IGNORANTIA NOCET

Pemazyre® (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 27.08.2025 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 została zaktualizowana 27 sierpnia 2025 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie DAS.423.1.3.2025. Pierwotnie analiza została zakończona 10 marca 2025 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[redacted]	• 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]	• 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 Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. *Akaike Information Criterion* – kryterium informacyjne Akaike
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIC	ang. *Bayesian Information Criterion* – Bayesowskie kryterium informacyjne
CCA	ang. *cost-consequences analysis* – analiza kosztów-konsekwencji
CCAR	ang. *cholangiocarcinoma* – rak dróg żółciowych
CEA	ang. *cost-effectiveness analysis* – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. *cost-effectiveness acceptability curve* – krzywa opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. *cost-utility analysis* – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. *defined daily dose* – dobowa dawka leku
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. *EuroQol Visual analogue scale* – wizualna skala analogowa do oceny jakości życia
ERG	ang. *Evidence Review Group* – Grupa ds. Weryfikacji Dowodów oceniająca wnioski składane do NICE
ESMO	ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FGFR2	ang. *fibroblast growth factor receptor* – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2
FISH	ang. *fluorescence in situ hybridization* – test hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*
FOLFOX	fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna
fT4	ang. free thyroxine – wolna tyroksyna
HCG	ang. *human chorionic gonadotropin* – ludzka gonadotropina kosmówkowa
HR	ang. hazard ratio – iloraz hazardu
HTA	ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych
ICD	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LY	ang. *life years* – lata życia

Skrót	Rozwinięcie
MAIC	ang. *matching-adjusted indirect comparison* – porównanie pośrednie z korektą dopasowania
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. *next-generation sequencing* – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. *network meta-analysis* – metaanaliza sieciowa
OR	ang. *odds ratio* – iloraz szans
OS	ang. *overall survival* – całkowite przeżycie
p.c.	powierzchnia ciała
PD off T	ang. *progressed disease off treatment* – stan modelu, w którym chory zakończył terapię i jest po progresji choroby
PD on T	ang. *progressed disease on treatment* – stan modelu, w którym chory kontynuuje terapię będąc już po progresji choroby
PEM	pemigatynib
PF off T	ang. *progression-free off treatment* – stan modelu, w którym chory zakończył terapię, ale wciąż jest przed progresją choroby
PF on T	ang. *progression-free on treatment* – stan modelu, w którym chory kontynuuje terapię będąc jednocześnie przed progresją choroby
PFS	ang. *progression-free survival* – czas przeżycia wolny od progresji
PICO	ang. *population, intervention, comparison, outcome* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość
RDI	ang. relative dose intensity – względna intensywność dawki
RECIST	ang. *Response Criteria in Solid Tumors* – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RTG	badanie rentgenowskie
SE	ang. *standard error* – błąd standardowy
SOR	szpitalny oddział ratunkowy
ToT	ang. *time on treatment* – czas trwania leczenia
TSH	ang. *thyroid-stimulating hormone* – hormon tyreotropowy
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Pemazyre® (pemigatynib) w leczeniu raka dróg żółciowych.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniownych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie z wykorzystaniem chemioterapii nie może zostać uznane za satysfakcjonujące, ponieważ wykazuje ono krótkotrwałą skuteczność. Zgodnie z wynikami badania ABC-06 włączonego do *Analizy klinicznej* mediana czasu wolnego od progresji w przypadku schematu FOLFOX wynosi niecałe 4 miesiące, a mediana przeżycia całkowitego przekracza niewiele ponad pół roku. Odpowiedzią na potrzeby tej populacji jest terapia produktem leczniczym Pemazyre®. Stosowanie pemigatynibu powoduje wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji do ponad 7 miesięcy, natomiast czasu przeżycia całkowitego do niemal 1,5 roku, czego dowodzą wyniki badania FIGHT-202.

Należy zauważyć, że w chwili obecnej w leczeniu I linii leczenia raka dróg żółciowych dostępna jest tylko jedna technologia w Programie lekowym B.5 (durwalumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą gemcytabinę i cisplatynę), po której niepowodzeniu chory nie może być już leczony w programie lekowym. Chemioterapie stosowane w drugiej lub kolejnej linii leczenia często mają ograniczoną skuteczność i zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecane są u wszystkich chorych, niezależnie od stwierdzonego statusu mutacji. Natomiast pemigatynib jest doustną terapią celowaną u chorych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, stąd finansowanie leku Pemazyre® jest tak istotne w tak zdefiniowanej populacji. W przypadku jednostek chorobowych o niewielkiej liczbie alternatywnych metod leczenia

kluczowe jest jak najszybsze udostępnianie nowych i skutecznych technologii (takich jak pemigatynib), które pozwolą osiągnąć pożądany stan zdrowia.

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 pemigatynib porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. schematem chemioterapii FOLFOX obejmującym: oksaliplatynę, fluorouracyl oraz leukoworynę.

Do oceny opłacalności stosowania pemigatynibu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życie skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na rezultatach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego FIGHT-202 dla wnioskowanej interwencji [redacted]

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań,* ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model Markowa. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory 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 pemigatynibu;
- koszty chemioterapii;
- koszty podania leku;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty opieki terminalnej.

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. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna

Kategoria	Pemigatynib	FOLFOX
Całkowity koszt różniący (PLN)	[redacted]	
Całkowita wartość wyniku zdrowotnego QALY		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych (PLN/QALY)	429 699,83	
Progowa cena zbytu netto za opakowanie leku Pemazyre® (PLN)	[redacted]	

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

[redacted]

[redacted]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że wnioskowana technologia nie jest opłacalna kosztowo względem komparatora. Koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu pemigatynibu zamiast schematu FOLFOX są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 217 641 PLN).

[redacted]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, finansowanie pemigatynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie pemigatynibu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowej opcji terapeutycznej w leczeniu raka dróg żółciowych, która wpływa na wydłużenie przeżycia oraz znaczną poprawę zależnej od zdrowia jakości życia, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*]. W związku z rozszerzeniem spektrum terapeutycznego lekarze, którzy mogli dotychczas stosować jedynie chemioterapię, będą mogli również wykorzystać leczenie z zastosowaniem pemigatynibu.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce pemigatynibu (Pemazyre®) w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych.

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

POPULACJA	⊕ dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.
INTERWENCJA	⊕ pemigatynib (PEM).
KOMPARATOR/Y	⊕ schemat chemioterapeutyczny FOLFOX;
WYNIKI	⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN); ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą: ⊕ lata życia; ⊕ 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 komparatora 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, [redacted]. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, [redacted] badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa 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).

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

4. Technika analityczna

Z uwagi na [redacted] możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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

Dodatkowo z uwagi na fakt, [redacted], zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LY).

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

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań,* ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora, a także skalkulowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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 Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

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 45-letnim horyzoncie czasowym, co biorąc pod uwagę wiek wejścia do modelu (ok. 55 lat), należy w praktyce uznać za horyzont dożywotni. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto taką długość horyzontu czasowego, która pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami w uwzględnianej populacji docelowej.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego FIGHT-202, w ramach którego ocenie poddano skuteczność pemigatynibu w leczeniu raka dróg żółciowych. Średni wiek w badaniu w kohorcie chorych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 wynosił ok. 55,3 lat [*NICE Pemigatynib*]. W modelu uwzględniono także odsetki chorych ze względu na płeć w celu oszacowania jakości życia oraz średnią powierzchnię ciała celem wyznaczenia dawek leków składających się na schemat FOLFOX. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

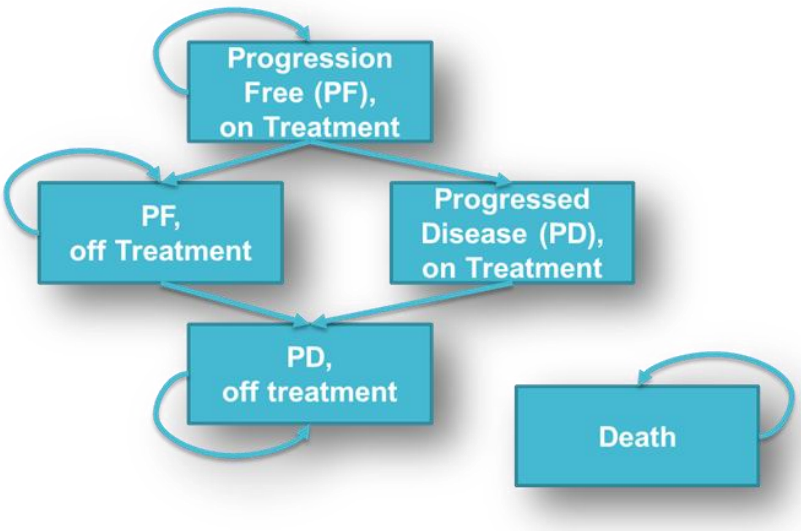
Parametr	Wartość	Źródło
Wiek wejścia do modelu (lata)	55,3	*NICE Pemigatynib*
Powierzchnia ciała chorego (m^2)	1,88	*NICE Pemigatynib*
Odsetek mężczyzn	39,3%	*NICE Pemigatynib*

Struktura modelu obejmuje 5 stanów:

1. „PF on T" (ang. *progression-free on treatment*), tj. stan, w którym chory kontynuuje terapię będąc jednocześnie przed progresją choroby;
2. „PF off T" (ang. *progression-free off treatment*), tj. stan, w którym chory zakończył terapię, ale wciąż jest przed progresją choroby;
3. „PD on T" (ang. *progressed disease on treatment*), tj. stan, w którym chory kontynuuje terapię będąc już po progresji choroby (stan teoretyczny, w którym biorąc pod uwagę założenie, iż krzywa ToT nie może wykraczać poza krzywą PFS, nie znajdzie się żaden chory);
4. „PD off T" (ang. *progressed disease off treatment*), tj. stan, w którym chory zakończył terapię i jest po progresji choroby;
5. ZGON (ang. *death*).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami zaprezentowano na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie podstawowej



Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 1-tygodniowych. Biorąc pod uwagę dożywotni horyzont czasowy, długość cyklu jest na tyle krótka, że w niniejszej analizie odstąpiono z zastosowania korekty połowy cyklu dla oszacowań kosztów i jakości życia.

Chory wchodzi do modelu i rozpoczyna terapię z wykorzystaniem wnioskowanej technologii (PEM) lub komparatora (FOLFOX) w stanie „PF on T". W każdym kolejnym cyklu może przejść do dowolnego stanu w modelu (z wyłączeniem trafienia do stanu „PD on T", który jak opisano wyżej i tak jest stanem teoretycznym, do którego nie trafi żaden chory). W praktyce chory leczony PEM może przejść ze stanu „PF on T" do stanu „PF off T" (chorzy wypadający z krzywej ToT, ale wciąż będący na krzywej PFS – założenia dotyczące krzywych opisano w rozdziale 5.2.) lub w przypadku progresji choroby do stanu „PD off T" (chorzy wypadający jednocześnie z krzywych ToT i PFS, ale wciąż będący na krzywej OS). Chory leczony schematem FOLFOX może realnie przejść ze stanu „PF on T" do stanu „PF off T" po 24 tygodniach skutecznego leczenia (maksymalny czas trwania chemioterapii zgodnie z założeniami z rozdziału 6.1.1.1.) lub w przypadku progresji choroby do stanu „PD off T" (chorzy wypadający z krzywej PFS będącej w tym przypadku jednocześnie krzywą ToT, ale wciąż będący na krzywej OS). Ze stanu „PF off T" do stanu „PD off T" trafia się w wyniku progresji choroby (chorzy, którzy już wcześniej opuścili krzywą ToT w przypadku leczenia PEM, a teraz wypadają z krzywej PFS, będąc wciąż na krzywej OS).

Stan ZGON jest stanem końcowym a zarazem pochłaniającym, ponieważ chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu ZGON mogą przejść chorzy w każdym cyklu ze wszystkich pozostałych stanów modelu.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla wnioskowanej interwencji zostały określone z zastosowaniem funkcji parametrycznych. [redacted]

[redacted]

Do modelowania krzywych parametrycznych dla pemigatynibu wybrano najbardziej aktualne dostępne dane KM (Kaplan-Meier) z badania FIGHT-202 [redacted].

PEM (stan ZGON)

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu ZGON dla wnioskowanej interwencji zostało wyznaczone jako różnica pomiędzy jednością a wartością wyznaczoną z dopasowania parametrycznego krzywej OS z badania FIGHT-202 dla danego punktu czasowego. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej OS wskazano w poniższej tabeli, zaś dopasowanie funkcji do danych KM na wykresie.

Tabela 2.
Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej OS z badania FIGHT-202

[redacted]

Rysunek 2.
Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia całkowitego (OS) z badania FIGHT-202

[redacted]

[redacted]

PEM (stan „PD off T”)

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu „PD off T”” dla wnioskowanej interwencji zostało wyznaczone na podstawie różnicy pomiędzy wartością z wybranego dopasowania parametrycznego krzywej OS a wartością wyznaczoną z dopasowania parametrycznego krzywej PFS z badania FIGHT-202 dla danego punktu czasowego. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej PFS wskazano w poniższej tabeli, zaś dopasowanie funkcji do danych KM na wykresie.

Tabela 3.
Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej PFS z badania FIGHT-202

[redacted]

[redacted]

Rysunek 3.
Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania FIGHT-202

[redacted]

[redacted]

PEM (stan „PF off T”)

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu „PF off T”” dla wnioskowanej interwencji zostało wyznaczone na podstawie różnicy pomiędzy wartością z wybranego dopasowania parametrycznego krzywej PFS a wartością wyznaczoną z dopasowania parametrycznego krzywej ToT z badania FIGHT-202 dla danego punktu czasowego. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej ToT wskazano w poniższej tabeli, zaś dopasowanie funkcji do danych KM na wykresie.

Tabela 4.
Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej PFS z badania FIGHT-202

[redacted]

Rysunek 4.
Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania FIGHT-202

[redacted]

[redacted]

PEM (stan „PF on T”)

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie „PF on T”” dla wnioskowanej interwencji zostało wyznaczone na podstawie wartości z dopasowania parametrycznego krzywej ToT z badania FIGHT-202 dla danego punktu czasowego (parametry poszczególnych funkcji przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu).

FOLFOX

[redacted]

Tabela 5.

[redacted]

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu 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 jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym i opisano je w rozdziale 15.1.5. Struktura modelu wymagała jednak przypisania użyteczności poszczególnym stanom zdrowotnym wymienionym w rozdziale 5.1. W pierwotnej wersji modelu złożonego do NICE uwzględniono użyteczności z modelu regresji liniowej najlepiej dopasowanego (pod względem wartości kryteriów informacyjnych) do danych dotyczących jakości życia z badania FIGHT-202. Jednakże w ramach tego modelu oszacowana użyteczność chorych w stanie „PF off T" była dużo niższa niż w stanie „PD on T" czy „PD off T", co jest wynikiem nieintuicyjnym. W swojej ocenie na ten fakt zwróciła również grupa ERG, która zaproponowała wykorzystanie innego modelu regresji liniowej [*NICE Pemigatynib*]. [redacted] W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) [*PenTAG 2008*]. Wartości te zostały przedstawione w 5 publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 28.), a także były powszechnie wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych opisujących efektowność kosztową terapii stosowanych w leczeniu CCAR (*Chen 2023* - analiza dla pemigatynibu, *Chueh 2023*, *Ye 2023, Zhu 2023, Zheng 2023*). Wartości z modelu regresji liniowej uznanego przez ERG za najbardziej wiarygodny testowano w analizie scenariuszy. Pozostałe zestawy użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 28.) nie były testowane ze względu na fakt, że wartości w stanie przed progresją były niższe niż w stanie po progresji choroby, co jest nieintuicyjne i niezgodne z logiką lub też jak w przypadku

publikacji *Kashiwa 2022* różnica użyteczności w stanach przed progresją i po progresji jest znikoma. Podsumowanie użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej i testowanych w analizie scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Zestawy użyteczności uwzględnione w stanach modelu

Stan modelu	Użyteczność w skali EQ-5D	
	Analiza podstawowa	Analiza scenariuszy
PF on T	0,76	[redacted]
PF off T	0,76	
PD on T	0,68	
PD off T	0,68	

W przypadku zgonu uwzględniono zerową jakość życia.

W analizie podstawowej uwzględniono dodatkowe obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, które przyjęto na podstawie danych z modelu przedłożonego do NICE [*NICE Pemigatynib*] i zaprezentowano je w poniższej tabeli (podobnie jak czas trwania poszczególnych zdarzeń). Roczne wskaźniki wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych technologii przedstawiono w rozdziale 6.3. (Tabela 12.).

Tabela 7.
Obniżki użyteczności oraz czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności (EQ-5D)	Czas trwania (dni)
Ból w jamie brzusznej	-0,069	11,8
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0	8,3
Niedokrwistość	-0,085	9,9
Anoreksja	-0,069	17
Ból stawów	-0,069	18,7
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	0	6,8
Problemy związane z drogami żółciowymi	-0,085	2,625
Zapalenie dróg żółciowych	-0,085	4,7
Obniżony poziom albumin w surowicy	-0,085	7
Zmęczenie	-0,085	2,625
Hipofosfatemia	0	29,3
Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	-0,085	8,3
Zapalenie jamy ustnej	-0,0375	9,8
Neutropenia	-0,0607	7

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności (EQ-5D)	Czas trwania (dni)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	-0,085	17,3
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	-0,085	14
Hiperfosfatemia	0	15,5

Wpływ upływającego czasu na obniżanie się jakości życia został zamodelowany poprzez zastosowanie czynnika korygującego dostosowującego użyteczność do wieku. W tym celu wykorzystano formułę z publikacji *Ara 2010* następującej postaci:

$$QoL = 0{,}9508566 + 0{,}0212126 * m - 0{,}0002587 * w - 0{,}0000332 * w^2,$$

gdzie m to parametr przyjmujący wartość 1 dla mężczyzn, a 0 dla kobiet, natomiast w to wiek w latach.

Biorąc pod uwagę wiek wejścia do modelu oraz dane dotyczące proporcji płci w populacji chorych (Tabela 1.), oszacowano czynniki korygujące użyteczność uwzględnioną w modelu, tak by wartość współczynnika wynosiła 1 w momencie wejścia do modelu i stopniowo malała wraz z wiekiem. Dokładne oszacowania czynników korygujących dla poszczególnych roczników przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

W analizie przyjęto także obniżkę użyteczności związaną z dożylnym podaniem leku (chemioterapii). W związku z brakiem odpowiednich danych dla schematu FOLFOX stosowanego w leczeniu raka dróg żółciowych uwzględniono obniżkę użyteczności przyjętą dla innych chemioterapii stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego z opracowania *NICE Pomalidomid* (-0,025 w skali EQ-5D). Wartość ta została uznana za odpowiednią przez ERG dla modelowania jakości życia w CCAR [*NICE Pemigatynib*].

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 komparatora. 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 tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii lub komparatora ma być kontynuowana tak długo, jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę wiek włączenia do modelu (ok. 55,3 lat) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*], przyjęto, że 45-letni horyzont czasowy odpowiada w praktyce dożywotniemu horyzontowi czasowemu w populacji uwzględnionej w niniejszej analizie.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wykazanie 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*].

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w dłuższym horyzoncie czasowym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony.

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 badań włączonych do *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza Programu lekowego B.5) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty pemigatynibu;
- koszty chemioterapii;
- koszty podania leku;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty opieki terminalnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ

[*Zarządzenie programy lekowe*, *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie AOS, Zarządzenie POZ, Zarządzenie chemioterapia*, *Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna*].

6.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

6.1.1. Koszty leków stosowanych w Programie lekowym B.5

6.1.1.1. Dawkowanie

PEMIGATYNIB

Na podstawie *ChPL Pemazyre®* oraz wnioskowanego programu lekowego określono, że zalecana dawka to 13,5 mg pemigatynibu przyjmowana doustnie raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku. Leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. W przypadku toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki albo wstrzymanie podawania produktu. Poziomy zmniejszania wielkości dawek pemigatynibu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Zalecane poziomy zmniejszania wielkości dawek pemigatynibu

Dawka standardowa	Poziomy zmniejszania wielkości dawek	
	Po raz pierwszy	Po raz drugi
13,5 mg przyjmowane doustnie raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku	9 mg przyjmowane doustnie raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku	4,5 mg przyjmowane doustnie raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku

Leczenie należy trwale przerwać, jeżeli pacjent nie toleruje dawki 4,5 mg pemigatynibu raz na dobę.

FOLFOX

Dane literaturowe dotyczące schematów FOLFOX odwołują się przede wszystkim do leczenia raka jelita grubego [*Analiza problemu decyzyjnego*]. Dawkowanie terapii FOLFOX jest

ustalane indywidualnie, dlatego w niniejszej analizie oparto je na schemacie z badania ABC-06, do którego włączano chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCAR. W badaniu tym stosowano chemioterapię FOLFOX podawaną co 2 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli, a leczenie trwało 2 doby. Pierwszego dnia podawano oksaliplatynę w dawce 85 mg/m^2 (2-godzinny wlew dożylny), kwas l-folinowy w dawce 175 mg (lub kwas folinowy w dawce 350 mg; 2-godzinny wlew dożylny wraz z oksaliplatyną) oraz fluorouracyl w dawce 400 mg/m^2 p.c. w postaci 5-10-minutowego bolusu. W pierwszym dniu rozpoczynano także ciągłą infuzję dożylną fluorouracylu w dawce 2400 mg/m^2 p.c. trwającą do końca 2. doby [*Lamarca 2021*]. Ze względu na opcjonalność podania kwasu folinowego lub kwasu l-folinowego przyjęto po 50% udziałów kwasu folinowego oraz kwasu l-folinowego w leczeniu wnioskowanej populacji chorych. Warto także zaznaczyć, że infuzja fluorouracylu trwa 2 doby, [redacted]

6.1.1.2. Ceny leków

PEMIGATYNIB

Obecnie pemigatynib nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Pemazyre® po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Przyjęto, że opakowanie leku Pemazyre® tabletki 4,5 mg (opakowanie zawierające 14 tabletek) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[redacted]

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 9.).

Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa leku Pemazyre® (PLN)

[redacted]

FOLFOX

Składowe schematu FOLFOX są obecnie finansowane w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. W przypadku fluorouracylu, oksaliplatyny oraz kwasu folinowego ceny wyznaczono na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)*, natomiast w przypadku kwasu l-folinowego na podstawie *Danych przetargowych* zgodnych z danymi z *Wykazu leków refundowanych* i przedstawiono je w rozdziale 7. (Tabela 17.).

6.1.2. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny wyznaczono średnie koszty leków w przeliczeniu na 1-tygodniowy cykl modelu oraz rok terapii. Dodatkowo w przypadku PEM uwzględniono wskaźnik RDI określający względną intensywności dawki, tj. stosunek realnej ilości leku podanego w danej jednostce czasu do planowanej ilości leku w tym samym czasie. [redacted]

Ponadto w analizie podstawowej przyjęto, że na początku 3-tygodniowego cyklu podawania PEM naliczany jest koszt całego opakowania leku Pemazyre® (pacjent otrzymuje całe opakowanie leku), w związku z czym 3-tygodniowy koszt leku naliczany jest co 3. cykl modelu – nie ma to jednak znaczenia w kontekście oszacowania średniego kosztu w przeliczeniu na 1-tygodniowy cykl modelu oraz rok terapii, tylko na sposób naliczania kosztu PEM w kolejnych cyklach modelu.

Podsumowanie kosztu leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Technologia	Koszt w przeliczeniu na cykl	Koszt roczny
PEM	[redacted]	
FOLFOX	100,02	5 218,83

6.2. Koszty podania leku

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 6.1.1.1. w badaniu ABC-06 podanie schematu FOLFOX trwało 2 doby [*Lamarca 2021*], [redacted] W przypadku pobytu w szpitalu powyżej 24 godzin realizacja świadczeń z zakresu chemioterapii udzielanych w trybie hospitalizacji rozliczana jest m.in. w ramach świadczenia "hospitalizacja onkologiczna u dorosłych" [*Zarządzenie chemioterapia*]. [redacted] wartość punktową tego świadczenia (za każdy osobodzień) przemnożono przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [*Informator o umowach*].

[redacted] W sytuacji hospitalizacji 1-dniowej realizacja świadczeń z zakresu chemioterapii rozliczana jest w ramach świadczenia "hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków" [*Zarządzenie chemioterapia*]. Wartość punktową tego świadczenia przemnożono przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [*Informator o umowach*]. Koszt wizyt ambulatoryjnych oszacowano jako wartość punktową świadczenia "podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii" [*Zarządzenie chemioterapia*] przemnożoną przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [*Informator o umowach*]. [redacted] Szczegółowe oszacowania kosztów

poszczególnych świadczeń związanych z podaniem chemioterapii przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszt świadczeń w ramach podania chemioterapii

[redacted]	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu (PLN)	Średnia cena świadczenia (PLN)	[redacted]
[redacted]	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557	1,77	985,89 (za osobodzień)	[redacted]
[redacted]	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77	690,26	
	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,77	320,37	

W przypadku leków przyjmowanych doustnie (pemigatynib) przyjęto zerowy koszt podania, ponieważ są one przyjmowane przez chorego samodzielnie.

Założono także, iż przepisanie leków będzie odbywać się w ramach wizyt monitorujących.

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Odsetki chorych doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z porównywanymi terapiami wyznaczono na podstawie danych z badań *FIGHT-202* dla PEM oraz ABC-06 [*Lamarca 2021*] dla FOLFOX. W tym celu dane o liczebnościach poszczególnych zdarzeń niepożądanych (uwzględniono jedynie stopień nasilenia ≥ 3) podzielono przez liczbę pacjentolat terapii PEM i FOLFOX w ramach badań FIGHT-202 oraz ABC-06 (liczbę pacjentolat terapii obliczono jako liczbę pacjentów uczestniczących w danym badaniu przemnożoną przez średni czas ekspozycji na działania niepożądane w postaci przeciętnego czasu leczenia na modelowanej krzywej ToT). Uzyskane roczne wskaźniki wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12.).

Tabela 12.
Roczne wskaźniki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PEM	FOLFOX
Ból w jamie brzusznej	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	[redacted]	[redacted]
Niedokrwistość	[redacted]	[redacted]
Anoreksja	[redacted]	[redacted]
Ból stawów	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	[redacted]	[redacted]
Problemy związane z drogami żółciowymi	[redacted]	[redacted]
Zapalenie dróg żółciowych	[redacted]	[redacted]
Obniżony poziom albumin w surowicy	[redacted]	[redacted]
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]
Hipofosfatemia	[redacted]	[redacted]
Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	[redacted]	[redacted]
Zapalenie jamy ustnej	[redacted]	[redacted]
Neutropenia	[redacted]	[redacted]
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	[redacted]	[redacted]
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	[redacted]	[redacted]
Hiperfosfatemia	[redacted]	[redacted]

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w analizie podstawowej wyznaczono jako średni koszt hospitalizacji odnotowany w 2023 r. w ramach grup JGP odpowiadających leczeniu danego zdarzenia niepożądanego [*Statystyki NFZ*]. W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym uwzględniono średnią wycenę punktową hospitalizacji wykonywanych w ramach wybranych grup JGP z *Zarządzenia leczenie szpitalne*. W przypadku 4 zdarzeń niepożądanych (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, ból stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmęczenie), w przypadku których nie odnaleziono odpowiedniej grupy JGP, uwzględniono koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11 (44,00 PLN), w ramach którego rozlicza się procedurę ICD-9 "89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta" [*Zarządzenie AOS*]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli (Tabela 13.).

Tabela 13.
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP w 2023 r. (PLN) – analiza podstawowa	Średnia wycena punktowa hospitalizacji w ramach grup JGP (PLN) – analiza scenariuszy	Grupy JGP przyporządkowane zdarzeniu
Ból w jamie brzusznej	3 574,17	1 811,50	F46
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	44,00	44,00	Świadczenie W11 z *Zarządzenia AOS*
Niedokrwistość	9 109,59	4 422,33	S05, S06, S07
Anoreksja	2 789,33	2 318,40	K25
Ból stawów	44,00	44,00	Świadczenie W11 z *Zarządzenia AOS*
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	44,00	44,00	Świadczenie W11 z *Zarządzenia AOS*
Problemy związane z drogami żółciowymi	2 750,44	2 466,40	G26F
Zapalenie dróg żółciowych	2 750,44	2 466,40	G26F
Obniżony poziom albumin w surowicy	3 561,75	1 890,40	K28F
Zmęczenie	44,00	44,00	Świadczenie W11 z *Zarządzenia AOS*
Hipofosfatemia	3 561,75	1 890,40	K28F
Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	3 843,37	1 662,27	D48, L07, S55F, S60
Zapalenie jamy ustnej	1 826,93	1 032,83	C57
Neutropenia	9 109,59	4 422,33	S05, S06, S07
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	2 052,55	1 249,60	J49
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	5 478,49	2 472,80	Q66
Hiperfosfatemia	3 561,75	1 890,40	K28F

Biorąc pod uwagę roczne wskaźniki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tabela 12.) oraz koszty ich leczenia (Tabela 13.) oszacowano koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla technologii uwzględnionych w analizie.

Tabela 14.
Roczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla terapii uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	PEM	FOLFOX
Ból w jamie brzusznej	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej		
Niedokrwistość		
Anoreksja		

Zdarzenie niepożądane	PEM	FOLFOX
Ból stawów	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	[redacted]	[redacted]
Problemy związane z drogami żółciowymi	[redacted]	[redacted]
Zapalenie dróg żółciowych	[redacted]	[redacted]
Obniżony poziom albumin w surowicy	[redacted]	[redacted]
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]
Hipofosfatemia	[redacted]	[redacted]
Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	[redacted]	[redacted]
Zapalenie jamy ustnej	[redacted]	[redacted]
Neutropenia	[redacted]	[redacted]
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	[redacted]	[redacted]
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	[redacted]	[redacted]
Hiperfosfatemia	[redacted]	[redacted]
Suma	[redacted]	[redacted]

6.4. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w ramach kwalifikacji do leczenia raka dróg żółciowych należy wykonać następujące badania:

- histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolakoraka dróg żółciowych;
- potwierdzona zwalidowanym badaniem genetycznym fuzja lub rearanżacja receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2) – dotyczy terapii pemigatynibem;
- morfologia krwi z rozmazem;
- badanie ogólne moczu – dotyczy terapii durwalumabem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy;
- oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie stężenia fT4 i TSH – dotyczy terapii durwalumabem;
- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej (RTG klatki piersiowej tylko wtedy, gdy możliwe jest monitorowanie w taki sposób zmian w płucach zgodnie z RECIST), inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych;
- elektrokardiografia (EKG);

- konsultacja okulistyczna – dotyczy terapii pemigatynibem;
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
- inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych.

Biorąc pod uwagę zakres wyżej wymienionych badań, oszacowano, że koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym pemigatynibem wynosi minimalnie 2 491,64 PLN i jest równy sumie wycen:

- kosztu badania rearanżacji genu FGFR2 (2 258,64 PLN)[1];
- świadczenia W15 „Świadczenie specjalistyczne 5-go typu" wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W16 (91.447 „Badanie mikroskopowe materiału biologicznego – badanie cytologiczne") (56,00 PLN) [*Zarządzenie AOS*];
- świadczenia W11 „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu", w ramach którego rozlicza się procedurę ICD-9 89.00 „Porada lekarska, konsultacja, asysta" (44,00 PLN) [*Zarządzenie AOS*];
- świadczenia W13 „Świadczenie specjalistyczne 3-go typu" wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 (87.440 „RTG klatki piersiowej", 88.191 „RTG jamy brzusznej przeglądowe", L47 „Gonadotropina kosmówkowa (HCG)") oraz co najmniej 3 procedur z listy W1 (pozostałe badania ujęte na liście) (133,00 PLN) [*Zarządzenie AOS*].

Oszacowano także, iż koszt kwalifikacji wynosi maksymalnie 3 110,31 PLN i jest równy sumie wycen:

- kosztu badania rearanżacji genu FGFR2 (2 258,64 PLN);
- świadczenia Z90 „Świadczenia zabiegowe - grupa 90" wymagającego wskazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy Z90 (86.38 „Inne miejscowe

[1] W przebiegu zaawansowanego CCAR, które kwalifikuje się do leczenia ogólnoustrojowego, powinno się wykonać analizę molekularną. Preferowane jest równoległe sekwencjonowanie kilku genów przy użyciu ukierunkowanego sekwencjonowania nowej generacji (NGS) [*Analiza problemu decyzyjnego*]. „Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych" finansowanych zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* obejmuje wskazania dla raka dróg żółciowych (C22.1, C23, C24). W ramach zakresu „złożonych badań genetycznych" wymieniono badanie molekularne metodą sekwencjonowania NGS (6-40 amplikonów). Koszt tego badania wyznaczono jako iloczyn wartości punktowej produktu rozliczeniowego "Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych" [*Zarządzenie leczenie szpitalne*] (1 298 pkt) przez wycenę punktu produktu kontraktowego "ONKOLOGIA KLINICZNA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY" w ramach leczenia szpitalnego *[Informator o umowach NFZ]* (ok. 1,74 PLN za punkt).

wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry") oraz do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy Z1 (Y90 „Badanie histopatologiczne") (232,00 PLN) [*Zarządzenie AOS*];

- świadczenia W11 „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu", w ramach którego rozlicza się procedurę ICD-9 89.00 „Porada lekarska, konsultacja, asysta" (44,00 PLN) [*Zarządzenie AOS*];
- średniego kosztu 3 produktów rozliczeniowych w ramach badania obrazowego dwóch okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej (dla tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz jamy brzusznej) (386,67 PLN) [*Zarządzenie leczenie szpitalne*];
- świadczenia W15 „Świadczenie specjalistyczne 5-go typu" wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W8 (89.522 „Elektrokardiografia z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)") (56,00 PLN) [*Zarządzenie AOS*];
- świadczenia W13 „Świadczenie specjalistyczne 3-go typu" wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 (L47 „Gonadotropina kosmówkowa (HCG)") oraz co najmniej 3 procedur z listy W1 (pozostałe badania ujęte na liście) (133,00 PLN) [*Zarządzenie AOS*].

W analizie podstawowej uwzględniono średnią ze wskazanych wyżej wartości (2 800,97 PLN) jako koszt kwalifikacji do leczenia PEM w Programie lekowym B.5, natomiast wartości skrajne testowano w analizie wrażliwości. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

6.5. Koszty monitorowania leczenia

Zgodnie z aktualnym *Zarządzeniem programy lekowe* badania diagnostyczne związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia raka dróg żółciowych w Programie lekowym B.5 odbywają się w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 1 rok terapii" oraz „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 2 i kolejny rok terapii". Ryczałt roczny tych świadczeń wynosi odpowiednio 3 265,60 PLN oraz 1 852,00 PLN i założono, że będzie również rozliczany proporcjonalnie do czasu leczenia PEM w programie (przyjęto, że pemigatynib dołączony do Programu lekowego B.5 zostanie objęty tymi samymi wycenami w ramach monitorowania jak obecnie durwalumab).

Założono również, że koszt monitorowania leczenia schematem FOLFOX będzie kształtować się na poziomie wyceny świadczenia "okresowa ocena skuteczności chemioterapii" (270,40 PLN) [*Zarządzenie chemioterapia*], które jest rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące (średnio co 2 miesiące, dlatego w analizie podstawowej przyjęto 6-krotne naliczenie kosztu świadczenia w skali roku, co dało roczny koszt w wysokości 1 662,40 PLN).

Należy zauważyć, że koszt świadczenia "okresowa ocena skuteczności chemioterapii" może być naliczany jedynie w okresie aktywnej chemioterapii, natomiast w przypadku wykazania skuteczności schematu FOLFOX po 24 tygodniach chory znajduje się w stanie „PF off T" do czasu progresji choroby. Podobnie chorzy po progresji choroby znajdujący się w stanie „PD off T" nie mogą być już monitorowani w ramach świadczeń rozliczanych zgodnie z taryfami z *Zarządzenia chemioterapia* (w ramieniu FOLFOX) czy *Zarządzenia programy lekowe* (w ramieniu PEM). W przypadku tych chorych (innymi słowy chorych po leczeniu w programie lekowym oraz chemioterapii) listę świadczeń w ramach monitorowania wyznaczono na podstawie danych z wytycznych *ESMO 2016*, zgodnie z którymi nie ma standardu obserwacji chorych na raka dróg żółciowych, natomiast główne ośrodki leczenia proponują wykonywanie badania: lekarskiego, krwi oraz tomografii komputowej. Na podstawie wytycznych przyjęto także, iż po właściwym leczeniu badania obserwacyjne powinny być wykonywane co 3 miesiące i taką częstotliwość badań chorych w stanie „PF off T" oraz „PD off T" przyjęto w niniejszej analizie. Wyjątek stanowi częstotliwość tomografii komputerowej w stanie „PD off T", gdyż zgodnie z opinią ekspercką po progresji choroby badanie to jest wykonywano rzadziej i w modelu przedłożonym do NICE przyjęto okres co 12 miesięcy [*NICE Pemigatynib*]. W ramach analizy złożonej do NICE uwzględniono jeszcze zgodnie z opinią ekspercką koszt leczenia bólu po progresji choroby z wykorzystaniem morfiny. Jednakże zgodnie z *ChPL Morphini Sulfas WZF* morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych. W związku z wykluczeniem ze wskazania bólu spowodowanego skurczem dróg żółciowych w niniejszej uwzględnienie kosztu morfiny w stanie „PD off T" testowano jedynie w analizie scenariuszy.

Koszty badania lekarskiego, krwi, tomografii komputowej oraz morfiny wraz ze źródłami oraz wariantami testowanymi w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 17.), natomiast podsumowanie kosztów monitorowania po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszt monitorowania po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii

Świadczenie	Koszt jednorazowy (PLN)	Liczba świadczeń w roku		Koszt roczny (PLN)	
		stan PF off T	stan PD off T	stan PF off T	stan PD off T
Badanie lekarskie	129,64	4	4	518,56	518,56
Tomografia komputerowa	439,67	4	1	1 758,67	439,67
Badanie krwi	75,00	4	4	300,00	300,00
Leczenie bólu morfiną	15,58 (dobowy)	n/d	0	n/d	0,00
Suma	n/d	n/d	n/d	2 577,23	1 258,23[2]

6.6. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej naliczono w tym cyklu modelu, w którym chory przechodził do stanu ZGON. Koszt jednego dnia opieki terminalnej (797,15 PLN) obliczono jako wartość punktową "świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym" (7,19) [*Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna*] przemnożona przez średnią cenę punktu dla tego świadczenia (110,87 PLN) [*Informator o umowach NFZ*]. Średni czas trwania opieki terminalnej (35 dni) wyznaczono natomiast jako średnią ważoną medianę czasu opieki paliatywnej chorego na miejscowo zaawansowanego albo przerzutowego raka dróg żółciowych z badania *Miralles 2023* (w analizie wrażliwości testowano wartość alternatywną 15 dni dla chorego na dowolny nowotwór wyznaczoną na podstawie danych z badań włączonych do przeglądu *Jordan 2020*).W efekcie całkowity koszt opieki terminalnej chorego na raka dróg żółciowych wyniósł w analizie podstawowej 27 677,36 PLN (w analizie wrażliwości przy uwzględnieniu alternatywnej liczby dni opieki: 11 957,28 PLN).

6.7. Podsumowanie kosztów różniących

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

[2] W przypadku uwzględnienia kosztu leczenia bólu morfiną w analizie scenariuszy wygenerowany byłby dodatkowy koszt 5 689,13 PLN morfiny, co zwiększa łączny koszt roczny monitorowania w stanie „PD off T" do poziomu 6 947,36 PLN.

Tabela 16.
Koszty różniące w analizie podstawowej – podsumowanie (PLN)

Kategoria kosztowa / Terapia		Koszt w przeliczeniu na cykl (PLN)	Koszt roczny (PLN)
Koszt leku	PEM	[redacted]	
	FOLFOX	100,02	5 218,83
Koszt podania leku	PEM	0,00	0,00
	FOLFOX	[redacted]	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	PEM	[redacted]	
	FOLFOX		
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	PEM	2 800,97*	n/d
Koszt monitorowania chorego w Programie lekowym - 1. rok terapii	PEM	62,59	3 265,60
Koszt monitorowania chorego w Programie lekowym - 2. i kolejny rok terapii	PEM	35,49	1 852,00
Koszt monitorowania chorego poddanego chemioterapii	FOLFOX	31,09	1 622,40
Koszt monitorowania chorego po terapii przed progresją (w stanie „PF off T”)		49,39	2 577,23
Koszt monitorowania chorego po progresji (w stanie „PD off T”)		24,11	1 258,23
Koszt opieki terminalnej		27 677,36**	n/d

* jednorazowy koszt naliczany w 1. cyklu leczenia PEM w Programie lekowym
** jednorazowy koszt naliczany bezpośrednio przed przejściem do stanu ZGON

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów i założeń przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych, a także scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 17.
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	5%	alter	0%	*Wytyczne AOTMiT*	*Wytyczne AOTMiT*
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	*Wytyczne AOTMiT*	*Wytyczne AOTMiT*
Długość cyklu (dni)	7	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	217 641	n/d	n/d	n/d	*Obwieszczenie Prezesa GUS*
Horyzont czasowy (lata)	45	alter 1	5	Analiza podstawowa: dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 5-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 20-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter 2	20		
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	55,3	min	53,0	Analiza podstawowa: Wartość średnia w populacji chorych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 z badania FIGHT-202. Wartość min: Dolna granica 95% przedziału ufności (przy założeniu rozkładu normalnego). Wartość max: Górna granica 95% przedziału ufności.	*NICE Pemigatynib*
		max	57,6		
Powierzchnia ciała chorego (m^2)	1,88	min	1,82	Analiza podstawowa: Wartość średnia w populacji chorych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 z badania FIGHT-202. Wartość min: Dolna granica 95% przedziału ufności (przy założeniu rozkładu normalnego). Wartość max: Górna granica 95% przedziału ufności.	*NICE Pemigatynib*
		max	1,94		
Odsetek mężczyzn	39,3%	min	31,7%	Analiza podstawowa: Wartość średnia w populacji chorych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 z badania FIGHT-202.	*NICE Pemigatynib*

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
		max	47,1%	Wartość min: Dolna granica 95% przedziału ufności (przy założeniu rozkładu beta i przyjęciu błędu standardowego na poziomie 10% wartości średniej). Wartość max: Górna granica 95% przedziału ufności.	
Użyteczność chorych w stanie PF on T (EQ-5D)	0,76	alter	[redacted]	Analiza podstawowa: Wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) [*PenTAG 2008*]. Wartości te były powszechnie wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych opisujących efektowność kosztową terapii stosowanych w leczeniu CCAR (*Chen 2023* - analiza dla pemigatynibu, *Ye 2023, Zhu 2023, Zheng 2023*). Wartości alter: Wartości z modelu regresji liniowej, w ramach którego dopasowano dane dotyczące jakości życia z badania *FIGHT-202*, uznanego przez ERG za najbardziej wiarygodny [*NICE Pemigatynib*]. Wartości alternatywne testowane łącznie w analizie scenariuszy w ramach obszaru modelowanego jako: "Źródło danych dla użyteczności w stanach modelu".	*PenTAG 2008,* badanie *FIGHT-202*
Użyteczność chorych w stanie PF off T (EQ-5D)	0,76	alter			
Użyteczność chorych w stanie PD on T (EQ-5D)	0,68	alter			
Użyteczność chorych w stanie PD off T (EQ-5D)	0,68	alter			
Obniżka użyteczności związana z dożylnym podaniem leku (EQ-5D)	-0,025	alter	0,000	Wartość naliczana chorym stosującym chemioterapię. Analiza podstawowa: W związku z brakiem odpowiednich danych dla schematu FOLFOX stosowanego w leczeniu raka dróg żółciowych uwzględniono obniżkę użyteczności przyjętą dla innych chemioterapii stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego z opracowania *NICE Pomalidomid*. Wartość ta została uznana za odpowiednią przez ERG [*NICE Pemigatynib*]. Wartość alter: Wariant z brakiem obniżki użyteczności u chorych stosujących chemioterapię.	*NICE Pomalidomid*
DDD dla pemigatynibu (mg)	9,0	n/d	n/d	n/d	*WHO*

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
Jednorazowa dawka fluorouracylu (mg/m² p.c.)	2 800	n/d	n/d	Dawka podawana w ramach schematu FOLFOX raz na 2-tygodniowy cykl przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Dawkowanie z badania ABC-06 [*Lamarca 2021*], przy czym ze względu na opcjonalność podania kwasu folinowego lub kwasu l-folinowego w oszacowaniach kosztu schematu FOLFOX przyjęto po 50% udziałów kwasu folinowego oraz kwasu l-folinowego w leczeniu wnioskowanej populacji chorych.	*Lamarca 2021*
Jednorazowa dawka oksaliplatyny (mg/m² p.c.)	85	n/d	n/d		
Jednorazowa dawka kwasu folinowego (mg)	350	n/d	n/d		
Jednorazowa dawka kwasu l-folinowego (mg)	175	n/d	n/d		
RDI dla pemigatynibu	[redacted]	alter	100,00%	Analiza podstawowa: Względna intensywność dawki PEM (stosunek rzeczywistej do planowanej intensywności dawki) z badania *FIGHT-202*. Wartość alter: Rzeczywista intensywność dawki na poziomie planowanej.	badanie *FIGHT-202*
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
[redacted]					
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	*Ustawa o refundacji*	*Ustawa o refundacji*
Marża hurtowa	6%	n/d	n/d	*Ustawa o refundacji*	*Ustawa o refundacji*

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[redacted]					
Koszt za mg fluorouracylu (PLN)	0,0130	n/d	n/d	dane aktualne na listopad 2024 r.	*Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)*
Koszt za mg oksaliplatyny (PLN)	0,4518	n/d	n/d		
Koszt za mg kwasu folinowego (mg)	0,1688	n/d	n/d		
Koszt za mg kwasu l-folinowego (mg)	0,3423	n/d	n/d	*Dane przetargowe* wykazały taki sam koszt jak dane z *Wykazu leków refundowanych*.	*Dane przetargowe; Wykaz leków refundowanych*
[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
Koszt kwalifikacji do leczenia PEM w programie lekowym (PLN)	2 800,97	min	2 491,64	Analiza podstawowa: Wartość średnia z wariantów minimalnego i maksymalnego. Wartość min: Oszacowanie wykonane przy założeniu zastosowania takiej kombinacji procedur obejmujących badania kwalifikujące do programu, które dają minimalny łączny koszt. Wartość max: Oszacowanie wykonane przy założeniu zastosowania takiej kombinacji procedur obejmujących badania kwalifikujące do programu, które dają maksymalny łączny koszt.	*Zarządzenie AOS, Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ*
		max	3 110,31		
Koszt monitorowania leczenia PEM - 1. rok terapii (PLN)	3 265,60	n/d	n/d	Przyjęto koszty na poziomie wyceny świadczeń "Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych" dla durwalumabu, tj. jedynej substancji dotychczas refundowanej w leczeniu pacjentów chorych na raka dróg żółciowych w Programie lekowym B.5, do którego włączony byłby pemigatynib.	*Zarządzenie programy lekowe*
Koszt monitorowania leczenia PEM - 2. i każdy kolejny rok terapii (PLN)	1 852,00	n/d	n/d		
Koszt monitorowania leczenia schematem FOLFOX w skali roku (PLN)	1 622,40	min	1 081,60	Koszt świadczenia "okresowa ocena skuteczności chemioterapii" rozliczanego nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Analiza podstawowa: koszt w skali roku przy założeniu rozliczania świadczenia raz na 2 miesiące (średnia z wartości skrajnych). Wartość min: koszt w skali roku przy założeniu rozliczania świadczenia raz na 3 miesiące. Wartość max: koszt w skali roku przy założeniu rozliczania świadczenia raz na miesiąc.	*Zarządzenie chemioterapia*
		max	3 244,80		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt dnia opieki terminalnej (PLN)	797,15	n/d	n/d	Wartość punktowa "świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym" [*Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna*] przemnożona przez średnią cenę punktu dla tego świadczenia [*Informator o umowach NFZ*].	*Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ*
Czas trwania opieki terminalnej (dni)	35	alter	15	Analiza podstawowa: Średnia ważona mediana czasu opieki paliatywnej chorego na miejscowo zaawansowanego albo przerzutowego raka dróg żółciowych z badania *Miralles 2023*. Wartość alter: Średnia ważona mediana czasu opieki paliatywnej chorego na nowotwór wyznaczona na podstawie danych z badań włączonych do przeglądu *Jordan 2020.*	*Miralles 2023, Jordan 2020*
Koszt badania lekarskiego (PLN)	129,64	min	44,00	Koszt badania w przypadku chorych po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii. Analiza podstawowa: Średni koszt "świadczenia lekarza poz" [*Zarządzenie POZ*] oraz wyceny punktowej świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11, w ramach którego rozlicza się procedurę ICD-9 "89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta" [*Zarządzenie AOS*] Wartość min: Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11 [*Zarządzenie AOS*] Wartość max: Koszt "świadczenia lekarza poz" [*Zarządzenie POZ*]	*Zarządzenie POZ, Zarządzenie AOS*
		max	215,28		
Koszt badania tomografii komputerowej (PLN)	439,67	min	274,00	Koszt badania w przypadku chorych po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii. Zgodnie z wytycznymi *ESMO 2016* w ramach badania tomografii komputerowej chorych na raka dróg żółciowych powinno się wykonać skan klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. W związku z tym w oszacowaniach uwzględniono koszt badania trzech lub więcej okolic anatomicznych z *Zarządzenia leczenie szpitalne.* 'Analiza podstawowa: Średni koszt 3 produktów	*Zarządzenie leczenie szpitalne, ESMO 2016*

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
		max	564,00	rozliczeniowych w ramach badania obrazowego trzech lub więcej okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej. Wartość min: Minimalny koszt spośród produktów rozliczeniowych w ramach badania obrazowego trzech lub więcej okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej. Wartość max: Maksymalny koszt spośród produktów rozliczeniowych w ramach badania obrazowego trzech lub więcej okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej.	
Koszt badań laboratoryjnych (PLN)	75,00	n/d	n/d	Koszt badania w przypadku chorych po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii. Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12, w ramach którego należy wykonać co najmniej 3 procedury z listy W1 [*Zarządzenie AOS*], na której znalazły się wszystkie badania laboratoryjne wymienione w wytycznych *ESMO 2016*.	*Zarządzenie AOS, ESMO 2016*
Koszt dobowego podania morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby (PLN)	15,58	n/d	n/d	Zgodnie z *ChPL Morphini Sulfas WZF* przyjęto podskórne lub domięśniowe podanie morfiny co 4 godziny w dawce od 10 mg do 15 mg (ze względu na konieczność natychmiastowego zużycia zawartości ampułki po otwarciu w obliczeniach uwzględniono koszt opakowania z ampułkami o zawartości 20 mg morfiny, stanowiącego jednocześnie podstawę limitu w grupie [*Wykaz leków refundowanych*]). Wykorzystanie tego parametru testowano jedynie w ramach alternatywnego scenariusza obszaru modelowanego jako "Uwzględnienie kosztu morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby"	*ChPL Morphini Sulfas WZF, Wykaz leków refundowanych*

Tabela 18.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez *Wytyczne AOTMiT*	*Wytyczne AOTMiT*
Źródło wyceny kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu	Średnia wartość hospitalizacji	alter	Wartość punktowa	Analiza podstawowa: Średni koszt hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP (odpowiadających danemu zdarzeniu niepożądanemu) w 2023 r. ze *Statystyk NFZ.* Wariant alter: Wycena punktowa wszystkich typów hospitalizacji dla poszczególnych grup JGP z *Zarządzenia leczenie szpitalne.*	*Statystyki NFZ, Zarządzenie leczenie szpitalne*
Uwzględnienie kosztu morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby	Nie	alter	Tak	Analiza podstawowa: W opracowaniu *NICE Pemigatynib* w ramach kosztu leczenia bólu po progresji choroby uwzględniono koszt morfiny. Jednakże zgodnie z *ChPL Morphini Sulfas WZF* morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych. W związku z wykluczeniem ze wskazania bólu spowodowanego skurczem dróg żółciowych w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu morfiny. Wariant alter: Uwzględniono koszt podania morfiny.	*ChPL Morphini Sulfas WZF*
[redacted]					

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[redacted]				
[redacted]				

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Krzywa ToT równa krzywej PFS w ramieniu PEM	Nie	alter	Tak	Analiza podstawowa: W związku z dostępnością odpowiednich danych krzywa ToT modelowana niezależnie od krzywej PFS w ramieniu PEM (przy czym nałożono warunek ograniczający, by krzywa ToT nie mogła przekraczać wskazań krzywej PFS w którymkolwiek punkcie czasowym). Wariant alter: Krzywa ToT na poziomie krzywej PFS.	Założenie
Uwzględnienie obniżek użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi	Tak	alter	Nie	Analiza podstawowa: Wariant z uwzględnieniem obniżek użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, których źródłem (wraz ze średnim czasem trwania poszczególnych zdarzeń) jest opracowanie wykonane dla NICE [*NICE Pemigatynib*] (Tabela 7.). Wariant alter: Wariant bez uwzględnienia obniżek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.	*NICE Pemigatynib*
Źródło danych dla oszacowania średniego czasu ekspozycji na działania niepożądane	Modelowana krzywa ToT	alter	Krzywa KM dla ToT	Do wyznaczenia liczby pacjentolat ekspozycji na działania niepożądane dla wnioskowanej interwencji i komparatora. Analiza podstawowa: Spójnie z założeniami dotyczącymi skuteczności leczenia w analizie podstawowej czas ekspozycji na działania niepożądane oszacowano na podstawie modelowanych krzywych ToT. Wariant alter: Wariant z oszacowaniem czasu ekspozycji na działania niepożądane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (ToT dla PEM, PFS dla FOLFOX w związku z brakiem krzywej ToT w badaniu ABC-06).	Założenie
Uwzględnienie spadku użyteczności związanego z wiekiem	Tak	alter	Nie	Analiza podstawowa: Wariant z uwzględnieniem spadku użyteczności związanego z wiekiem w postaci mnożnika użyteczności bazowych zgodnie z formułą z opracowania *Ara 2010*. Wariant alter: Wariant z nieuwzględnieniem spadku użyteczności związanego z wiekiem.	*Ara 2010*

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Sposób oszacowania kosztu PEM	Koszt 3-tygodniowy na początku cyklu podawania	alter	Koszt tygodniowy w każdym cyklu modelu	Analiza podstawowa: Wariant, w którym na początku 3-tygodniowego cyklu podawania PEM naliczany jest koszt całego opakowania leku Pemazyre® (pacjent otrzymuje całe opakowanie leku) - w związku z tym 3-tygodniowy koszt leku naliczany jest co 3. cykl modelu. Wariant alter: Wariant ze średnim kosztem tygodniowym leku naliczanym w każdym cyklu modelu.	Założenie
[redacted]					

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Źródło danych dla użyteczności w stanach modelu	NICE	alter	badanie FIGHT-202	W ramach obszaru testowano wartości parametrów: "'Użyteczność chorych w stanie PF on T (EQ-5D)", "'Użyteczność chorych w stanie PF off T (EQ-5D)", "Użyteczność chorych w stanie PD on T (EQ-5D)", "'Użyteczność chorych w stanie PD off T (EQ-5D)". Analiza podstawowa: Wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) [*PenTAG 2008*]. Wartości alter: Wartości z modelu regresji liniowej, w ramach którego dopasowano dane dotyczące jakości życia z badania *FIGHT-202*, uznanego przez ERG za najbardziej wiarygodny [*NICE Pemigatynib*].	*PenTAG 2008, badanie FIGHT-202*

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną.

Tabela 19.
Wyniki analizy CUA – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna

Kategoria	PEM	FOLFOX
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
Wyniki ICUR/ICER		
ICUR (PLN/QALY)	429 699,83	
ICER (PLN/LY)	298 523,05	
[redacted]		
[redacted]		

8.2. Analiza CUR

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

Tabela 20.
Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna

Parametr	PEM	FOLFOX
[redacted]		
CUR (PLN/QALY)	343 747,43	118 601,61
[redacted]		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. e*xtreme 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.

W tabeli przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy[3]).

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

Tabela 21.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie PEM vs FOLFOX w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ICUR (PLN/ QALY)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	*429 699,83*	[redacted]
[redacted]	[redacted]						n/d	[redacted]
							n/d	
[redacted]							378 895,03	
[redacted]							577 544,17	
							441 432,53	
[redacted]							428 771,87	
							430 728,33	
[redacted]							429 728,27	
							429 671,40	
[redacted]							429 667,86	
							429 732,13	
[redacted]							432 479,75	
[redacted]							440 327,46	
[redacted]							398 571,56	
							476 900,52	
[redacted]							429 417,69	

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ICUR (PLN/ QALY)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	*429 699,83*	[redacted]
[redacted]	[redacted]						430 887,20	[redacted]
[redacted]							429 449,90	
							429 949,76	
[redacted]							429 838,52	
							429 283,78	
[redacted]							430 734,76	
[redacted]							429 384,74	
							430 014,93	
[redacted]							429 540,53	
							429 819,39	
[redacted]							429 215,14	
[redacted]							434 853,63	
[redacted]							449 065,68	
							468 373,70	
							465 040,22	
							466 515,95	

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ICUR (PLN/ QALY)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	*429 699,83*	[redacted]
[redacted]	[redacted]							465 540,02	[redacted]
								466 255,08	
								466 224,88	
								445 638,51	
								442 335,92	
								441 504,27	
								450 222,19	
								445 959,79	
[redacted]								439 396,29	
								439 096,70	
								485 058,65	
								491 179,96	
								449 680,03	
[redacted]								436 586,51	
								435 000,52	
								440 581,88	

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ICUR (PLN/ QALY)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	*429 699,83*	[redacted]
[redacted]	[redacted]						428 550,41	[redacted]
							432 513,29	
[redacted]							474 121,59	
							608 348,38	
							606 697,21	
							422 801,15	
							513 950,88	
[redacted]							496 346,06	
[redacted]							429 418,88	
[redacted]							429 808,53	
[redacted]							420 810,75	
[redacted]							419 757,03	
[redacted]							447 045,02	
[redacted]							447 750,91	

*cena progowa za wszystkie 3 wnioskowane prezentacje leku

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 poniższych tabelach.

Tabela 22.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	SE	
Powierzchnia ciała chorego (m^2)	normalny	1,88	0,03	*NICE Pemigatynib*
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	normalny	55,30	1,16	*NICE Pemigatynib*
Odsetek mężczyzn	beta	39,3%	0,0393*	*NICE Pemigatynib*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Ból w jamie brzusznej	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Ból w jamie brzusznej	normalny	2	0,2*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Zmęczenie	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Zmęczenie	normalny	15	1,5*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Hipofosfatemia	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Hipofosfatemia	normalny	1	0,1*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	normalny	15	1,5*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Zapalenie jamy ustnej	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Zapalenie jamy ustnej	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	SE	
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Neutropenia	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Neutropenia	normalny	10	1*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Hiperfosfatemia	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Hiperfosfatemia	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Niedokrwistość	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Niedokrwistość	normalny	2	0,2*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Anoreksja	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Anoreksja	normalny	1	0,1*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Ból stawów	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Ból stawów	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	SE	
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Problemy związane z drogami żółciowymi	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Problemy związane z drogami żółciowymi	normalny	16	1,6*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Zapalenie dróg żółciowych	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Zapalenie dróg żółciowych	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla PEM - Obniżony poziom albumin w surowicy	normalny	[redacted]		
Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu dla FOLFOX - Obniżony poziom albumin w surowicy	normalny	0	0*	*Lamarca 2021*
[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]			
Koszt leczenia - Ból w jamie brzusznej (PLN)	gamma	3574,17	357,417*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (PLN)	gamma	44,00	4,400*	*Zarządzenie AOS*
Koszt leczenia - Niedokrwistość (PLN)	gamma	9109,59	910,959*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Anoreksja (PLN)	gamma	2789,33	278,933*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Ból stawów (PLN)	gamma	44,00	4,400*	*Zarządzenie AOS*
Koszt leczenia - Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (PLN)	gamma	44,00	4,400*	*Zarządzenie AOS*
Koszt leczenia - Problemy związane z drogami żółciowymi (PLN)	gamma	2750,44	275,044*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Zapalenie dróg żółciowych (PLN)	gamma	2750,44	275,044*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Obniżony poziom albumin w surowicy (PLN)	gamma	3561,75	356,175*	*Statystyki NFZ*

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	SE	
Koszt leczenia - Zmęczenie (PLN)	gamma	44,00	4,400*	*Zarządzenie AOS*
Koszt leczenia - Hipofosfatemia (PLN)	gamma	3561,75	356,175*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona) (PLN)	gamma	3843,37	384,337*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Zapalenie jamy ustnej (PLN)	gamma	1826,93	182,693*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Neutropenia (PLN)	gamma	9109,59	910,959*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PLN)	gamma	2052,55	205,255*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (PLN)	gamma	5478,49	547,849*	*Statystyki NFZ*
Koszt leczenia - Hiperfosfatemia (PLN)	gamma	3561,75	356,175*	*Statystyki NFZ*
Koszt badań laboratoryjnych (PLN)	gamma	75,00	7,500*	*Zarządzenie AOS*
Liczba badań krwi w stanie "PD off T" na miesiąc	normalny	0,33	0,033*	*ESMO 2016*
Liczba badań krwi w stanie "PF off T" na miesiąc	normalny	0,33	0,033*	*ESMO 2016*
Koszt dobowego podania morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby (PLN)	gamma	15,58	1,558*	*Wykaz leków refundowanych*
Koszt badania tomografii komputerowej (PLN)	gamma	439,67	43,967*	*Zarządzenie leczenie szpitalne*
Liczba tomografii komputerowych w stanie "PD off T" na miesiąc	normalny	0,08	0,008*	*NICE Pemigatynib*
Liczba tomografii komputerowych w stanie "PF off T" na miesiąc	normalny	0,33	0,033*	*ESMO 2016*
Koszt badania lekarskiego (PLN)	gamma	129,64	12,964*	*Zarządzenie POZ, Zarządzenie AOS*
Koszt opieki terminalnej (PLN)	gamma	27677,36	2767,736*	*Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ*
Liczba badań lekarskich w stanie "PD off T" na miesiąc	normalny	0,33	0,033*	*ESMO 2016*
Liczba badań lekarskich w stanie "PF off T" na miesiąc	normalny	0,33	0,033*	*ESMO 2016*
Obniżka użyteczności - Ból w jamie brzusznej (EQ-5D)	beta	-0,069	0,0069*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (EQ-5D)	beta	0	0*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Niedokrwistość (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Anoreksja (EQ-5D)	beta	-0,069	0,0069*	*NICE Pemigatynib*

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	SE	
Obniżka użyteczności - Ból stawów (EQ-5D)	beta	-0,069	0,0069*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (EQ-5D)	beta	0	0*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Problemy związane z drogami żółciowymi (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Zapalenie dróg żółciowych (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Obniżony poziom albumin w surowicy (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Zmęczenie (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Hipofosfatemia (EQ-5D)	beta	0	0*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona) (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Zapalenie jamy ustnej (EQ-5D)	beta	-0,0375	0,00375*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Neutropenia (EQ-5D)	beta	-0,0607	0,00607*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (EQ-5D)	beta	-0,085	0,0085*	*NICE Pemigatynib*
Obniżka użyteczności - Hiperfosfatemia (EQ-5D)	beta	0	0*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Ból w jamie brzusznej (dni)	normalny	11,8	1,18*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (dni)	normalny	8,3	0,83*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Niedokrwistość (dni)	normalny	9,9	0,99*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Anoreksja (dni)	normalny	17	1,7*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Ból stawów (dni)	normalny	18,7	1,87*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (dni)	normalny	6,8	0,68*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Problemy związane z drogami żółciowymi (dni)	normalny	2,625	0,2625*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Zapalenie dróg żółciowych (dni)	normalny	4,7	0,47*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Obniżony poziom albumin w surowicy (dni)	normalny	7	0,7*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Zmęczenie (dni)	normalny	2,625	0,2625*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Hipofosfatemia (dni)	normalny	29,3	2,93*	*NICE Pemigatynib*

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		Średnia	SE	
Czas trwania - Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona) (dni)	normalny	8,3	0,83*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Zapalenie jamy ustnej (dni)	normalny	9,8	0,98*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Neutropenia (dni)	normalny	7	0,7*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (dni)	normalny	17,3	1,73*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (dni)	normalny	14	1,4*	*NICE Pemigatynib*
Czas trwania - Hiperfosfatemia (dni)	normalny	15,5	1,55*	*NICE Pemigatynib*
Użyteczność chorych w stanie PF on T (EQ-5D)	beta	0,76	0,076*	*PenTAG 2008*
Użyteczność chorych w stanie PF off T (EQ-5D)	beta	0,76	0,076*	*PenTAG 2008*
Użyteczność chorych w stanie PD on T (EQ-5D)	beta	0,68	0,068*	*PenTAG 2008*
Użyteczność chorych w stanie PD off T (EQ-5D)	beta	0,68	0,068*	*PenTAG 2008*
Obniżka użyteczności związana z dożylnym podaniem leku (EQ-5D)	beta	-0,025	0,0025*	*NICE Pomalidomid*
[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]			

*10% wartości średniej

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 5000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna

Kategoria	Inkrementalny całkowity koszt różniący (PLN)	Inkrementalna całkowita wartość QALY	ICUR (PLN/QALY)
Wartość z analizy podstawowej	[redacted]	[redacted]	429 699,83
Średnia wartość z AWW	[redacted]	[redacted]	435 068,55
Dolna granica 95% przedziału ufności	[redacted]	[redacted]	292 422,43
Górna granica 95% przedziału ufności	[redacted]	[redacted]	632 276,85

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

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora (będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 5000 symulacji) oraz krzywą opłacalności (CEAC). Prawdopodobieństwo tego, że wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem komparatora przy obowiązującym aktualnie progu opłacalności (217 641 PLN/QALY) [redacted]

Rysunek 5.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości

[redacted]

Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora

[redacted]

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. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w wynikach całkowitych kosztów różniących / QALY). Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu, a jej wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

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 (w ramach wszystkich ramion w modelu):

- odsetek chorych w stanie „PF on T” + odsetek chorych w stanie „PF off T” + odsetek chorych w stanie „PD on T” + odsetek chorych w stanie „PD off T” + skumulowany odsetek zgonów = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej

we wniosku (rozdział 15.2.) odnaleziono 3 analizy ekonomiczne [*CADTH 2022*, *Chen 2023*, *NICE Pemigatynib*] w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Kategoria	CADTH 2022[4]		Chen 2023[5]		NICE Pemigatynib [redacted][6]	
	PEM	FOLFOX	PEM	FOLFOX	PEM	FOLFOX
Całkowity koszt różniący (PLN)	brak danych	brak danych	511 753	91 768	[redacted]	
Całkowita wartość QALY	brak danych	brak danych	1,15	0,56		
Inkrementalny całkowity koszt różniący (PLN)	brak danych		419 984			
Inkrementalna całkowita wartość QALY	brak danych		0,59			
ICUR (PLN/QALY)	734 254		712 301			

Analizy ekonomiczne *CADTH 2022*, *Chen 2023*, *NICE Pemigatynib* zostały wykonane odpowiednio z perspektywy płatnika kanadyjskiego, tajwańskiego oraz angielskiego. Nieznaczne rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionych analiz wynikają przede wszystkim z różnic w przyjętych parametrach modelu (m.in. wyceny poszczególnych kategorii kosztowych, stopy dyskontowe, długość horyzontu czasowego, przyjęty zestaw użyteczności w stanach modelu). Wynikają one także z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce względem innych krajów (obecność programów lekowych w Polsce wymusza inny sposób oszacowania niektórych kategorii kosztowych).

Należy jednak zauważyć, że wynik niniejszej analizy ekonomicznej w zakresie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności mieści się pomiędzy przedstawionymi wyżej wartościami ICUR w odnalezionych analizach, [redacted]

[4] Wyniki oszacowano przy uwzględnieniu średniego kursu Narodowego Banku Polskiego z dnia 12.02.2025 r., tj. 1 dolar kanadyjski = 2,8108 PLN
https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-029-a-nbp-2025-z-dnia-2025-02-12/
[5] Wyniki oszacowano przy uwzględnieniu średniego kursu Narodowego Banku Polskiego z dnia 12.02.2025 r., tj. 1 dolar tajwański = 0,1225 PLN
https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-006-b-nbp-2025-z-dnia-2025-02-12/
[6] Wyniki oszacowano przy uwzględnieniu średniego kursu Narodowego Banku Polskiego z dnia 12.02.2025 r., tj. 1 funt szterling = 5,0055 PLN
https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-029-a-nbp-2025-z-dnia-2025-02-12/

[redacted]. Dokładne porównywanie konkretnych wyników kosztowych nie jest uprawnione, ponieważ w każdym kraju mogą obowiązywać inne wyceny poszczególnych świadczeń, [redacted]

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.

Biorąc pod uwagę dostępność danych dotyczących skuteczności porównywanych technologii w populacji docelowej, walidacja zewnętrzna obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie krzywych PFS, OS oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z wynikami badań klinicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono mediany czasu wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, a także prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego w wybranych punktach czasowych dla PEM w badaniu FIGHT-202 [*Vogel 2024*] oraz dla schematu FOLFOX w badaniu ABC-06 [*Lamarca 2021*], a także odczytane z dopasowanych krzywych PFS i OS uwzględnionych w modelu.

Tabela 25.
Porównanie median oraz prawdopodobieństw PFS i OS w badaniach klinicznych oraz krzywych uwzględnionych w modelu

Parametr	PEM		FOLFOX	
	Wartość z badania FIGHT-202	Wartość z dopasowanej krzywej	Wartość z badania ABC-06	Wartość z dopasowanej krzywej
PFS				
mediana (miesiące)	7,0	[redacted]	4,0	[redacted]
prawdopodobieństwo po 3 miesiącach	n/d		66,7%	
prawdopodobieństwo po 6 miesiącach	n/d		32,1%	
prawdopodobieństwo po 12 miesiącach	32,3%		8,6%	
OS				
mediana (miesiące)	17,5	[redacted]	6,2	[redacted]
prawdopodobieństwo po 6 miesiącach	n/d		50,6%	
prawdopodobieństwo po 12 miesiącach	67,6%		25,9%	

[redacted]

Należy 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 dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

12. Ograniczenia

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

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń, które wymieniono w rozdziale 5.1 oraz rozdziale 5.2. [redacted]

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla wnioskowanej interwencji zostały określone z zastosowaniem funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych PFS, OS i ToT. [redacted]

W ramach analizy podstawowej nie wykorzystano zestawów użyteczności oszacowanych na podstawie któregokolwiek modelu regresji liniowej dopasowanego do danych dotyczących jakości życia z badania FIGHT-202 (jak w analizie przedłożonej do NICE). W wersji pierwotnej modelu ocenianego przez NICE użyteczność chorych w stanie „PF off T" była bowiem dużo niższa niż w stanie „PD on T" czy „PD off T", co jest wynikiem nieintuicyjnym. W swojej ocenie na ten fakt zwróciła również grupa ERG, która zaproponowała wykorzystanie innego modelu regresji liniowej [*NICE Pemigatynib*]. [redacted]. W związku z tym w analizie podstawowej będącej przedmiotem oceny niniejszego wniosku uwzględniono wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) [*PenTAG 2008*]. Wartości te zostały przedstawione w 5 publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu, a także były powszechnie wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych opisujących efektowność kosztową terapii stosowanych w leczeniu CCAR (*Chen 2023* - analiza dla pemigatynibu, *Chueh 2023*, *Ye 2023, Zhu 2023, Zheng 2023*). Wartości z modelu regresji liniowej uznanego przez ERG za najbardziej wiarygodny testowano w analizie scenariuszy.

Przyjęcie parametrów klinicznych (średni wiek, powierzchnia ciała, odsetek mężczyzn) na podstawie charakterystyk z badania FIGHT-202 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W analizie uwzględniono także 45-letni horyzont czasowy, który odpowiada w praktyce dożywotniemu horyzontowi czasowemu w populacji uwzględnionej w niniejszej analizie. Przyjęto również, że 1 rok trwa 365,25 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 obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania pemigatynibu względem schematu chemioterapeutycznego FOLFOX w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych. Wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na rezultatach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego FIGHT-202 dla wnioskowanej interwencji [redacted] Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* 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.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu wnioskowanej interwencji zamiast komparatora jest wyższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. [redacted]

Należy zauważyć, że w chwili obecnej chemioterapie stosowane w drugiej lub kolejnej linii leczenia często mają ograniczoną skuteczność i zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecane są u wszystkich chorych, niezależnie od stwierdzonego statusu mutacji. Natomiast pemigatynib jest doustną terapią celowaną u chorych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, stąd finansowanie leku Pemazyre® jest tak istotne w tak zdefiniowanej populacji. W przypadku

jednostek chorobowych o niewielkiej liczbie alternatywnych metod leczenia kluczowe jest jak najszybsze udostępnianie nowych i skutecznych technologii, (takich jak pemigatynib) które pozwolą osiągnąć pożądany stan zdrowia.

Finansowanie pemigatynibu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowej opcji terapeutycznej w leczeniu raka dróg żółciowych, [redacted], co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*]. W związku z rozszerzeniem spektrum terapeutycznego lekarze, którzy mogli dotychczas stosować jedynie chemioterapię, będą mogli również wykorzystać leczenie z zastosowaniem pemigatynibu.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 3 publikacje [*CADTH 2022*, *Chen 2023*, *NICE Pemigatynib*]. Szczegóły dotyczące wyników poszczególnych analiz zostały przedstawione w rozdziale 11.2.

W zakresie opłacalności we wszystkich publikacjach uzyskano zgodne wyniki z niniejszym raportem, tj. koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu pemigatynibu zamiast schematu FOLFOX są wyższe od obowiązującego w danym kraju progu opłacalności.

W zakresie przyjętej metodyki oraz założeń zaobserwowano wiele podobieństw względem odnalezionych analiz. Porównanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Porównanie metodyki i założeń uwzględnionych w odnalezionych analizach ekonomicznych oraz niniejszym raporcie

Komponent analizy	*Chen 2023*	*CADTH 2022*	*NICE Pemigatynib*	Niniejsza analiza
Populacja	chorzy na zaawansowanego wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na gemcytabinie	dorośli chorzy wcześniej leczeni na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2	dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, nawrotowego lub opornego na leczenie, po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego	dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego
Interwencja	pemigatynib			
Komparator	FOLFOX/mFOLFOX			
Technika analityczna	analiza kosztów-użyteczności (efektywności)			
Wynik zdrowotny	QALY, LY			
Horyzont czasowy	5 lat	dożywotni (20 lat)	dożywotni (40 lat)	dożywotni (45 lat)
Długość cyklu	1 miesiąc	brak danych	1 tydzień	

Komponent analizy	*Chen 2023*	*CADTH 2022*	*NICE Pemigatynib*	Niniejsza analiza
Stopy dyskontowe	3% dla kosztów i QALY	brak danych	3,5% dla kosztów i QALY	5% dla kosztów, 3,5% dla QALY
Stany modelu	stan przed progresja i stan po progresji choroby (+ zgon)		PF on T, PF off T, PD on T, PD off T, zgon	
Źródło danych dla użyteczności	*PenTAG 2008*	brak danych (wiadomo tylko, że użyteczność w stanie przed progresją jest niższa niż po progresji)	model regresji liniowej, w ramach którego dopasowano dane dotyczące jakości życia z badania FIGHT-202	*PenTAG 2008*
Źródło danych dotyczących skuteczności terapii	badanie FIGHT-202, badanie ABC-06	[redacted]		

Jak widać w powyższej tabeli metodyka oraz założenia rozpatