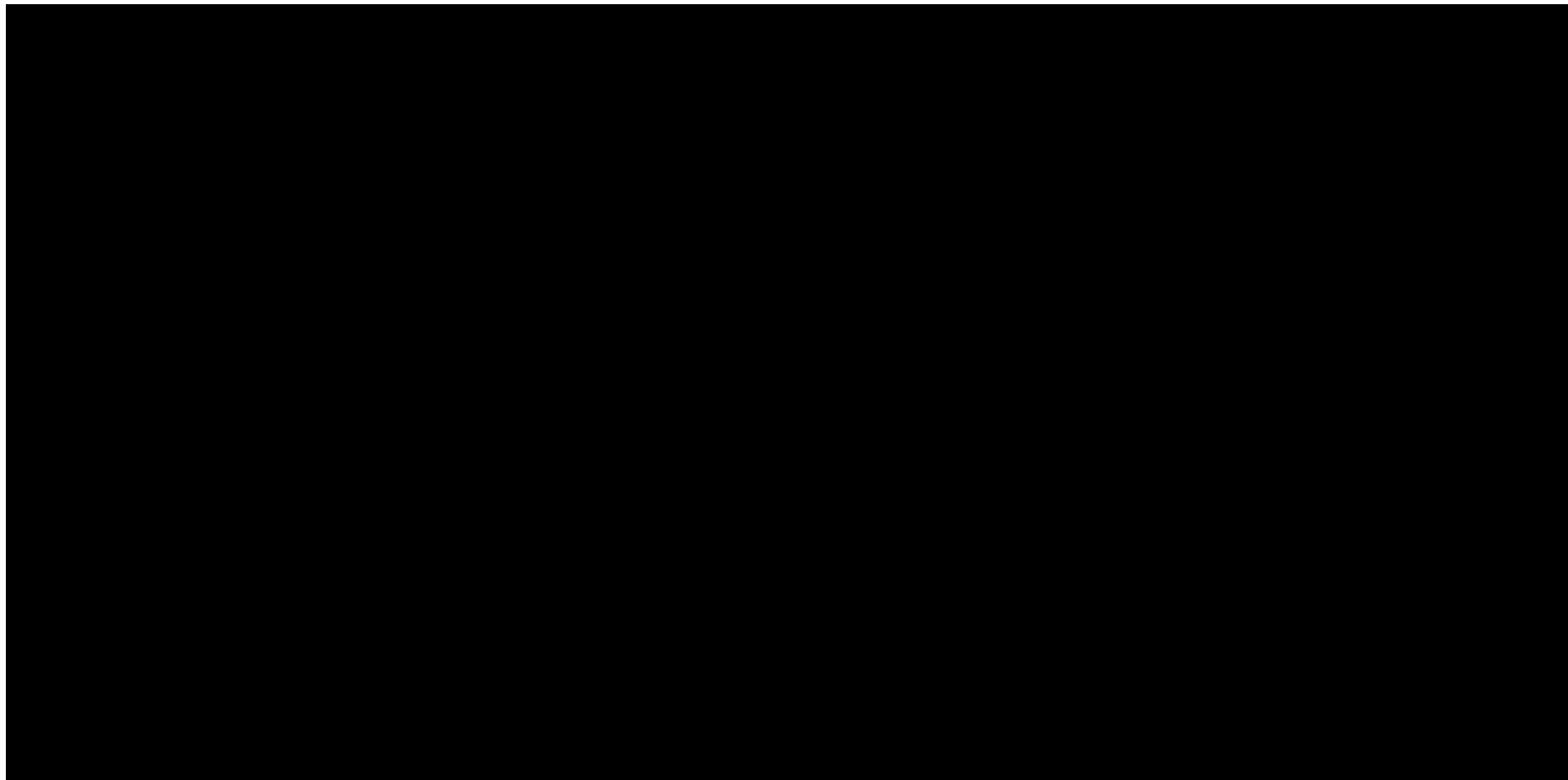
[Redacted text block]

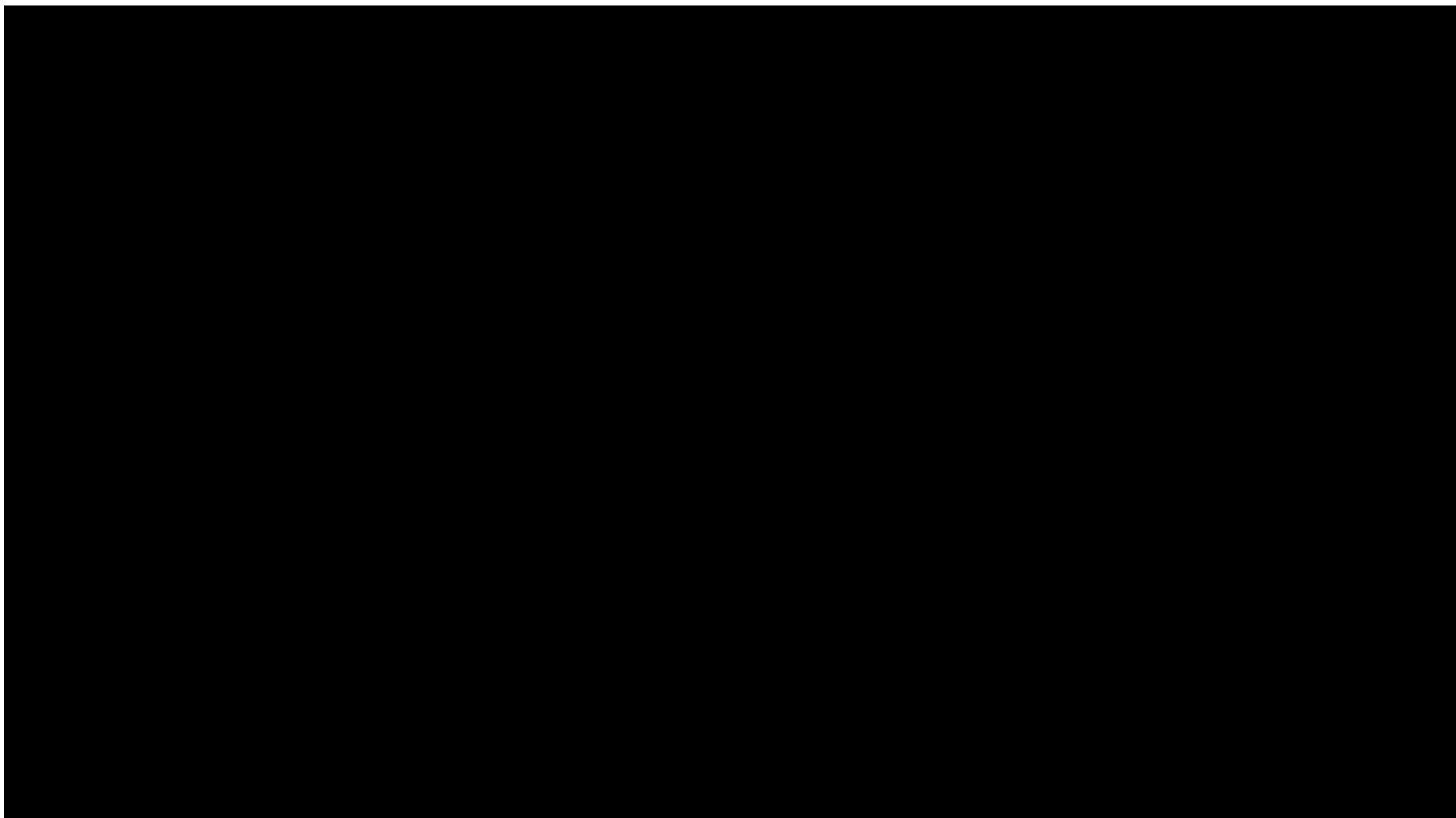
[Redacted text block]

11.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 38.





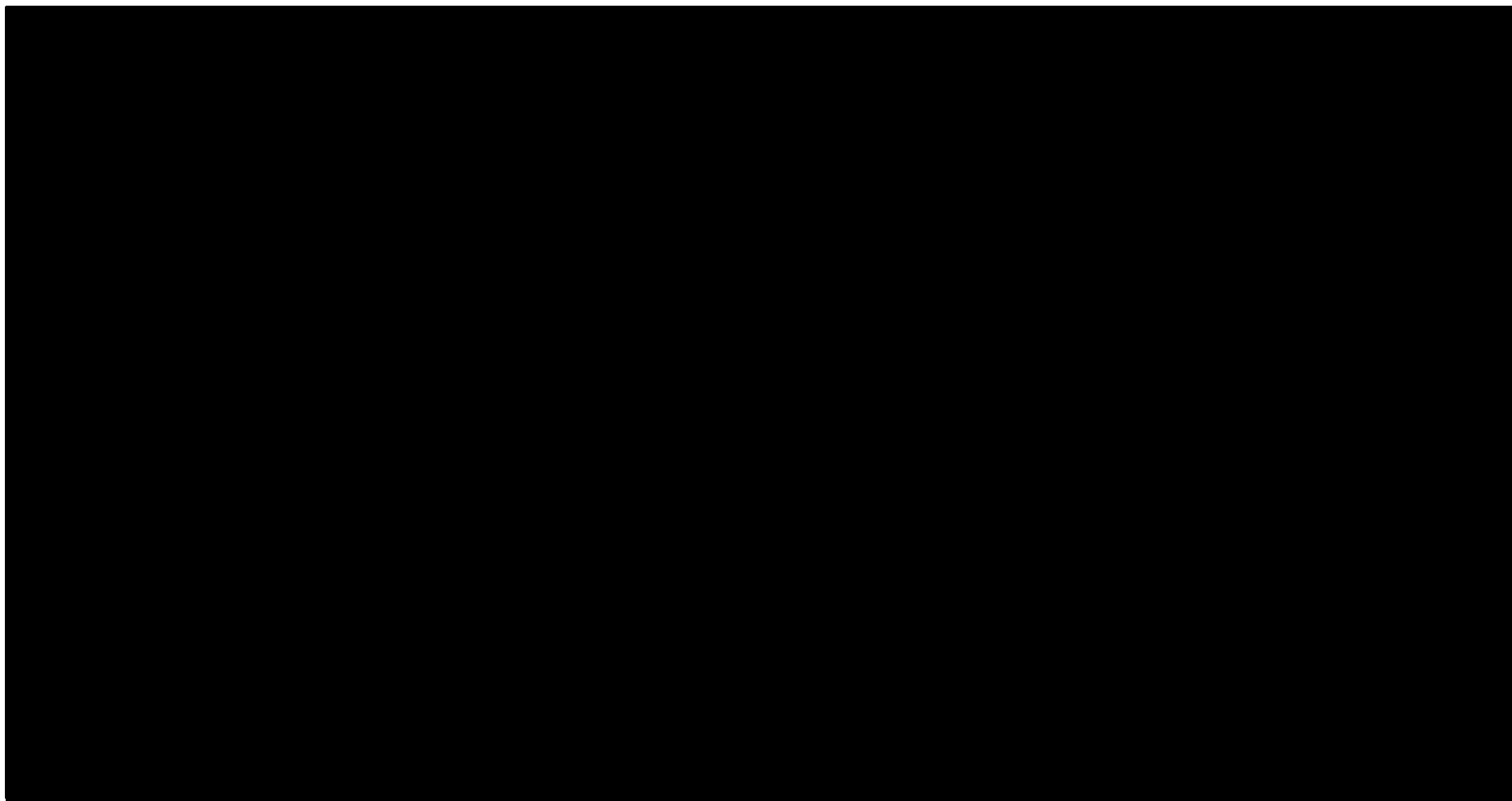
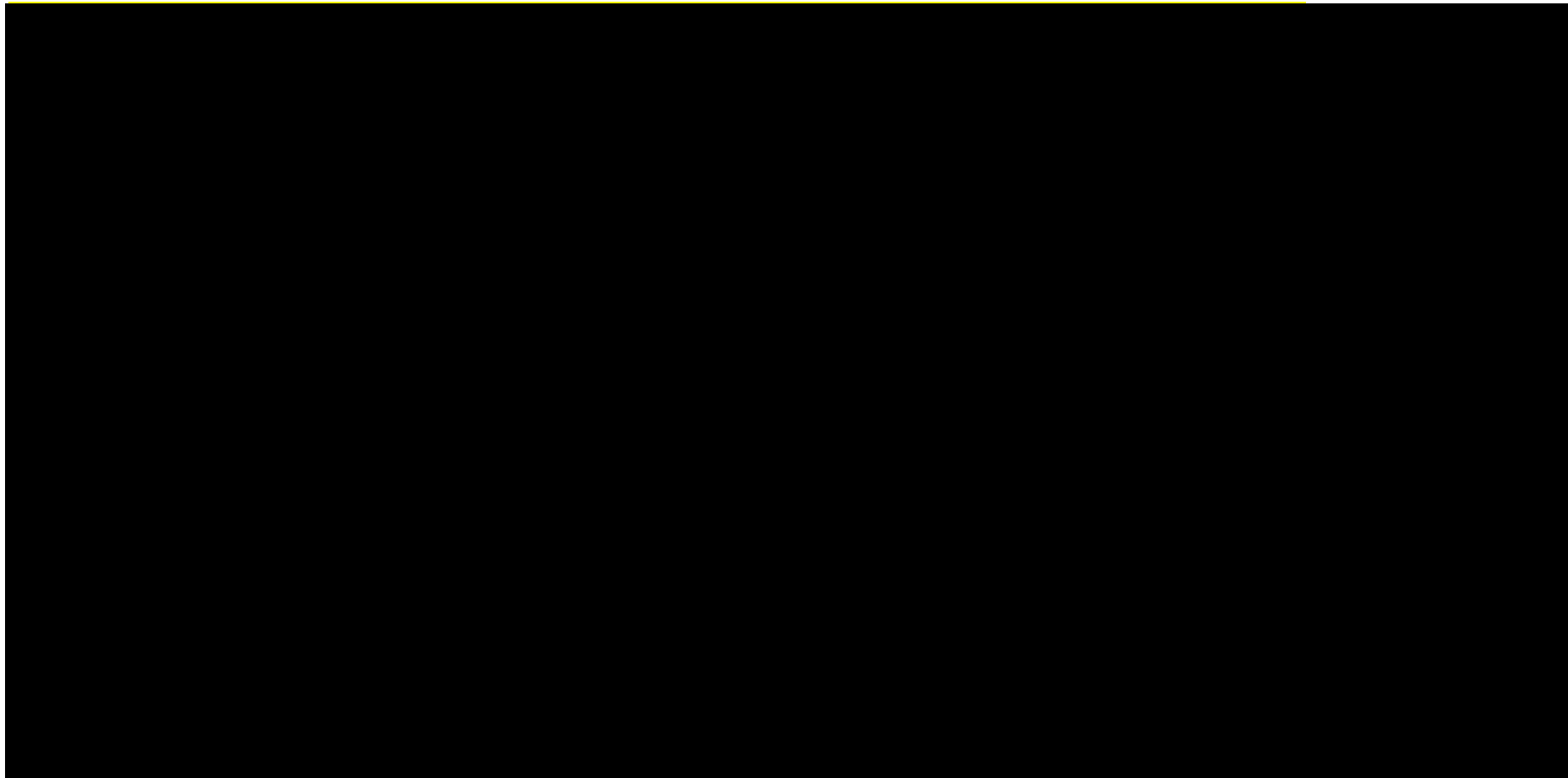
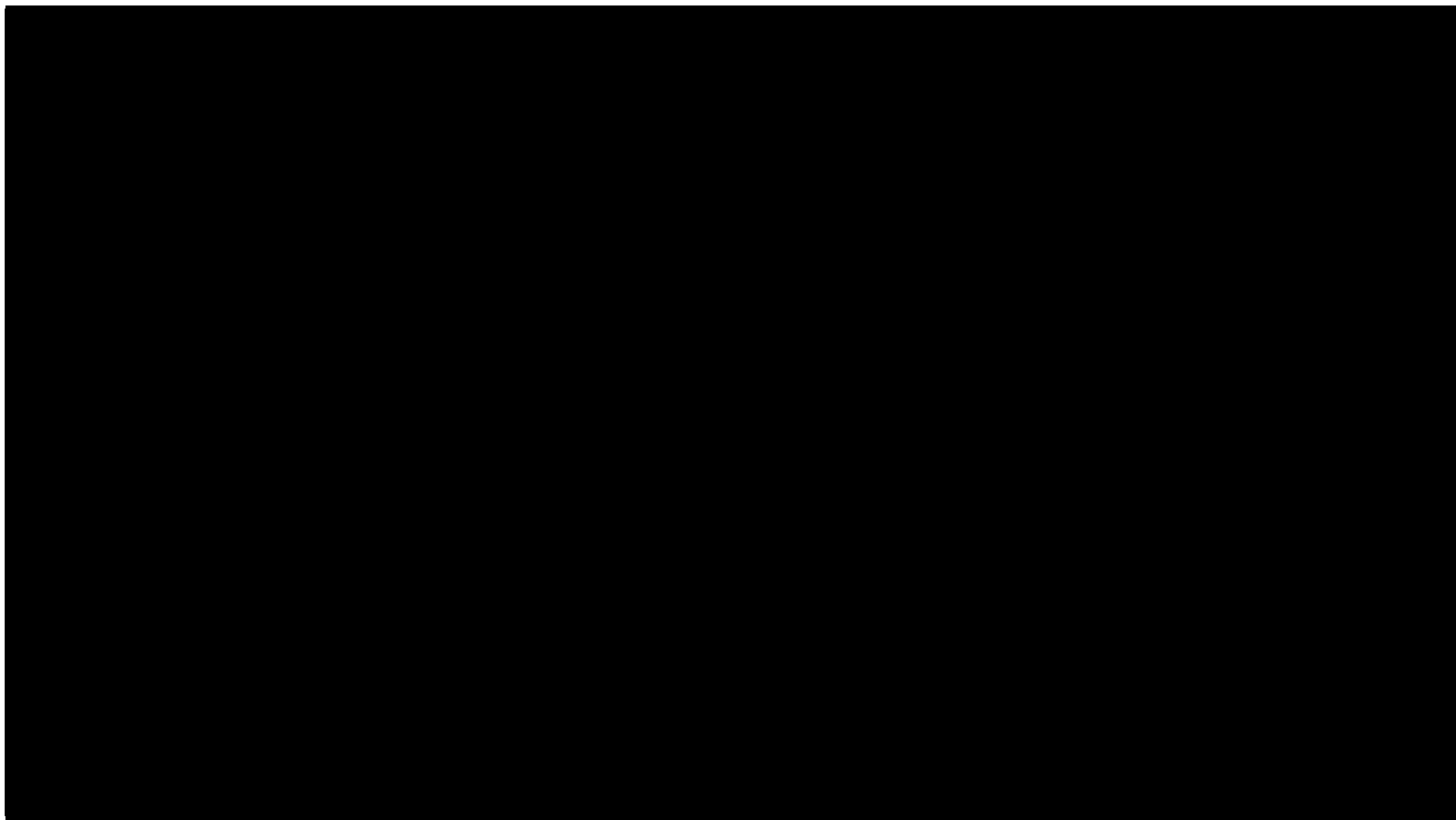
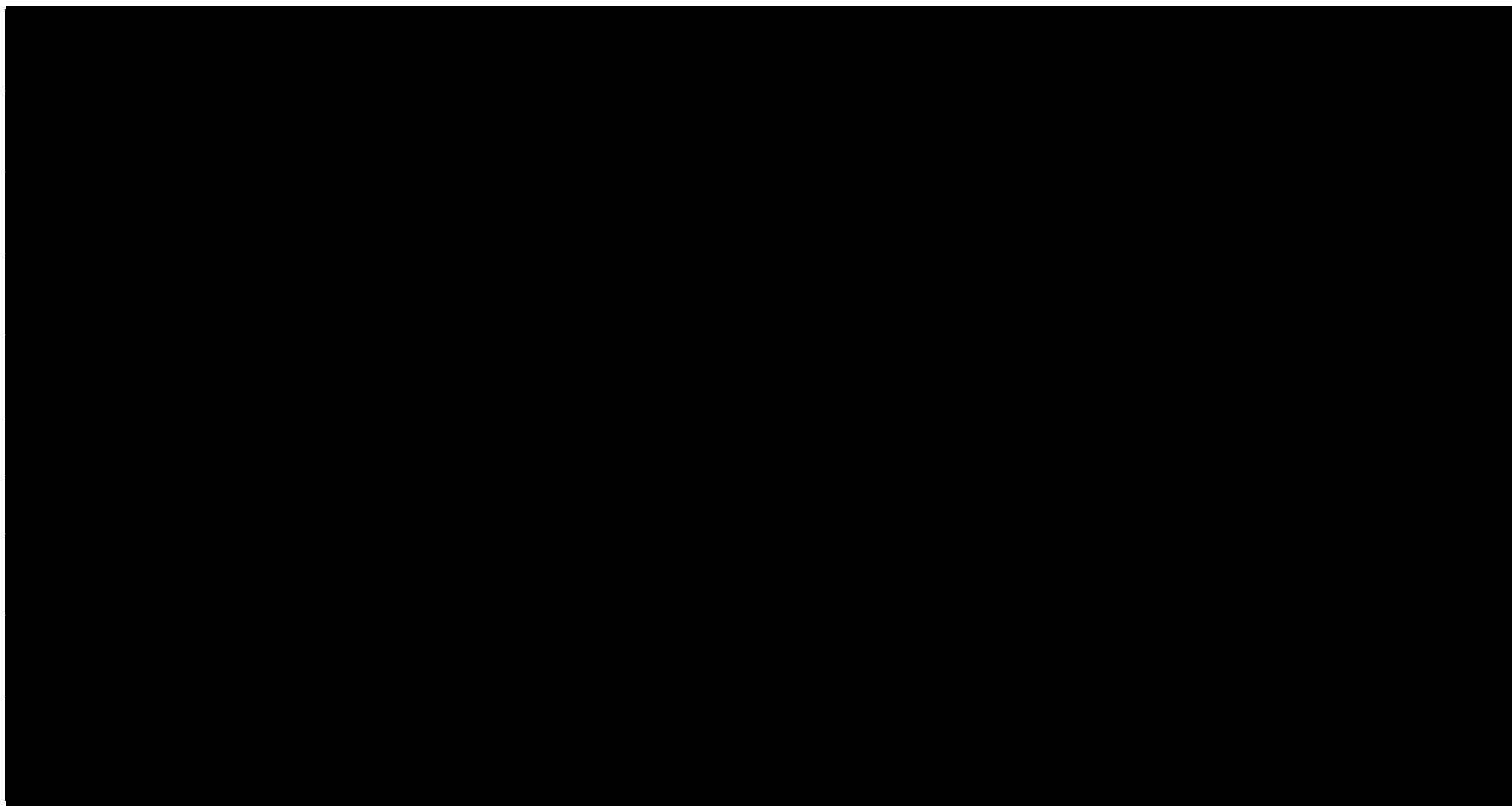


Tabela 39.









12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu	Źródło danych
Efficacy: OS Single Parametric Fit - Parameter 1: Amivantamab			
Efficacy: OS Single Parametric Fit - Parameter 2: Amivantamab			

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
Efficacy: OS Single Parametric Fit - Parameter 1: Physician's Choice	Normal/ Cholesky			
Starting Age	Normal			
Gender (% of male)	Beta			
Body surface area: average	Normal			
Weight: average	Normal			
Percent of patients <80kg	Beta			
Administration costs, first cycle: Amivantamab	Gamma	6,35	306,58	Zarządzenie programu lekowe
Administration costs, first cycle: Immunology Agents	Gamma	6,35	128,56	
Administration costs, subsequent cycle: Amivantamab	Gamma	6,35	153,29	
Administration costs, subsequent cycle: Immunology Agents	Gamma	6,35	128,56	
Health states utility: Progression-Free Survival	Beta	284,47	68,91	Bertranou 2017
Health states utility: Post Progression Survival	Beta	146,67	58,46	
AE disutilities: Amivantamab	Beta	10 008,72	11 471 204,66	Brown 2013, Lloyd 2008, Nafees 2008, Tolley 2013
AE disutilities: Physician's Choice	Beta	10 026,74	3 739 644,30	

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW [REDACTED])

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

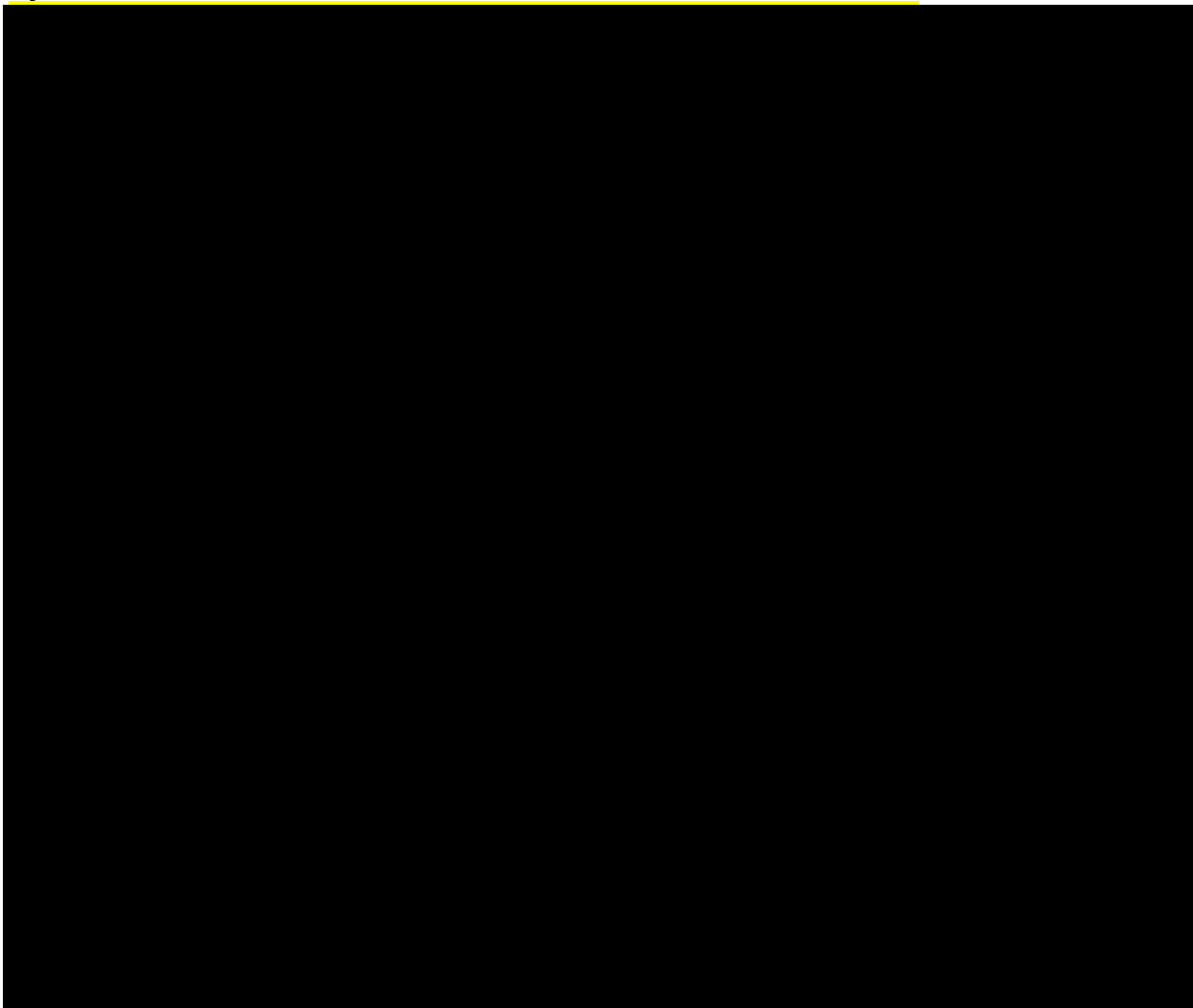
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

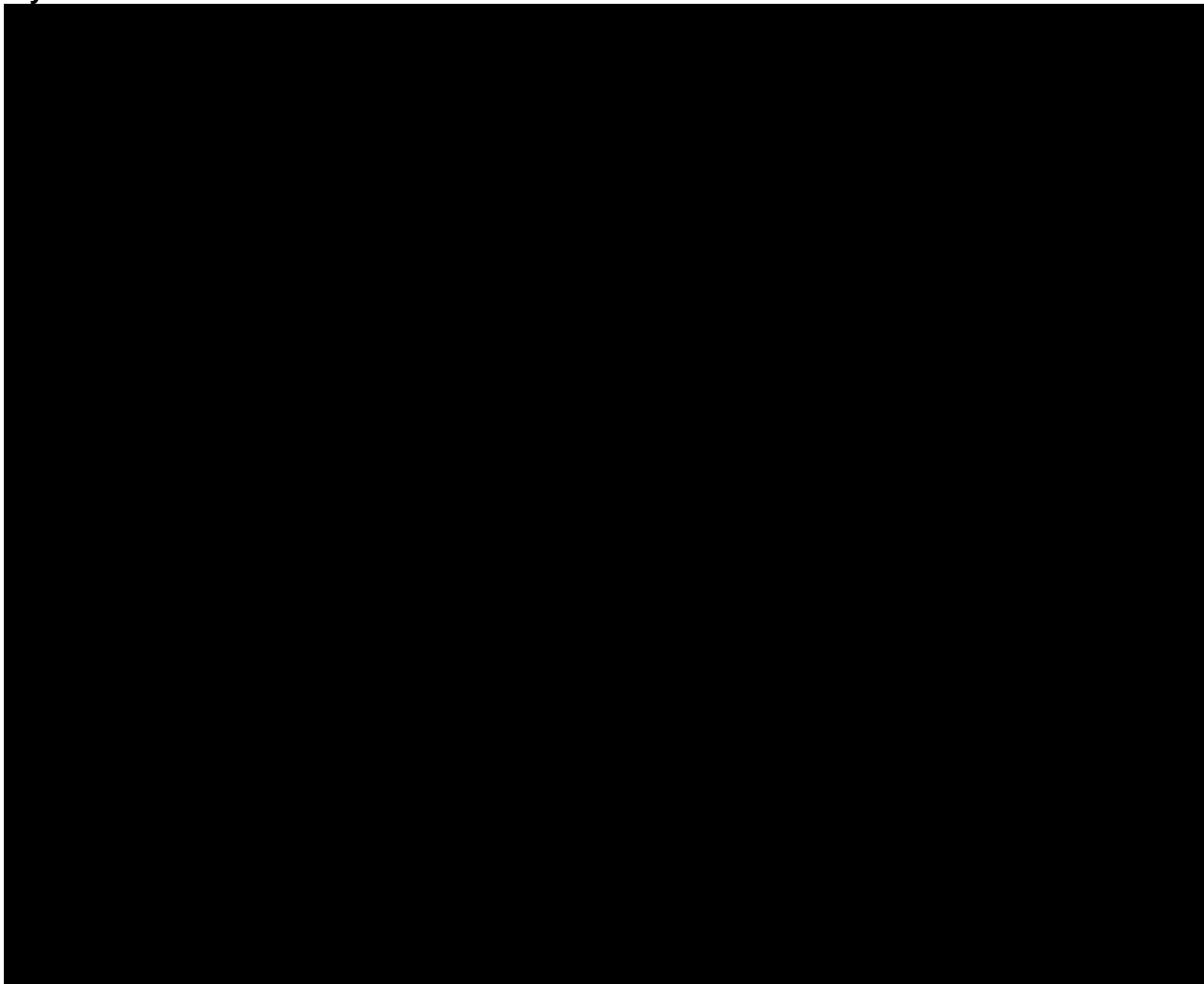
Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.



Rysunek 11.

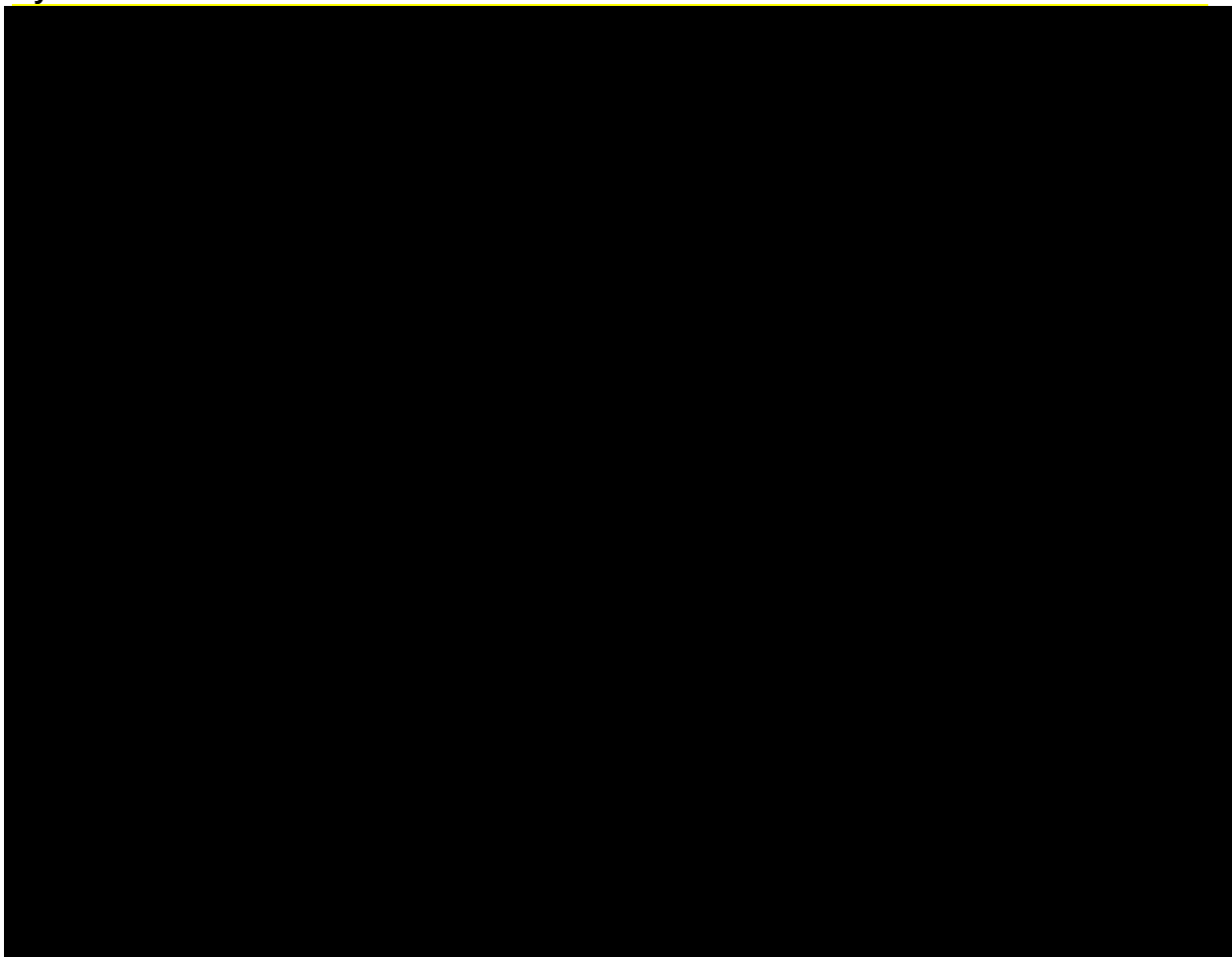


Rysunek 12.

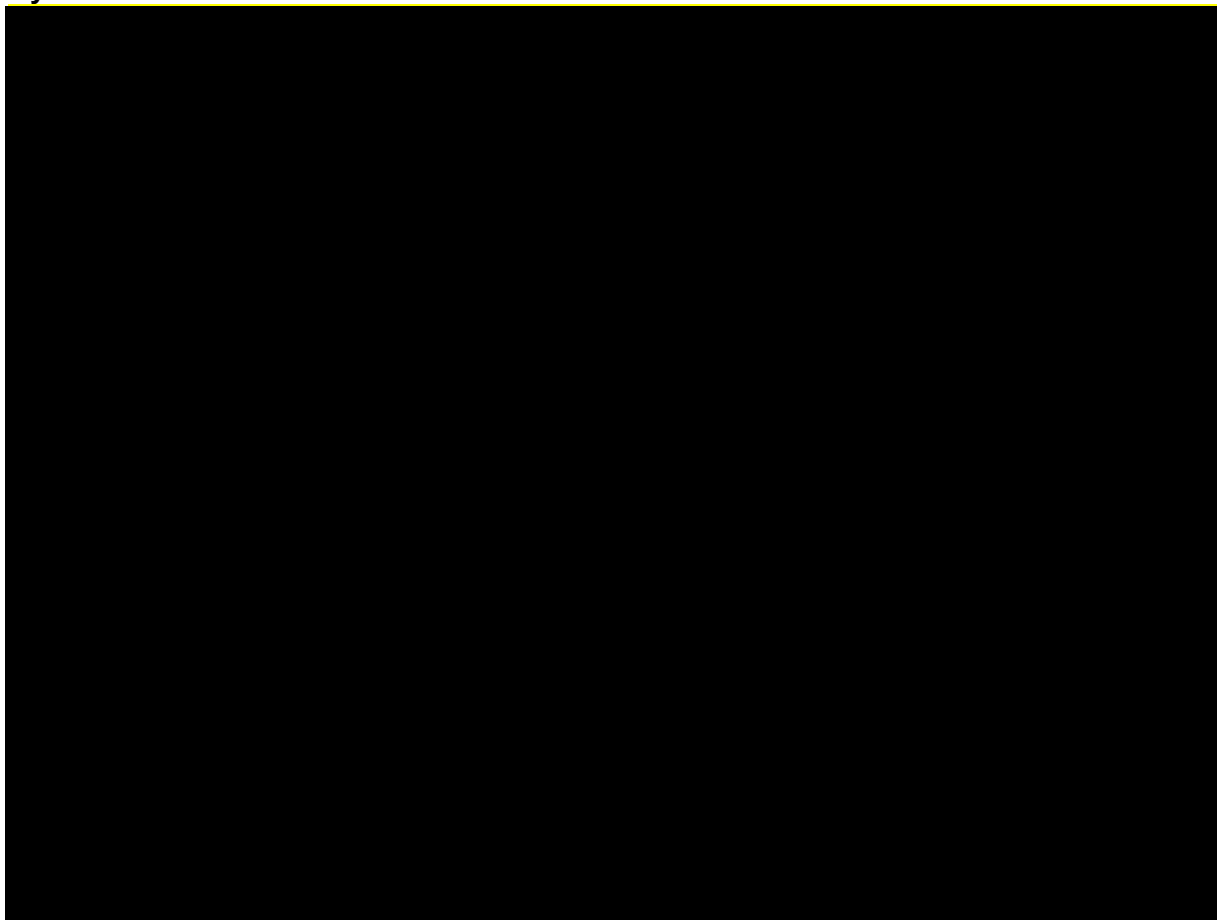


[Redacted text block consisting of six horizontal black bars of varying lengths, covering the content of the page.]

Rysunek 13.



Rysunek 14.



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.3.

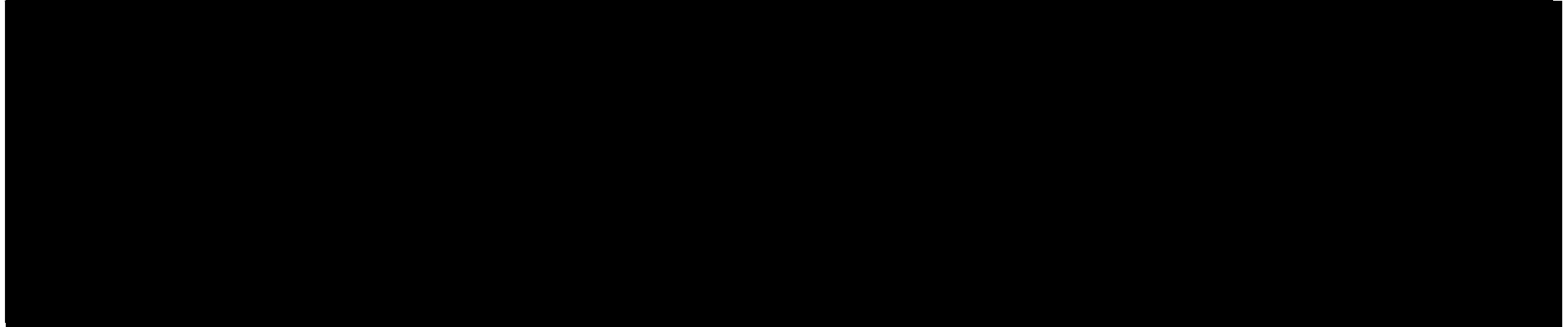
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych

parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Wyniki walidacji wewnętrznej



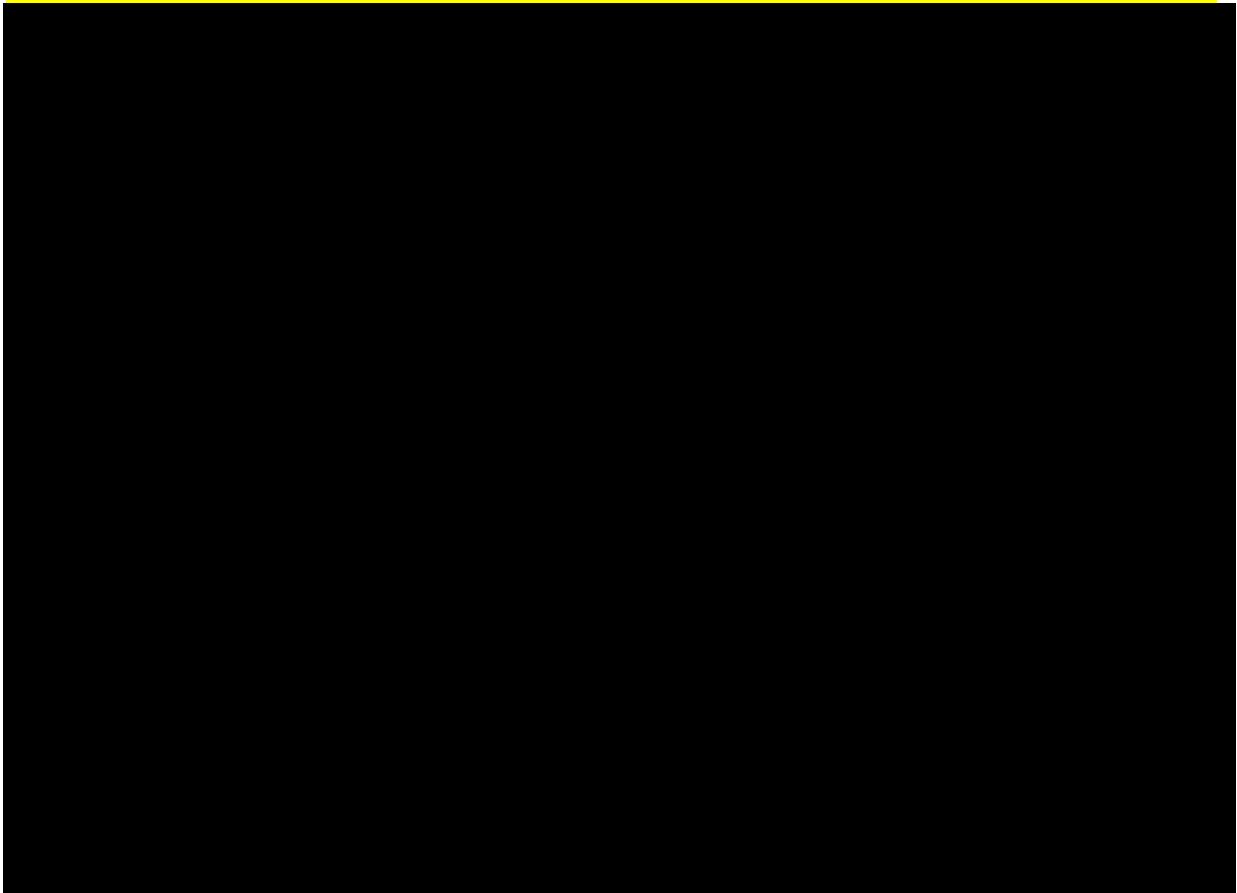
W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS leczonych AMW + odsetek chorych po progresji + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie PFS leczonych PC + odsetek chorych po progresji + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- ⊗ odsetek chorych w trakcie aktywnej terapii AMW + odsetek chorych po zakończeniu aktywnej terapii AMW + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- ⊗ odsetek chorych w trakcie aktywnej terapii PC + odsetek chorych po zakończeniu aktywnej terapii AMW + skumulowany odsetek zgonów = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

Rysunek 15.





Rysunek 16.



13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji nie dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria przeglądu.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Z uwagi na brak długoterminowych danych klinicznych (z wyjątkiem badania CHRYSALIS) i dowodów empirycznych postanowiono omówić największe niepewności związane z modelowaniem efektu terapeutycznego dla wnioskowanego leku.

Docelowa populacja chorych, u których stosuje się leczenie AMW w monoterapii – dorośli chorzy z zaawansowanym NDRP z insercjami w eksonie 20 genu EGFR, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie (rzadki i słabo rozpoznany typ mutacji) – stanowi niewielką grupę chorych z NDRP. W europejskich wytycznych klinicznych (ESMO) lub amerykańskich (NCCN) zawarto ograniczone zalecenia dotyczące leczenia tej grupy chorych. Analiza porównawcza badania CHRYSALIS w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi zbiorami danych rejestrowych (RWE) wykazała, że AMW jest skuteczny i dobrze tolerowany w porównaniu z obecnie dostępnymi terapiami u chorych z zaawansowanym NDRP z insercjami w eksonie 20 genu EGFR, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie.

Model ekonomiczny został opracowany w oparciu o najlepsze dostępne dowody, z wykorzystaniem powszechnie stosowanych praktyk w zakresie modelowania. Jednak ze względu na zewnętrzne ograniczenia (mała liczebność chorych, brak badań typu H2H) istnieją wyzwania i niepewności opisane poniżej.

Biorąc pod uwagę, że AMW jest obecnie jedynym lekiem celowanym zatwierdzonym do leczenia dorosłych chorych z zaawansowanym NDRP z insercjami w eksonie 20 genu EFGR, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie (zatwierdzony przez FDA w dniu 21 maja 2021 r., dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską w dniu 9 grudnia 2021 r.) w praktyce klinicznej wszystkie do tej pory podawane terapii były stosowane off-label. Ponieważ nie istnieje wypracowany standard opieki nad tą grupą chorych, praktyka kliniczna różni się w

dużym stopniu w zależności od regionu. Wykorzystane w analizie komparatory zostały pogrupowane w klasy leczenia, aby zmaksymalizować liczbę dostępnych obserwacji. Chociaż wyniki przedstawiono przede wszystkim w odniesieniu do PC, ponownie w celu maksymalizacji liczby chorych i pełnego podkreślenia braku standardowej opieki, zastosowano koszty specyficzne dla danej klasy leczenia.

Ponadto brak jest bezpośredniego badania klinicznego porównującego skuteczność kliniczną różnych opcji leczenia we wnioskowanej populacji chorych. W związku z tym do uzyskania danych wejściowych dotyczących względnej skuteczności komparatora wykorzystano dane z rutynowej praktyki klinicznej.

Należy jednak zachować ostrożność przy interpretacji wyników analizy dla poszczególnych klas leczenia, biorąc pod uwagę związane z tym zmniejszenie liczby chorych przy podziale danych dotyczących skuteczności na klasy leczenia. Dane kliniczne dotyczące poszczególnych klas leczenia zostały oparte na małych liczebnościach prób, istnieją również ograniczenia związane z metodami zastosowanymi podczas przeprowadzania selekcji chorych z danych rejestrowych, zwłaszcza tych stosujących więcej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie. Niwelując te ograniczenia zasadnym jest włączenie chorych do jednej puli łączącej wszystkie klasy terapeutyczne. Podejście to zostało przyjęte w celu zapewnienia wykorzystania wszystkich dostępnych informacji co umożliwia bezstronne porównanie skuteczności obu zestawianych interwencji.

Innym źródłem niepewności jest rozkład chorych na stosowane opcje terapeutyczne w kolejnej linii leczenia. Chorzy mogą przechodzić bardzo różne ścieżki leczenia w zależności od takich czynników jak odpowiedź na wcześniejsze leczenie, zaawansowanie choroby lub wiek. Chociaż ważne jest, aby uchwycić wpływ aktualnych opcji leczenia na ścieżce terapeutycznej, takie dane nie było bezpośrednio dostępne w badaniu CHRYSALIS ani w literaturze.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obok ograniczeń należy wskazać, iż ścieżki kliniczne, na których oparto model, odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną w zakresie terapii chorych w populacji wnioskowanej. Struktura modelu, metody projekcji klinicznych punktów końcowych oraz kluczowe założenia zostały zatwierdzone przez zewnętrznych ekspertów klinicznych i ekonomicznych w celu zapewnienia dokładności i kompletności. Podejście do modelowania

zostało opracowane na podstawie dokładnego przeglądu opublikowanych podejść do modelowania ekonomicznego i dostępnych raportów HTA dotyczących NDRP. Podejście i programowanie modelu zostały dobrze zwalidowane. Ponadto wyniki kliniczne komparatora PC zostały oparte na analizie porównawczej z dopasowaniem populacji, która bazowała na danych dotyczących poszczególnych chorych pochodzących z siedmiu centrów leczenia w Europie i USA. Dzięki temu zmaksymalizowano przydatność wyników modelu dla populacji polskiej. Z punktu widzenia oceny technologii medycznych, ramię PC może stanowić najbardziej odpowiedni komparator do oceny względnej skuteczności amiwantamabu, ponieważ komparator ten odzwierciedla heterogeniczność linii leczenia i metod leczenia stosowanych w tej populacji chorych, w której nie istnieje obecnie standard opieki w praktyce klinicznej.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania *CHRYSALIS* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

[Redacted text block]

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z PC na wynikach pozyskanymi z zewnętrznych źródeł danych (po dopasowaniu populacji). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania AMW względem PC w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercjami w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

Finansowanie AMW u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z NDRP z insercjami w eksonie 20 genu EGFR. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria przeglądu.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W rozdziale dotyczącym walidacji zewnętrznej opisano kluczowe ograniczenia i mocne strony modelowania przyjętego w niniejszej analizie (rozdział 13.3.).

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** Dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)⁶
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

⁶ Przegląd wykonano w szerszej populacji niż wnioskowana z uwagi na niewystarczającą liczbę pozycji odnalezionych dla zawężonej populacji

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	59 796
#2	NSCLC OR "non-small cell lung cancer"	89 648
#3	#1 AND #2	588

Data ostatniego wyszukiwania: 15.02.2022r.

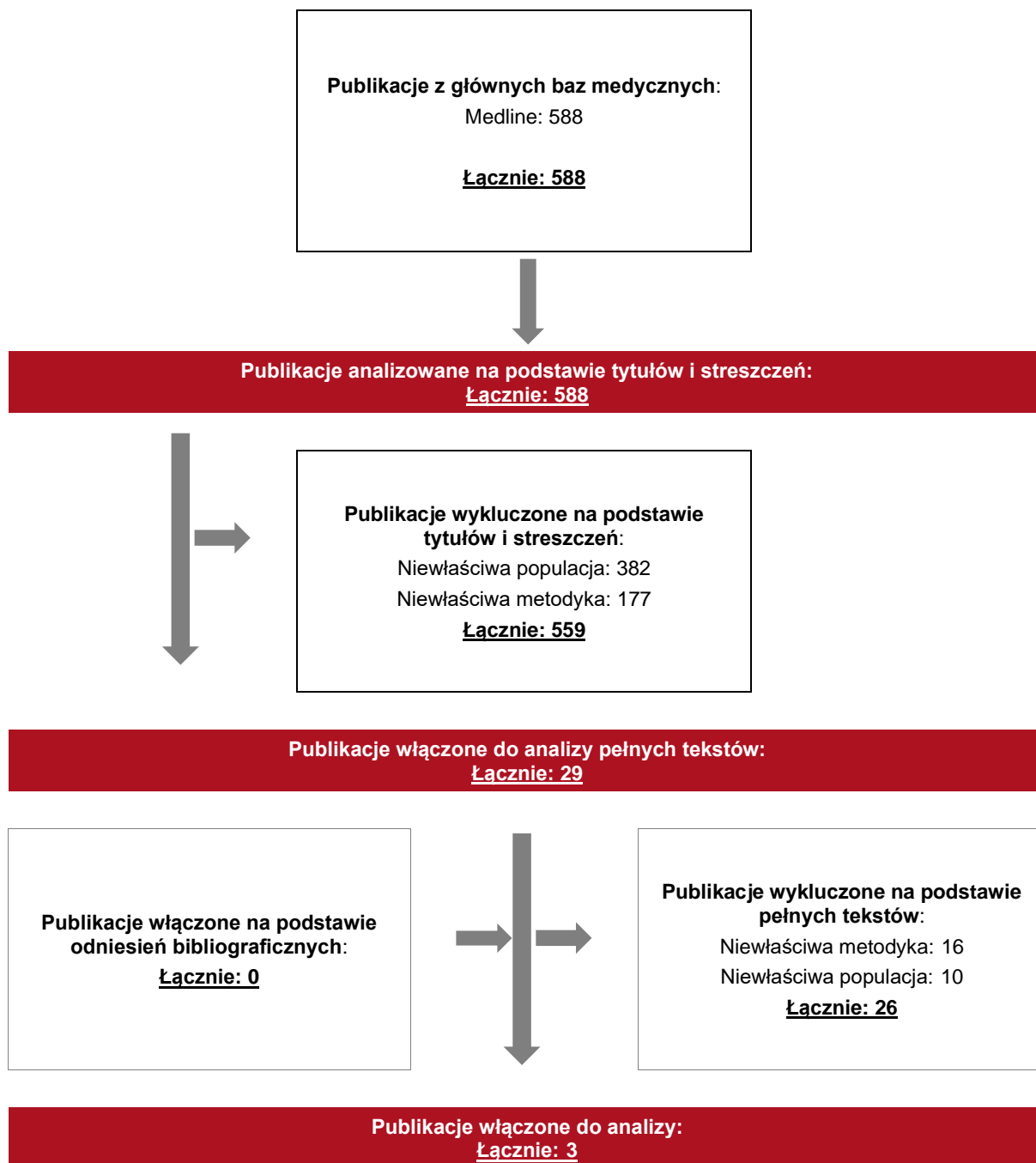
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 17.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 588 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 29 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych:

- ⊗ *Jiang 2019*
- ⊗ *Bertranou 2017*
- ⊗ *Chouaid 2013*

Publikacja *Jiang 2019* opisuje użyteczność zdrowotną pacjentów cierpiących na NDRP, u których występują mutacje w receptorze naskórkowego czynnika wzrostu. W badaniu wzięło udział 260 pacjentów którzy w okresie listopad 2014 – czerwiec 2018 wypełnili 994 kwestionariuszy stanu zdrowia (EQ-5D) na podstawie których autorzy publikacji zdefiniowali 488 indywidualnych stanów zdrowia jako stabilne lub postępujące. Mediana wypełnionych kwestionariuszy przez każdego uczestnika wynosiła 3. W badaniu wykazano, iż pacjenci zaklasyfikowani do stanu stabilnego wykazywali wyższą użyteczność zdrowotną w porównaniu do progresji. W badaniu zaprezentowano poziomy użyteczności zdrowotnej w podziale według: płci; stanu choroby, linii leczenia, wieku, sposobu leczenia.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia chorych podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie Jiang 2019

Źródło	Stan zdrowia	Użyteczność EQ-5D
Jiang 2019	Bez względu na leczenie	
	SD	0,795
	PD	0,764
	W trakcie leczenia CHEM lub TKI	
	SD	0,803
	PD	0,771

W opracowaniu *Bertranou 2017* przedstawiono analizę kosztów i użyteczności, która została opracowana na potrzeby oceny technologii medycznych przeprowadzonej przez NICE, dotyczącej stosowania osimertinibu w porównaniu z podwójną chemioterapią opartą na pochodnych platyny (PDC, ang. *platinum-based doublet chemotherapy*) u pacjentów z mutacją EGFR-T790M niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu EGFR-TKI. Przy ocenie opłacalności stosowania osimertinibu w porównaniu z PDC użyto modelu przeżycia z podziałem na trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia - wolny od progresji choroby, progresja choroby i zgon. W przypadku choroby wolnej od progresji i choroby z progresją, wartości użyteczności uzyskano z danych EQ-5D zebranych w badaniach *AURA2* (kwestionariusz 5-poziomowy) i *IMPRESS* (kwestionariusz 3-poziomowy). Wartości PF skorygowano o wartości odpowiedzi na leczenie, 66% dla osimertinibu oraz 33,3% dla PDC w celu ustalenia ważonej wartości tych wskaźników. Ważona wartość użyteczności wolnej od progresji wynosi 0,805 dla osimertinibu i 0,778 dla PDC. Użyteczność dla choroby zaawansowanej określono jako wartość środkową wartości uzyskanych w badaniach *AURA2* i *IMPRESS*. Średnia wartość użyteczności w zaawansowanej chorobie wynosi 0,715 (SD=0,029). W poniższej tabeli zawarto wartości użyteczności wraz z przyporządkowanymi stanami zdrowotnymi oraz terapiami.

Tabela 45.
Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji Bertranou 2017

Stan zdrowotny	Jakość życia
AURA2 EQ-5D-5L Crosswalk	
Brak odpowiedzi na leczenie: PF (oba ramiona)	0,812
Brak odpowiedzi na leczenie: PD (oba ramiona)	0,751
Odpowiedź na leczenie: PF (PDC)	0,781
Odpowiedź na leczenie: PF (osimertinib)	0,808
Odpowiedź na leczenie: PD (oba ramiona)	0,751
AURA2 EQ-5D-5L taryfa brytyjska	

Stan zdrowotny	Jakość życia
Brak odpowiedzi na leczenie: PF (oba ramiona)	0,874
Brak odpowiedzi na leczenie: PD (oba ramiona)	0,821
Odpowiedź na leczenie: PF (PDC)	0,848
Odpowiedź na leczenie: PF (osimertinib)	0,870
Odpowiedź na leczenie: PD (oba ramiona)	0,821
IMPRESS EQ-5D-3L	
Brak odpowiedzi na leczenie: PF (oba ramiona)	0,779
Brak odpowiedzi na leczenie: PD (oba ramiona)	0,679

Chouaid 2013 to badanie jakości życia u 263 chorych na zaawansowanego NSCLC w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji. W celu określenia jakości życia użyto formularzu EQ-5D, a także oszacowano użyteczność EQ-5D dla grup pacjentów podzielonych w zależności od linii leczenia oraz stanu zdrowia. Do badania włączono pacjentów w stanie sprawności 0-2 należących do *Eastern Cooperative Oncology Group* w wieku powyżej 18 lat. Pacjenci byli poddawani farmakoterapii pierwszej, drugiej lub trzeciej/czwartej linii lub najlepszą opieką wspomagającą (BSC). Pacjenci zostali podzieleni na wcześniej zdefiniowane stany zdrowia w zależności od linii leczenia i stanu choroby - wolny od progresji (PF) oraz choroba postępująca (PD). Średnia wartość użyteczności dla 190 pacjentów wolnych od progresji wynosiła 0,7, zaś dla 64 pacjentów z chorobą postępującą 0,58. Cała kohorta badanych osób osiągnęła wynik 0,66 średniej użyteczności. Dla pacjentów leczonych BSC nie obliczono użyteczności z uwagi na zbyt małą liczbę badanych. W poniższej tabeli zawarto wartości użyteczności wraz z przyporządkowanymi stanami zdrowotnymi oraz liniami leczenia.

Tabela 46.

Stany zdrowia, linie leczenia oraz użyteczności przedstawione w publikacji *Chouaid 2013*

Stan zdrowotny oraz linia leczenia	Jakość życia		
	Średnia	SD	95% CI
I linia PF	0,71	0,24	(0,67, 0,76)
I linia PD	0,67	0,20	(0,59, 0,75)
II linia PF	0,74	0,18	(0,68, 0,80)
II linia PD	0,59	0,34	(0,42, 0,77)
III/IV linia PF	0,62	0,29	(0,49, 0,74)
II/IV linia PD	0,46	0,38	(0,28, 0,63)
Wszyscy pacjenci PF	0,70	0,25	(0,66, 0,73)
Wszyscy pacjenci PD	0,58	0,32	(0,50, 0,66)

Stan zdrowotny oraz linia leczenia	Jakość życia		
	Średnia	SD	95% CI
Wszyscy pacjenci	0,66	0,29	(0,62, 0,69)

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny;
- ⊕ **interwencja:** amiwantamab;
- ⊕ **komparatory:** chemioterapia, immunoterapia, inne klasy terapeutyczne;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 476 485	91 240
#2	Amivantamab OR Rybrevant	31	12
#3	#1 AND #2	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem innych opcji terapeutycznych.

17.2.3. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających zadane kryteria.

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Rybrewant[®] nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Rybrewant[®] nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Rybrewant[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją AMW może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Rybrewant[®] do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 48.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 10.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17.5 Wartości kryteriów AIC/BIC dla rozkładów dopasowanych do OS oraz PFS

W analizie przeprowadzono parametryczne analizy przeżycia, dopasowując funkcje przeżycia do danych dotyczących przeżycia pacjentów w celu wyznaczenia długoterminowej ekstrapolacji dla CEM. Uwzględniono sześć rozkładów parametrycznych:

- ⊕ Wykładniczy;
- ⊕ Weibulla;
- ⊕ Logarytmiczny normalny;
- ⊕ Logistyczny;
- ⊕ Uogólniony Gamma;
- ⊕ Gompertza.

Statystyki dopasowania AIC oraz BIC obrazują dopasowanie rozkładu do obserwowanych danych, krzywa o najniższych wartościach AIC i BIC uważana jest za najlepiej dopasowaną ze statystycznego punktu widzenia. Parametry otrzymane dla krzywych OS oraz PFS dla amiwantamabu oraz komparatora prezentują tabele poniżej.

Tabela 49.
Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do OS dla amiwantamabu

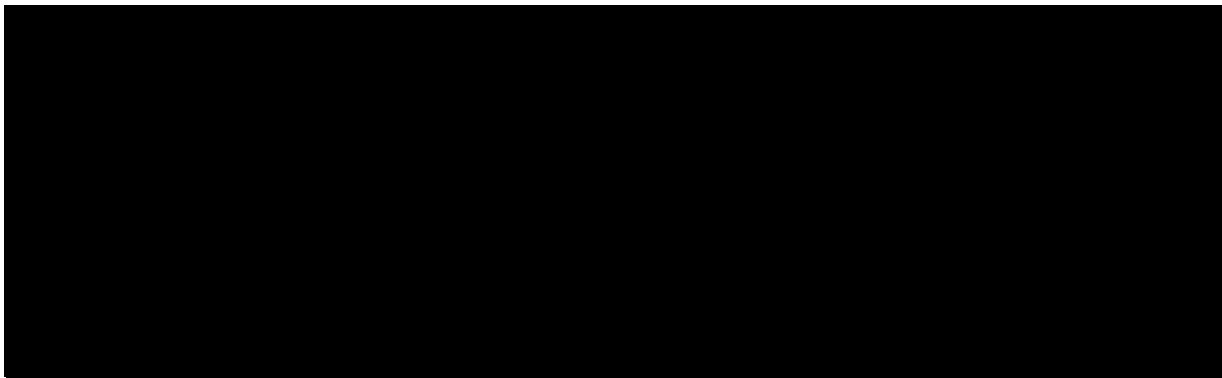


Tabela 50.
Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do OS dla PC

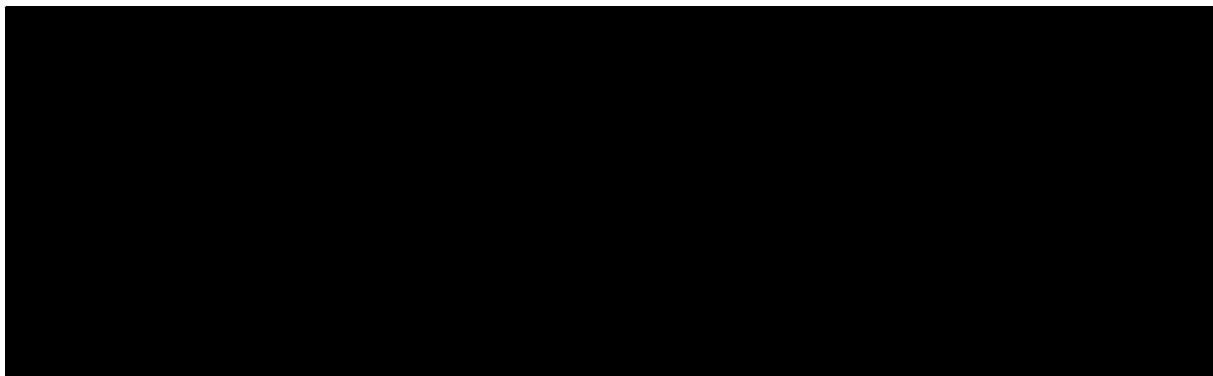


Tabela 51.
Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do PFS dla amiwantamabu

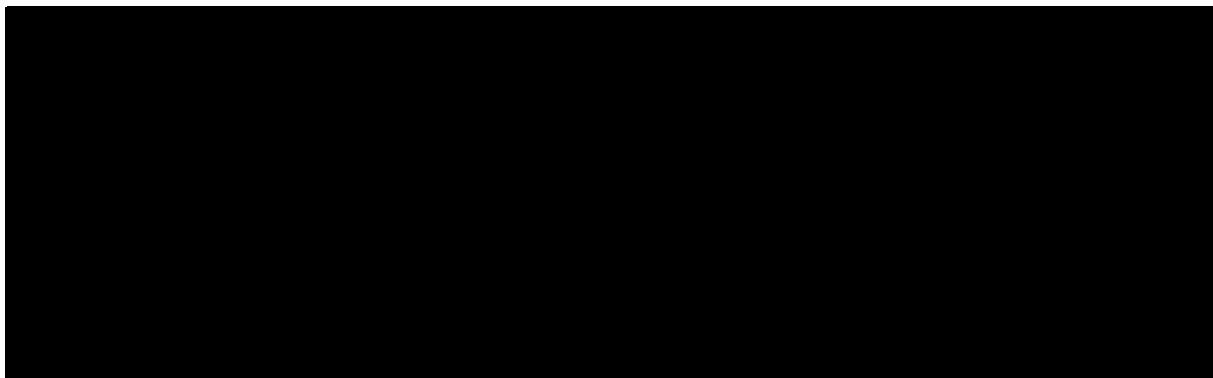
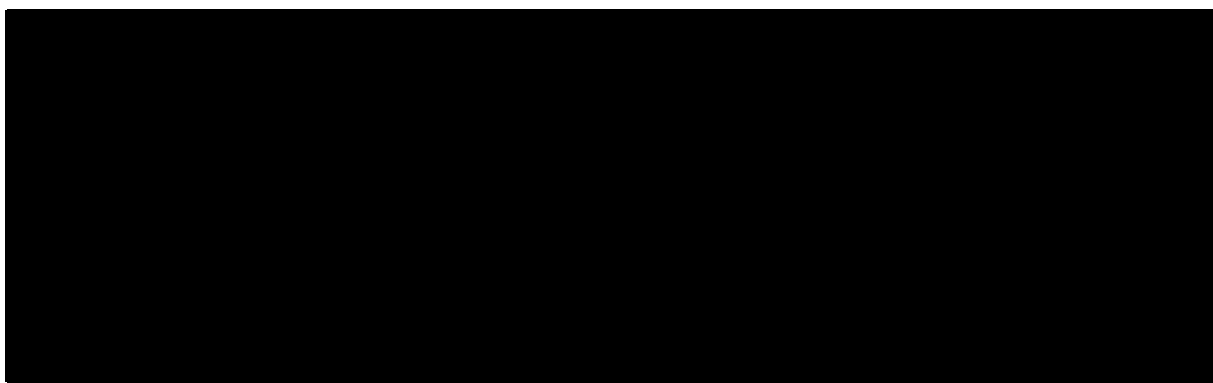


Tabela 52.
Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do PFS dla PC



18. Spis tabel





Tabela 1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w modelu.....	20
Tabela 2. Udział poszczególnych klas leków w PC w zależności od kohorty komparatora ...	22
Tabela 3. Udział poszczególnych substancji w ramach klas leków włączonych do komparatora zbiorczego PC	23
Tabela 4. Charakterystyka populacji wyjściowej	27
Tabela 5. Udziały pacjentów otrzymujących aktywną kolejną linię leczenia oraz BSC	37
Tabela 6. Udziały w kolejnych liniach leczenia w podziale na grupy	38
Tabela 7. Średni czas kolejnej linii leczenia założony w modelu	38
Tabela 8. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	39
Tabela 9. Utraty użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożądanymi	40
Tabela 10. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	46
	
	
	
	
Tabela 13. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	50
Tabela 14. Koszty leków na cykl uwzględnione w modelu	52
Tabela 15. Udział substancji w ramieniu komparatora	53
Tabela 16. Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach podania leków	55
Tabela 17. Koszt podania leków w cyklu przyjętego modelu w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej	55

Tabela 18. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu.....	56
Tabela 19. Świadczenia wykonywane w ramach diagnostyki i oceny skuteczności leczenia wraz z wyceną	57
Tabela 20. Częstość występowania świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki i oceny skuteczności leczenia na jeden cykl	58
Tabela 21. Koszt świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki i oceny skuteczności leczenia na jeden cykl	59
Tabela 22. Koszt monitorowania (PLN).....	59
Tabela 23. Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu	60
Tabela 24. Rozkład kolejnej linii leczenia	61
Tabela 25. Średni czas trwania kolejnej linii leczenia.....	61
Tabela 26. Koszy BSC	62
Tabela 27. Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego	63
Tabela 28. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu na cykl.....	64
Tabela 29. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	66
Tabela 30. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	70
Tabela 31. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	72
Tabela 32. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	73
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	74

[Redacted content]

Tabela 40. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości87

Tabela 41. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....89

Tabela 42. Wyniki walidacji wewnętrznej.....95

Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... 104

Tabela 44. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie *Jiang 2019* 107

Tabela 45. Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji *Bertranou 2017*.107







Tabela 46. Stany zdrowia, linie leczenia oraz użyteczności przedstawione w publikacji *Chouiad 2013*..... 108

Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych..... 110

Tabela 48. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*..... 111

Tabela 49. Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do OS dla amiwantamabu	115
Tabela 50. Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do OS dla PC.....	116
Tabela 51. Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do PFS dla amiwantamabu	116
Tabela 52. Parametry oszacowane dla rozkładów dopasowanych do PFS dla PC.....	116

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	24
Rysunek 2	26
Rysunek 3	28
Rysunek 4	29
Rysunek 5	30
Rysunek 6	31
Rysunek 7	32
Rysunek 8	33
Rysunek 9	35
Rysunek 10	36
	
	
	
	
	
	
Rysunek 15. Zestawienie PFS dla AMW oszacowanego na podstawie danych Kaplana- Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem parametrycznym	96
Rysunek 16. Zestawienie PFS dla PC oszacowanego na podstawie danych Kaplana- Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem parametrycznym	97

Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....105

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[Redacted] <i>Rybrevant[®] (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza kliniczna, MAHTA 2022</i>
Analiza problemu decyzyjnego	[Redacted] <i>Rybrevant[®] (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2022</i>
Bertranou 2017	Bertranou E., Bodnar C., Dansk V. i in., Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer, <i>JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS</i> , 2018 VOL. 21, NO. 2, 113–121
Chpl Docetaxel accord [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel accord [®]
Chpl Docetaxel [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel [®]
Chpl Gemcitabinum Accord [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord [®]
Chpl Imfinzi [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi [®]
Chpl Keytruda [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda [®]
Chpl Opdivo [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo [®]
Chpl Paclitaxel Kab [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kab [®]
Chpl Pemetrexed Accord [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetrexed Accord [®]
Chpl Rybrevant [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybrevant [®]
Chpl Tecentriq [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq [®]
Chpl Vinorelbine Zentiva [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinorelbine Zentiva [®]
Chouaid 2013	Chouaid C., Agulnik J., Goker E. i in., Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting, <i>J Thorac Oncol</i> . 2013 Aug;8(8):997-1003.
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego [Redacted]
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN za okres styczeń – grudzień 2021 (23-02 2022 r.) NFZ, Komunikaty DGL – Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 do grudnia 2021 r. (28-02 2022 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Informator o umowach NFZ 2021	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Jiang 2019	Jiang S., Walton R., Hueniken K. i in., Real-world health utility scores and toxicities to tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutated advanced non-small cell lung cancer, <i>Cancer Med</i> . 2019 Dec;8(18):7542-7555.
Migliorino 2017	Migliorino MR, Santo A, Romano G, i in., Economic Burden of Patients Affected by Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): The LIFE Study. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> 2017;143:783-791.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE TA428	NICE, Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy, Technology appraisal guidance [TA428]
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
Park 2019	Park K, Bennouna J, Boyer M, i in., Sequencing of Therapy Following First-Line Afatinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Lung Cancer 2019;132:126-131.
Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), regulowany załącznikiem B.6
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie 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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sprawozdanie NFZ	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.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie programu lekowe	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna