



IGNORANTIA NOCET

Qinlock[®] (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST)

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:
Genesis Biopharma Poland sp. z o.o.

Warszawa, 06.02.2025 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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 06.02.2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.76.2024.10.DD z dnia 03.01.2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 29.05.2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ 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.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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 Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Genesis Biopharma Poland sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Technika analityczna.....	18
5. Modelowanie.....	19
5.1. Struktura modelu.....	19
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami	22
5.3. Jakość życia w modelu.....	33
5.4. Horyzont czasowy w modelu	35
5.5. Dyskontowanie.....	37
6. Analiza kosztów.....	38
6.1. Koszt leków.....	39
6.1.1. Dawkowanie leków.....	39
6.1.2. Ceny leków	39
6.1.3. Koszty zależne od stanu zdrowia	43
6.1.4. Koszt leczenia paliatywnego	49
6.1.5. Koszt opieki terminalnej	50
6.1.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	51

6.1.7. Zestawienie kosztów leków	51
7. Założenia i dane wejściowe	53
8. Wyniki analizy	57
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	57
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	59
9.1. Wyniki analizy wrażliwości	60
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	69
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	69
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	70
11. Walidacja modelu	73
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	73
11.2. Walidacja konwergencji.....	74
11.3. Walidacja zewnętrzna	76
12. Ograniczenia i założenia	77
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	79
14. Dyskusja	82
15. Załączniki	83
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	83
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	83
15.1.2. Strategia wyszukiwania	83
15.1.3. Selekcja badań.....	84

15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	86
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	86
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	87
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	87
15.2.2. Strategia wyszukiwania	88
15.2.3. Selekcja badań.....	89
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	91
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	91
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	92
16. Spis tabel	95
17. Spis rysunków	98
18. Bibliografia.....	100

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – Raport EMA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-5D-3L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions-3 Levels</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach i 3 poziomach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analog Scale</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia za pomocą wizualnej skali analogowej
GIST	ang. <i>GastroIntestinal Stromal Tumors</i> – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IQR	ang. <i>interquartile range</i> - przedział międzykwartyłowy
KIT	geny receptora kinazy tyrozynowej
KM	Kaplana-Meiera
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego

Skrót	Rozwinięcie
PDGFRA	ang. <i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i> – receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROG	progresja choroby
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RDI	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> – względna intensywność dawki
RIP	ripetyrib
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitory kinazy tyrozynowej
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Qinlock® (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ chorzy z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem od 18 r.ż.

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy najlepszego leczenia wspomagającego nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 1 miesiąc, a mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 7 miesięcy. Stosowanie ripretynibu ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Pomimo postępów w rozwoju terapii celowanych, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej, istnieje niezaspokojona potrzeba w skutecznym leczeniu GIST u chorych opornych na standardowe terapie. W Polsce nie są dostępne refundowane opcje terapeutyczne we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej stosuje się obecnie głównie najlepsze leczenie wspomagające. Potwierdzają to dane z *Badania ankietowego* przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, mającego na celu określenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

Finansowanie produktu leczniczego Qinlock® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą, oferując nowe możliwości leczenia dla chorych w zaawansowanym stadium

choroby. Ripretynib jest jedynym inhibitorem kinazy kontrolującej zmianę, który szeroko hamuje kinazy typu dzikiego i zmutowane kinazy KIT i PDGFR, w tym wiele mutacji pierwotnych i wtórnych oraz zapewnia skuteczne leczenie chorych, u których mogła rozwinąć się oporność na TKI, w tym imatinib.

Ripretynib jest skuteczny w leczeniu chorych z zaawansowanym GIST którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej TKI, wydłużając przeżycie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i utrzymanej jakości życia.

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.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ripretynib porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające.

Do oceny opłacalności stosowania ripretynibu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następującego badania klinicznego: INVICTUS, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model przeżycia podzielonego dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu przeżycia podzielonego 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 zależne od stanu zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia paliatywnego oraz koszty opieki terminalnej. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia

proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariantcie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	RIP	BSC	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY	1,97	0,25	1,72
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego	861 481,92	34 345,16	827 136,76
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej	863 131,83	34 560,24	828 571,59
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego	480 782,82		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej	481 616,83		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Qinlock® w perspektywie płatnika publicznego	31 271,25		
Progowa cena zbytu netto leku nazwa Qinlock® w perspektywie wspólnej	31 128,45		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki mają następujące scenariusze:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Ripretynib jest pierwszą terapią dedykowaną dorosłym chorym z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie ripretynibu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania Qinlock®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego aktywnego leczenia, finansowanie ripretynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS), zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Finansowanie ripretynibu u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*].

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Qinlock® będzie udostępnienie dorosłym chorym, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST).

Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego określono, że aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowaną postacią GIST, którzy byli

wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem (4+ linia leczenia), stanowi głównie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Obecnie brak jest refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu tych chorych, zatem terapia ripretynibem będzie stanowić jedyną formę leczenia wpływającego na przeżycie i jakość życia chorych we wnioskowanej populacji.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ripretynibu (Qinlock®) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ dorośli chorzy z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ ripretynib (RIP).
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą <ul style="list-style-type: none"> ○ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [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 bezpośredniego dla ripretynibu względem najlepszego leczenia wspomagającego stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto 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 przeżycia podzielonego 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 minimalnych 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. 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*.

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

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 72 547 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **217 641 PLN**.

5. Modelowanie

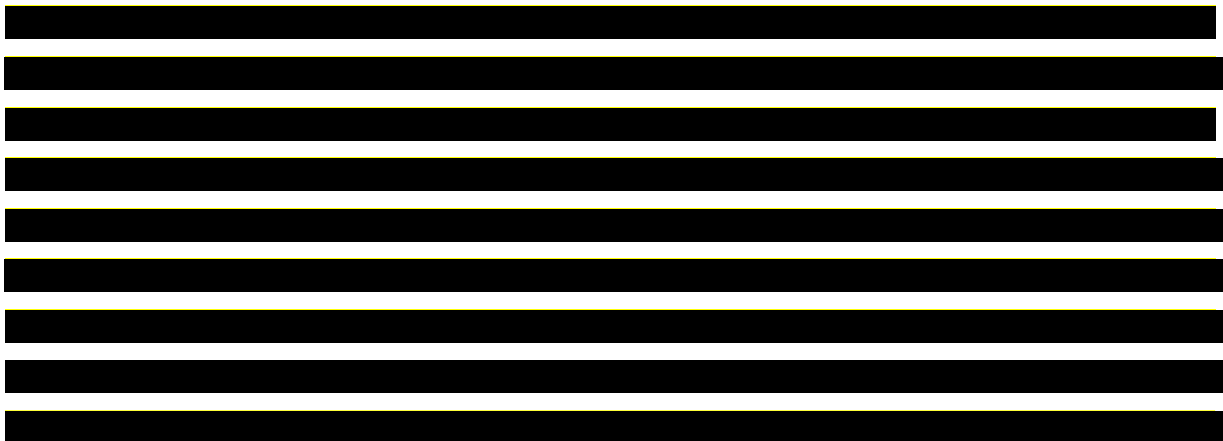
W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model przeżycia podzielonego otrzymany od Wnioskodawcy. Przyjęcie takiej struktury modelu jest podyktowane najczęstszym wyborem takiego modelowania w przypadku zaawansowanych lub przerzutowych chorób onkologicznych, dla których badania klinicznie opierają się na punktach końcowych związanych z przeżyciem bez progresji oraz przeżyciem całkowitym chorych (Goeree 2016, Woods 2017). Struktura modelu oparta na zmiennym (zależnym od czasu) prawdopodobieństwie zdarzeń pozwala na wiarygodne odzwierciedlenie danych z badań klinicznych (przedstawianych często w postaci krzywych Kaplana-Meiera).

5.1. 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, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 40-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z początkowym wiekiem chorego.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu przeżycia podzielonego wskazano w rozdziale 5.1. 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 appraisals*] skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny

Multiple rows of redacted content represented by black bars.

■	■	■
■	■	■
■		
■	■	■
■	■	

Dodatkowo, w analizie uwzględniono obniżkę jakości życia chorych doświadczających działań niepożądanych. W tabeli poniżej zestawiono wartość obniżki wraz ze źródłem danych

Tabela 5.
Wartości obniżki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi

Działanie niepożądane	Wartość obniżki	Źródło
Anemia	0,085	Harrow 2011, Hoyle 2013

Działanie niepożądane	Wartość obniżki	Źródło
Ból brzucha	0,069	Doyle 2008
Nadciśnienie	0,069	Doyle 2008

Przyjęto, że obniżka użyteczności w przypadku bólu brzucha jest równa bólowi w klatce piersiowej. Obniżka użyteczności w przypadku anemii pochodzi z badania *Harrow 2011*, przeskalowana do kwestionariusza EQ-5D, jak podano w *Hoyle 2013*.

5.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *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 czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, 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 40-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z początkowym wiekiem chorego.

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się 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 (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). 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.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera.

Podsumowując, 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 należyście 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 należyście interpretowane.

5.5. 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.

6. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty zależne od stanu zdrowia;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia paliatywnego,
- ⊗ koszty opieki terminalnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Badania ankietowego* przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz opieka paliatywna i hospicyjna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie opieka paliatywna*]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* za 2024 rok.

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

RIPRETYNIB

Zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Qinlock®*, zalecana dawka ripretynibu w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, wynosi 150 mg ripretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę codziennie o tej samej porze podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Dawkowanie ripretynibu podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Dawkowanie ripretynibu uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
Ripretynib	<i>ChPL Qinlock®</i>	150 mg dziennie (trzy tabletki po 50 mg)	Doustna

6.1.2. Ceny leków

RIPRETYNIB

Obecnie lek Qinlock® 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 *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Uwzględniona w

niniejszej analizie prezentacja jest jedyną wnioskowaną, w związku z czym przyjęto, że prezentacja ta będzie podstawą limitu w grupie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

BSC

Skład jak i odsetek chorych stosujących wybraną substancję w ramach BSC opracowano na podstawie *Badania ankietowego* przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]

Tabela 10.

Ceny leków uwzględnione w ramach BSC – perspektywa wspólna (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]

6.1.2.1. Koszty podania leków

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu podania wnioskowanej technologii medycznej oraz BSC, ze względu na doustną bądź transdermalną formę podania leków. Założono również, że przepisanie leków będzie odbywać się w ramach wizyt monitorujących.

6.1.3. Koszty zależne od stanu zdrowia

6.1.3.1. Koszt rozpoczęcia leczenia

W pierwszym kroku opracowane jednorazowe koszty zakwalifikowania do leczenia. W związku z tym, że ripretynib będzie refundowany w ramach *Programu lekowego* koszt, przyjęto, że będzie naliczony koszt kwalifikacji do programu lekowego, zgodny z *Zarządzeniem Programy lekowej*. Wycena z zarządzenia została przemnożona przez wycenę 1 punktu z *Informatora o Umowach NFZ*.

Tabela 11.
Koszt rozpoczęcia leczenia uwzględniony w ramach RIP (PLN)

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena za 1 pkt (PLN)	Wycena (PLN)
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	1,70	576,08

Dla ramienia BSC, ze względu na brak takiego świadczenia, częstotliwość i zakres świadczeń udzielanych przed rozpoczęciem leczenia zaczerpnięto z publikacji *NICE TA488*.

Tabela 12.
Koszt rozpoczęcia leczenia uwzględniony w ramach BSC (PLN)

Świadczenie	Odsetek chorych	Koszt świadczenia	Koszt na 1 chorego
Tomografia komputerowa	24,0%	566,71	136,01
Rezonans magnetyczny	1,0%	1 249,25	12,49
Pełna morfologia krwi	56,0%	76,88	43,05
Próby wątrobowe	49,0%	131,04	64,21
SUMA			255,76

Poniżej przedstawiono metodykę oszacowania kosztu poszczególnych świadczeń.

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Koszt tomografii komputerowej, ze względu na brak dokładniejszego wskazania, wyliczono jako średnią wycenę z wybranych świadczeń z grupy świadczeń badań obrazowych. Poniżej przedstawiono listę analizowanych świadczeń wraz z wycenami.

Tabela 13.
Koszt tomografii komputerowej (PLN)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia wartość punktowa	Wycena za 1 pkt (PLN)	Średnia wycena (PLN)	Źródło
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego.	192,00				
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym.	320,00				
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	415,00				
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego.	233,00	383,00	1,48	566,71	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego.	274,00				
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym.	436,00				
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym.	481,00				
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	491,00				

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia wartość punktowa	Wycena za 1 pkt (PLN)	Średnia wycena (PLN)	Źródło
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	564,00				
Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.	424,00				

REZONANS MAGNETYCZNY

Koszt rezonansu magnetycznego, wyliczono analogicznie jak w przypadku tomografii komputerowej. Poniżej przedstawiono listę analizowanych świadczeń wraz z wycenami.

Tabela 14.
Koszt rezonansu magnetycznego (PLN)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia wartość punktowa	Wycena za 1 pkt (PLN)	Średnia wycena (PLN)	Źródło
Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	685,00				
Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	767,00	848,80	1,47	1 249,25	Zarządzenie lecznicze szpitalne, Informator o umowach NFZ
Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem	969,00				

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia wartość punktowa	Wycena za 1 pkt (PLN)	Średnia wycena (PLN)	Źródło
Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem	1 050,00				
Badanie metodą rezonansu magnetycznego: badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	773,00				

PEŁNA MORFOLOGIA KRWI I PRÓBY WĄTROBOWE

Do wyceny morfologii krwi przyjęto świadczenie jednorazowe W11, natomiast ze względu na konieczność wykonania kilku badań laboratoryjnych, wybrano wycenę świadczenia W12.

Tabela 15.
Koszt morfologii krwi i prób wątrobowych (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Wycena za 1 pkt (PLN)	Wycena (PLN)	Źródło
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	44,00	1,75	76,88	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ</i>
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00		131,04	

6.1.3.1. Koszt monitorowania i diagnostyki

Koszty diagnostyki w programie lekowym oraz monitorowania w stanie zdrowia zostały opracowane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych i zgodnie z wycenami świadczeń z Narodowego Funduszu Zdrowia. Z uwagi na fakt, że ripretynib będzie refundowany w ramach programu lekowego, przypisano chorym poddawany leczeniu RIP koszty diagnostyki programu lekowego. Ze względu na zbliżony zakres wykonywanych świadczeń, koszt diagnostyki przypisano z zakończonego w maju 2023 roku *Programu Lekowego B.3. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego*

Tabela 18.

Koszty związane ze stanem zdrowia po progresji choroby w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Koszty tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz prób wątrobowych zostały przedstawione we wcześniejszym podrozdziale. Poniżej zestawiono pozostałe wyceny.

KOSZTY WIZYT LEKARSKICH I HOSPITALIZACJI

Do wyceny wszystkich wizyt przyjęto świadczenie jednorazowe W12, natomiast koszt hospitalizacji oszacowano jako średnią z wycen najbardziej odpowiednich grup JGP, biorąc pod uwagę, że najczęstszym umiejscowieniem GIST jest żołądek, jelito cienkie oraz dwunastnica i jelito grube. W analizie podstawowej przyjęto średnią wycenę z grup: F16E, F16F, F26E, F26F, F36. W analizie wrażliwości przetestowano koszt najtańszej i najdroższej grupy.

Tabela 19.

Koszt wizyt lekarskich (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Wycena za 1 pkt (PLN)	Wycena (PLN)	
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	1,75	131,04	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ

Tabela 20.
Koszt hospitalizacji (PLN)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena za 1 pkt (PLN)	Wycena (PLN)	Źródło
F16E	5.51.01.0006099	Choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r.ż.	3 668,00	1,71	6 289,89	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ</i>
F16F	5.51.01.0006100	Choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r.ż.	2 873,00		4 926,62	
F26E	5.51.01.0006101	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) > 65 r.ż.	4 608,00		7 901,80	
F26F	5.51.01.0006102	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 r.ż.	3 493,00		5 989,80	
F36	5.51.01.0006036	Choroby jelita grubego	3 105,00		5 324,46	
ŚREDNIA					6086,52	

6.1.4. Koszt leczenia paliatywnego

W ramach leczenia paliatywnego, uwzględniono, że chorzy mogą zostać poddani paliatywnej resekcji chirurgicznej oraz paliatywnej radioterapii. Odsetki chorych, którzy będą poddawani tym terapiom przyjęto jako średnia wartość z odpowiedzi z *Badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.1.5. Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej również opracowano na podstawie odpowiedzi z *Badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych*. W badaniu ankietowym eksperci podali zarówno odsetek chorych, którzy będą otrzymywać dane świadczenia jak i liczbę dni bądź liczbę wykorzystanych porad. Wyceny poszczególnych świadczeń zaczerpnięto z *Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ*, a wycenę 1 punktu z *Informatora o umowach NFZ*.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

6.1.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych występujących u co najmniej 5% chorych w stopniu 3 i 4 z badania *INVICTUS*. Koszt działań niepożądanych został w modelu naliczony jednorazowo w pierwszym cyklu. Wyceny zostały zaczerpnięte z odpowiednich grup JGP.

Tabela 24.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

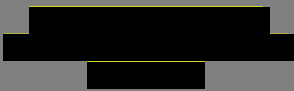









6.1.7. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz średni koszt na cykl. Wartości wskazano w perspektywie NFZ w poniższej tabeli.

7. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 26.
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					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0%	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych. W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%. Ponadto przetestowano wariant, w którym przyjęto stopę dyskonta kosztów na poziomie 5% a stopę dyskonta wyników zdrowotnych na poziomie 0%.	Wytoczne AOTMiT
		max	5%		
Liczba dni w roku	364,00	n/d		n/d	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,00	n/d		n/d	Założenie
Liczba cykli w roku	13,00	n/d		n/d	Założenie
Długość cyklu w modelu (liczba tygodni)	4,00	n/d		n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN)	217 641,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Dawkowanie	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.		Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.
					
					
Horyzont (lata)	40	alter1	10		Założenie

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	
		alter2	20	W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy (wynoszący 40 lat). Wartości alter: Krótsze horyzonty czasowe, wynoszące odpowiednio 10, 20 i 30 lat.		
		alter3	30			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]			

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 kosztowe					
VAT	8%	n/d		n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>
Koszt kwalifikacji do PL	576,08	alter	0	W analizie podstawowej przyjęto koszt zgodny z zarządzeniem NFZ Programy lekowe, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano brak takiego kosztu.	<i>Zarządzenie Leczenie szpitalne</i>
Koszt hospitalizacji wliczony w monitorowanie w stanie PD	6 086,52	min	4 926,62	W analizie podstawowej przyjęto średnią z grup: F16E, F16F, F26E, F26F, F36. W analizie wrażliwości przetestowano koszt najtańszej i najdroższej grupy.	<i>Zarządzenie Leczenie szpitalne</i>
		max	7 901,80		

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariantach z RSS i bez RSS.

Tabela 27.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Tabela 28.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS i bez RSS.

Tabela 29.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone 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 ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

9.1. Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy¹), w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 31.

[Redacted header]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			max	640 636,29	0,33	940 298,34	36 897,65	2,18	0,27	35 354,22

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie 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 35.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

██████████	██████████████████	██████████
██████████████████	████	████
██████████████████ ██████████	████	████
██████████████████ ██████████	████	████
██████████████████ ██████████	████	████
██████████████████ ██████████	████	████
██████████████████	████████	████
██████████████████	████	████
██████████████████	████	████
██████████████████ ██████████████████ ██████████	████	████
██████████████████ ██████████	████	████

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora w perspektywie płatnika publicznego z RSS przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki z

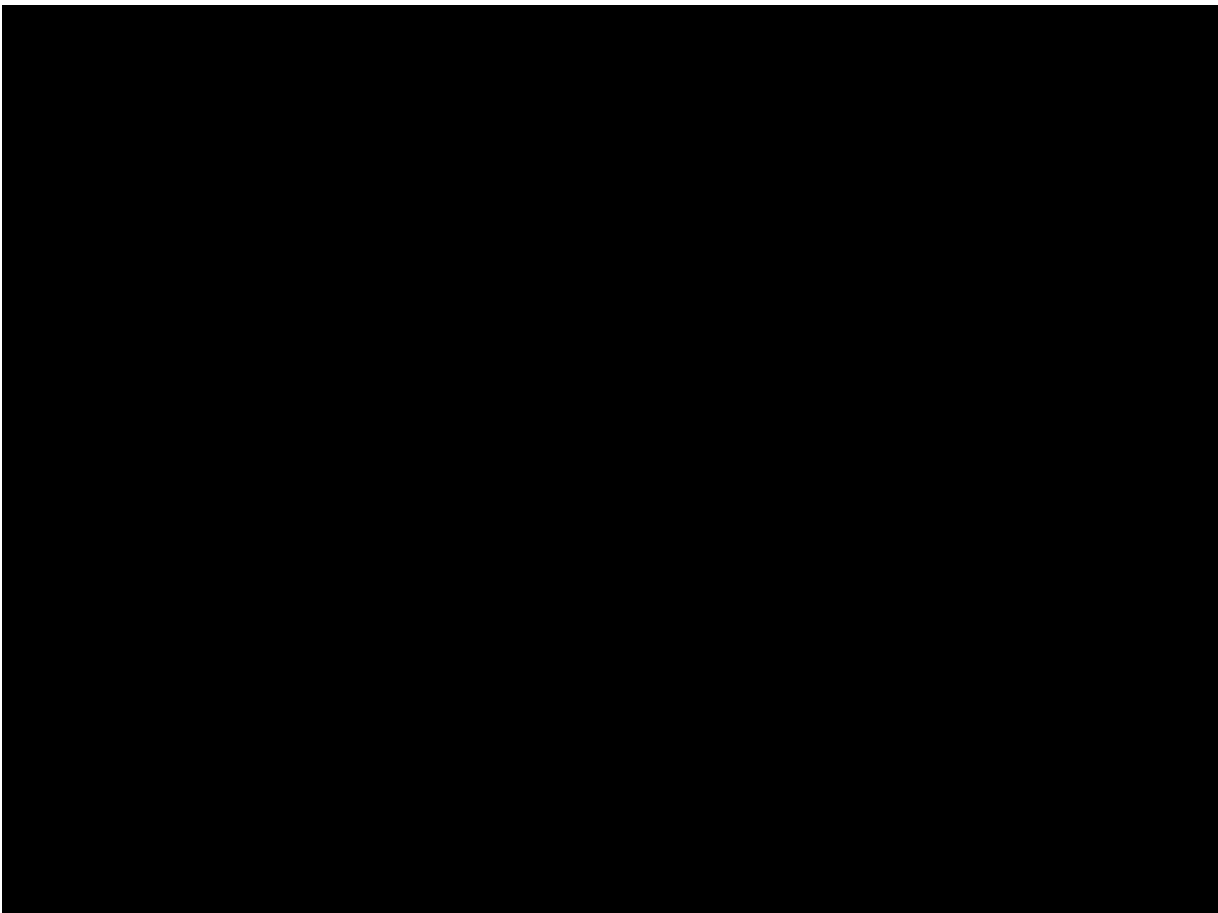
pozostałych perspektyw i wariantów można wygenerować w ramach arkuszy kalkulacyjnych dołączonych do raportu.



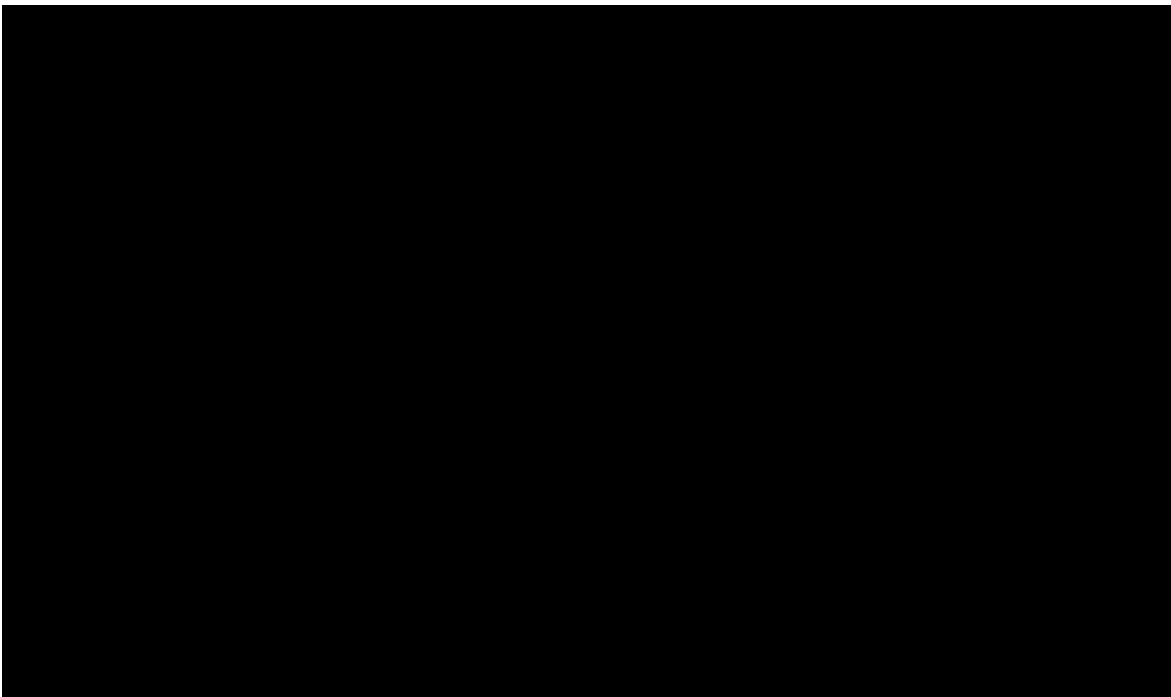
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia ripretynibem przy wyższych kosztach pozwala na osiągnięcie lepszych efektów zdrowotnych niż terapia komparatorem.

Rysunek 13.



Rysunek 14.



11. 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 9.

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

11.1. 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. Sprawdzone, 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 poniżej.

Tabela 37.
Wyniki walidacji wewnętrznej

Parametr	Testowany wariant	Zmiana wyniku				Czy wynik oczekiwany?
		Koszt całkowity w ramieniu RIP	Koszt całkowity w ramieniu BSC	QALY w ramieniu RIP	QALY w ramieniu BSC	
Horyzont czasowy (lata)	Roczny horyzont	spadek	spadek	spadek	spadek	Tak
Koszt RIP	Zerowy koszt leku	spadek	bez zmian	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt leczenia wspomagającego	Zerowy koszt leku	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Jakość życia	Wyzerowanie wartości użyteczności	bez zmian	bez zmian	spadek	spadek	Tak

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 RIP + odsetek chorych w stanie PROG nieleczonych RIP + skumulowany odsetek zgonów = 1 (dla ramienia RIP);
- ⊕ odsetek chorych w stanie PFS leczonych BSC + odsetek chorych w stanie PROG leczonych BSC + skumulowany odsetek zgonów = 1 (dla ramienia BSC).

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne [*Liao 2021*, *NICE TA881*], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Wyniki analizy z publikacji *Liao 2021*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	RIP	Placebo	Wynik inkrementalny
Koszt stanu PF (PLN ²)	939 232,00	38 020,00	901 212,00
Koszt stanu PD (PLN)	101 188,00	721 396,00	-620 208,00
Koszty ogółem (PLN)	1 040 420,00	759 416,00	281 004,00
QALY	0,81	0,52	0,29
ICUR (PLN/QALY)	976 040,00		

Przedstawiona w *Liao 2021* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy Stanów Zjednoczonych. Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *Liao 2021* dotyczą konstrukcji modelu:

² wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z dolarów przy kursie 4,00 PLN = 1 dolar.

- modelowanie krzywej OS bez korekty o crossover w badaniu;
- wybór wyższej wartości jakości życia w stanie PF;
- koszty odpowiednie dla amerykańskiego systemu.

Wyniki analizy *Liao 2021* w zakresie wnioskowania odnośnie do opłacalności są zbieżne z wynikami niniejszego opracowania, ponieważ stosowanie ripiretynibu generuje dodatkowe wydatki przy większym uzysku QALY w porównaniu z BSC. Jednakże, porównywanie konkretnych wartości liczbowych nie jest uprawnione, ponieważ w każdym kraju mogą obowiązywać inne warunki kosztowe. Dodatkowo, budowa modelu istotnie odbiega od modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.

Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym, przyjęcie cyklu w modelu równego 28 dni. Ponadto waliduje ona konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o badanie kliniczne INVICTUS (w tym punktów końcowych do modelowania).

Przedstawiona w *NICE TA881* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy brytyjskiej. Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *NICE TA881* dotyczą konstrukcji modelu:

- wybór wyższej wartości jakości życia w stanie PF;
- koszty odpowiednie dla brytyjskiego systemu.

Ze względu na utajnienie wyników w analizie *NICE TA881* nie można porównać wyników w zakresie wnioskowania z wynikami niniejszego opracowania. Dodatkowo, budowa modelu istotnie odbiega od modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.

Przedstawiony model w analizie *NICE TA881* w budowie jest porównywalny do modelu wybranego w niniejszej analizie (przykładowo w zakresie: dożywotniego horyzontu czasowego, długości cyklu, kategorii kosztowych, wyboru badania INVICTUS). Jednakże z powodu krytyki NICE w wybranych aspektach, niniejszy model został zmodyfikowany, tak aby spełnić wymogi. Szczegóły zostały opisane w rozdziałach z opisem modelowania oraz jakości życia (Rozdział 5), a także w tabeli z danymi wejściowymi (Rozdział 7).

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzące stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywności). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia oraz przeżycia wolnego od progresji wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) dla chorych na podstawie badania *INVICTUS* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów zależnych od stanu zdrowia, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów leczenia paliatywnego.

Jako iż w ramach *Analizy klinicznej* wykazano 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).

Użyteczności dla stanów rozpatrywanych w niniejszej analizie szacowano na podstawie jednostkowych danych z badania *INVICTUS* i *GRID* na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach oddzielnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Uwzględniona w niniejszej analizie prezentacja jest jedyną wnioskowaną, w związku z czym przyjęto, że prezentacja ta będzie podstawą limitu w grupie.

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 4 tygodnie, tj. 28 dni.

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

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni, co odpowiada 13 cyklom 28-dniowym. Powyższe podejście zostało zastosowane celem zwiększenia przejrzystości kalkulacji.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania *Qinlock*® względem najlepszego leczenia wspomagającego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model przeżycia podzielonego dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie *Danych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*.

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.



Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy najlepszego leczenia wspomagającego nie może zostać uznane za satysfakcjonujące.

Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 1 miesiąc, a mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 7 miesięcy. Stosowanie ripretynibu ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Pomimo postępów w rozwoju terapii celowanych, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej, istnieje niezaspokojona potrzeba w skutecznym leczeniu GIST u chorych opornych na standardowe terapie. W Polsce nie są dostępne refundowane opcje terapeutyczne we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej stosuje się obecnie głównie najlepsze leczenie wspomagające. Potwierdzają to dane z *Badania ankietowego* przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, mającego na celu określenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

Finansowanie produktu leczniczego Qinlock® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą, oferując nowe możliwości leczenia dla chorych w zaawansowanym stadium choroby. Ripretynib jest jedynym inhibitorem kinazy kontrolującej zmianę, który szeroko hamuje kinazy typu dzikiego i zmutowane kinazy KIT i PDGFR, w tym wiele mutacji pierwotnych i wtórnych oraz zapewnia skuteczne leczenie chorych, u których mogła rozwinąć się oporność na TKI, w tym imatynib.

Ripretynib jest skuteczny w leczeniu chorych z zaawansowanym GIST leczonych trzema lub więcej TKI, u których nie ma innych możliwości leczenia, wydłużając przeżycie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i utrzymanej jakości życia.

Finansowanie ripretynibu u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku *Qinlock*® będzie udostępnienie dorosłym chorym, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem, nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST). Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego określono, że aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowaną postacią GIST, którzy byli wcześniej leczeni ≥ 3 inhibitorami kinazy, w tym imatynibem (4+ linia leczenia), stanowi głównie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Obecnie brak jest refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu tych chorych, zatem terapia ripretynibem będzie stanowić jedyną formę leczenia wpływającego na przeżycie i jakość życia chorych we wnioskowanej populacji.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz najlepszego leczenia wspomagającego w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Liao 2021*, *NICE TA881*. Szczegóły dotyczące analiz w odnalezionych publikacjach zostały przedstawione w rozdziale 11.2.

Dodatkowo, poza odnalezionymi innymi analizami ekonomicznego w ramach przeglądu systematycznego, przeanalizowano opublikowaną na stronie AOTMiTu analizę ekonomiczną dla ripretynibu, tj. raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności [AOTMiT 2022]. W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne rozbieżności względem niniejszej analizy, zatem wydaje się niezasadne zestawianie wyników tych analiz. Rozbieżności dotyczyły przede wszystkim konstrukcji modelu: model nie uwzględniał korekty krzywej OS o crossover z badania *INVICTUS*, uwzględniono jedynie koszt leku Qinlock®, również sam koszt leku się różni od tego w niniejszej analizie. Podobieństwa dotyczyły z kolei źródła danych dla efektywności leczenia, tj. badania *INVICTUS*.

W niniejszej analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, 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).

15. Załączniki

15.1. 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.

15.1.1. 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 nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem;
- ⊕ **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 poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. 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 39.

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	74 154
#2	GIST	11 867
#3	#1 AND #2	25

Data ostatniego wyszukiwania: 29.05.2024 r.

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*.

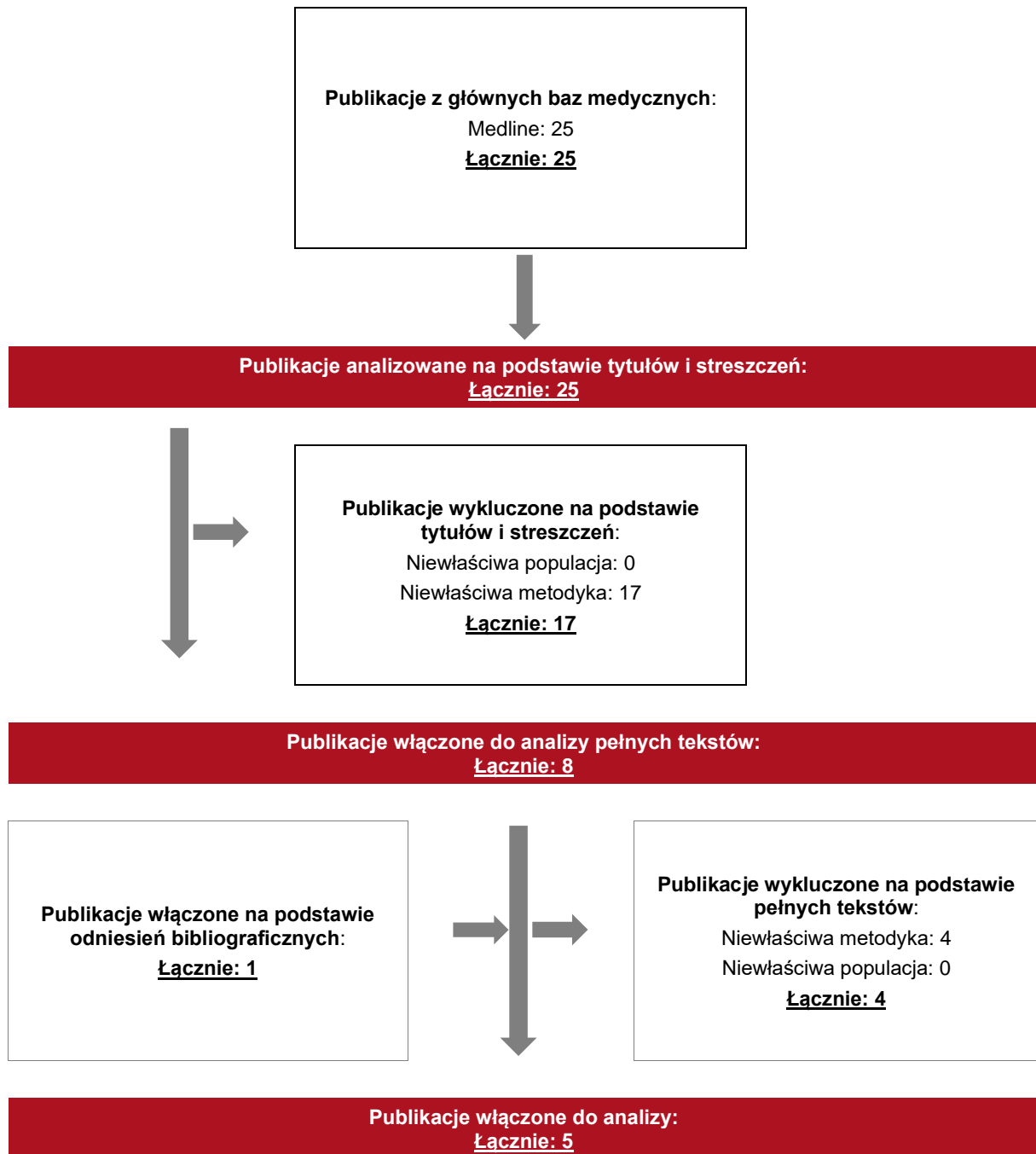
15.1.3. Selekcja badań

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 15.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej (Medline) odnaleziono łącznie 25 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych, w tym 1 na podstawie odniesień bibliograficznych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Poole 2014*, *Tamoschus 2017*, *Paz Ares 2008*, *Chabot 2005*, *Jones 2022*.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Poole 2014</i>	EQ-5D-3L	PFS	0,767	± 0,221	77
		PD	0,647	± 0,343	77
<i>Tamoschus 2017</i>	EQ-5D-3L	PFS	0,767	± 0,221	77
		PD	0,647	± 0,343	77
<i>Paz-Ares 2008</i>	EQ-5D-3L	Baseline – oba ramiona	0,785	b.d.	b.d.
		PFS - Sunitinib	0,712/0,769	b.d.	b.d.
		PFS – BSC	0,781	b.d.	b.d.
		PD	0,577	b.d.	b.d.
<i>Chabot 2005</i>	EQ-5D-3L	PFS BSC	0,781	±0,2	b.d.
		PFS Sunitinib	0,712	±0,2	b.d.
		PD	0,577	b.d.	b.d.

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
Jones 2022	EQ-5D-3L	PFS – ramię interwencji	0,75	b.d.	b.d.
		PD – ramię interwencji	0,75	b.d.	b.d.
		PFS – ramię komparatora	0,73	b.d.	b.d.
		PD – ramię komparatora	0,71	b.d.	b.d.

15.2. 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.

15.2.1. 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:** dorośli chorzy z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem;
- ⊗ **interwencja:** ripretynib;
- ⊗ **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające;
- ⊗ **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.

15.2.2. 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 41.

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*	1 815 500	126 496
#2	Qinlock OR ripretinib	131	42
#3	#1 AND #2	2	3

Data ostatniego wyszukiwania: 29.05.2024 r.

W analizie przeszukano również bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Qinlock	1
2	Ripretinib	1

Data ostatniego wyszukiwania: 29.05.2024 r.

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 zdefiniowanego komparatora.

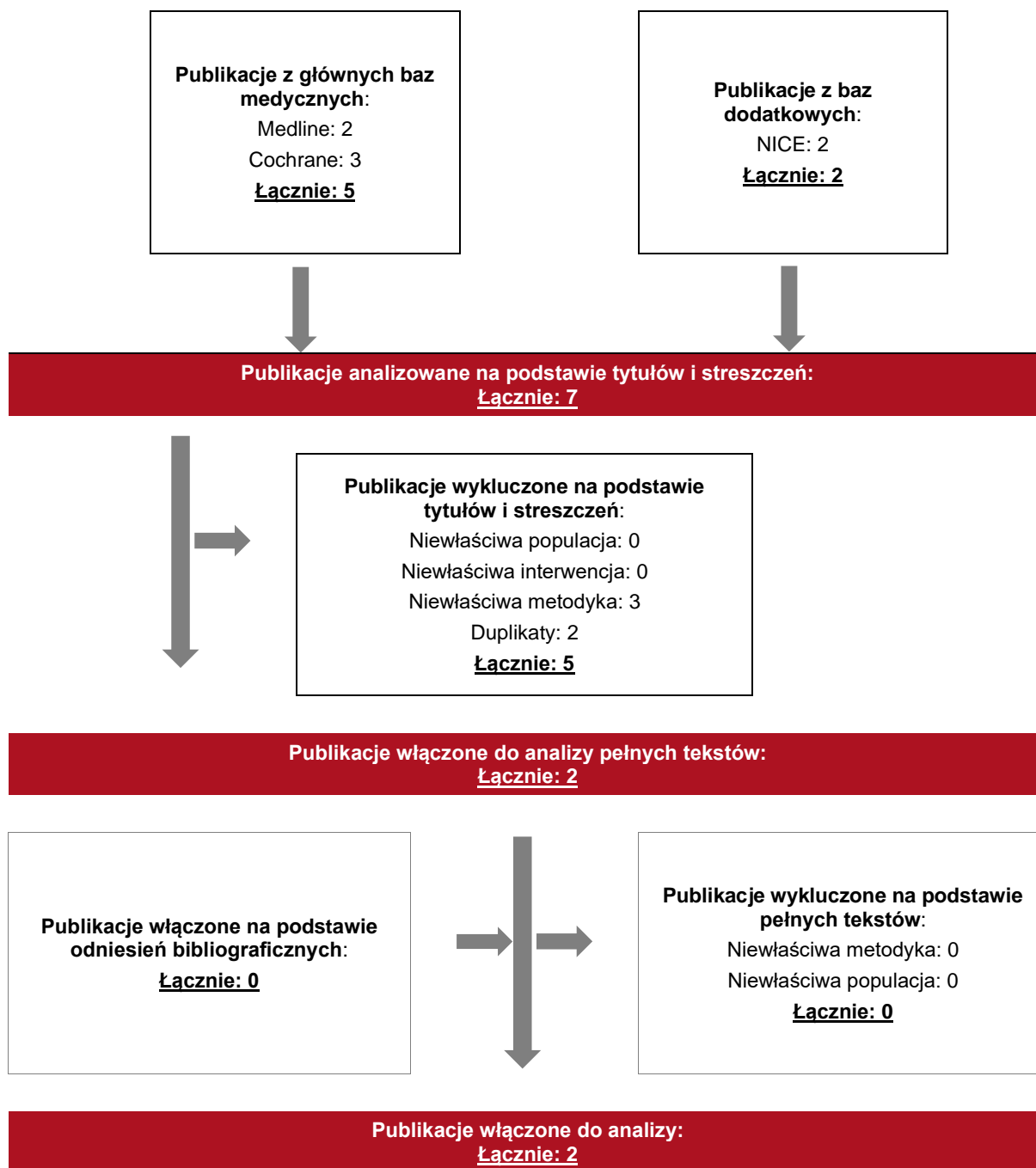
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje 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, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 16.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 7 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacje;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

Po usunięciu duplikatów, przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje: *Liao 2021*, *NICE TA881*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono dwie analizy ekonomiczne. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

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

Tabela 43.

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 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
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 8.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dotaddkowego 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 prognozy opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
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 kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów 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, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
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.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
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 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <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
17.	<p>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)</p>	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

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	20
Tabela 2. Wartości AIC i BIC dla krzywych PFS	27
Tabela 3. Wartości AIC i BIC dla krzywych OS.....	32
Tabela 4. Wartości AIC i BIC dla krzywych TTD	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 5. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	34
Tabela 6. Wartości obniżki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.....	34
Tabela 7. Dawkowanie ripretynibu uwzględnione w analizie podstawowej	39
Tabela 8. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	40
Tabela 9. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	40
Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w ramach BSC – perspektywa NFZ (PLN)	41
Tabela 11. Ceny leków uwzględnione w ramach BSC – perspektywa wspólna (PLN)	42
Tabela 12. Koszt rozpoczęcia leczenia uwzględniony w ramach RIP (PLN)	43
Tabela 13. Koszt rozpoczęcia leczenia uwzględniony w ramach BSC (PLN).....	43
Tabela 14. Koszt tomografii komputerowej (PLN).....	44
Tabela 15. Koszt rezonansu magnetycznego (PLN).....	45
Tabela 16. Koszt morfologii krwi i prób wątrobowych (PLN)	46
Tabela 17. Koszt diagnostyki w <i>Programie Lekowym</i> (PLN).....	47
Tabela 18. Koszty związane ze stanem zdrowia przed progresją choroby (PLN)	47

Tabela 19. Koszty związane ze stanem zdrowia po progresji choroby w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	48
Tabela 20. Koszt wizyt lekarskich (PLN).....	48
Tabela 21. Koszt hospitalizacji (PLN)	49
Tabela 22. Koszt paliatywnej resekcji chirurgicznej (PLN)	50
Tabela 23. Koszt radioterapii (PLN).....	50
Tabela 24. Koszt opieki terminalnej (PLN).....	50
Tabela 25. Koszt działań niepożądanych (PLN)	51
Tabela 26. Koszty uwzględnione w analizie podstawowej w przeliczeniu na cykl modelu/koszt jednorazowy w perspektywie NFZ (PLN)	52
Tabela 27. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	54
Tabela 28. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego	57
Tabela 29. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	57
Tabela 30. Wyniki analizy CUA– wariant z perspektywy płatnika publicznego.....	58
Tabela 31. Wyniki analizy CUA– wariant z perspektywy wspólnej	58
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania RIP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	60
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania RIP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	62

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania RIP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	64
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania RIP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	66
Tabela 36. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	69
Tabela 37. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	70
Tabela 38. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	73
Tabela 39. Wyniki analizy z publikacji <i>Liao 2021</i>	74
Tabela 40. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	84
Tabela 41. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	86
Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	88
Tabela 43. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	88
Tabela 44. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	92

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu podzielonego przeżycia	20
Rysunek 2. Krzywa PFS KM dla ripretynibu	23
Rysunek 3. Krzywa PFS KM dla BSC.....	24
Rysunek 4. Wykres log-skumulowanych hazardów dla PFS.....	25
Rysunek 5. Wykres dla testu reszt Schoenfelda dla PFS	26
Rysunek 6. Dopasowanie krzywych parametrycznych PFS.....	27
Rysunek 7. Krzywa OS KM dla ripretynibu	28
Rysunek 8. Krzywa OS KM dla BSC	29
Rysunek 9. Krzywa OS KM dla BSC po dostosowaniu	30
Rysunek 10. Wykres log-skumulowanych hazardów dla OS.....	31
Rysunek 11. Wykres dla testu reszt Schoenfelda dla OS	31
Rysunek 12. Dopasowanie krzywych parametrycznych OS	32
Rysunek 13. Krzywe OS, PFS i TTD KM z badania INVICTUS dla ripretynibu	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Rysunek 14. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ wariant z RSS.....	71
Rysunek 15. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – perspektywa NFZ wariant z RSS.....	72
Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	85

Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą90

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Qinlock® (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kliniczna, MAHTA 2024
Analiza problemu decyzyjnego	Qinlock® (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Qinlock® (ripretynib) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2025
AOTMiT 2022	Qinlock (ripretynib) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022; AOTMiT 2022 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Qinlock_18_2022_BIP.pdf
Badanie ankietowe	Badanie ankietowe, Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego, 2024 r.
ChPL Qinlock®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Qinlock®
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2023 r.
Dane NFZ	NFZ, Komunikat o refundacji aptecznej za I.2024-II.2024
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> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. <i>Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer</i> . Lung Cancer. 2008 Dec;62(3):374-80
EMA EPAR 2021	EMA, Assessment report Qinlock, 16 September 2021, 1-134
Goeree 2016	Goeree R., Villeneuve J., Goeree J., i in., <i>Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes</i> . J Med Econ. 2016;19(6):630-644
GRID (Poole 2014)	Poole C.D., Connolly M.P., Chang J. i in., <i>Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo</i> , Gastric Cancer, 2014; 18(3):627-34
Harrow 2011	Harrow BS, Eaton CB, Roberts MB, I in., <i>Health utilities associated with hemoglobin levels and blood loss in postmenopausal women: the Women's Health Initiative</i> . Value Health. 2011 Jun;14(4):555-63
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 03.02.2025)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
INVICTUS (Bauer 2021)	Bauer S., Heinrich M., George S. i in., <i>Clinical benefit with ripretinib as ≥4th line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): Update from the phase III INVICTUS study</i> , <i>Oncology Research and Treatment</i> (2021) 44:SUPPL 2 (11)
INVICTUS (Bauer 2021a)	Bauer S., Heinrich M., George S. i in., <i>Clinical Activity of Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor Harboring Heterogeneous KIT/PDGFR Mutations in the Phase III INVICTUS Study</i> , <i>Clin Cancer Res.</i> 2021 Dec 1;27(23):6333-6342
INVICTUS (Becker 2022)	Becker C., Harrow B., Heinrich M.C. i in., <i>POSB342 Time Until Definitive Deterioration (TUDD) in Patient Reported Outcomes (PROs) in a Phase 3 Trial for Ripretinib in 4L Patients with Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST)</i> , <i>Value in Health</i> (2022) 25:1 Supplement (S227)
INVICTUS (Blay 2020)	Blay J.Y., Serrano C., Heinrich M.C. i in., <i>Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial</i> , <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21: 923–34
INVICTUS (Heinrich 2020)	Heinrich M.C., George S., Zalberg J.R. i in., <i>Quality of life (QoL) and self-reported function with ripretinib in ≥4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Analyses from INVICTUS</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2020) 38:15
INVICTUS (Jones 2022)	Jones R.L., Blay J.Y., Chi P. i in., <i>Health State Utility Values and Quality of Life in Patients Receiving Ripretinib in the Phase 3 Invictus Trial and a Real-World Evidence Study in China</i> , <i>Value in Health</i> (2022) 25:12 Supplement (S14-S15)
INVICTUS (Schöfski 2022)	Schöfski P., George S., Heinrich M.C. i in., <i>Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 INVICTUS trial</i> , <i>BMC Cancer</i> 0 30
INVICTUS (von Mehren 2021)	von Mehren M., Heinrich M.C., George S. i in., <i>1540P Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: Long-term update from the phase III INVICTUS study</i> , <i>Annals of Oncology</i> (2021) 32 Supplement 5 (S1120-S1121)
Liao 2021	Liao W., Xu H., Hutton D. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Fourth- or Further-Line Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors</i> , <i>Frontiers in oncology</i> , 2021
NICE TA881	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Ripretinib for treating advanced gastrointestinal stromal tumour after 3 or more treatments</i> , TA881, 2023
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Tamoschus 2017	Tamoschus D., Draexler K., Chang J. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) in Germany</i> , Clinical drug investigation, 2017; 37(6):525-533
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
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
Woods 2017	Woods B., Sideris E., Palmer S., i in., <i>NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review</i> . The National Institute for Health and Care Excellence, 2017
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 120/2024/DSOZ, 37/2024/DSOZ oraz 6/2025/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 69/2023/DGL, 49/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe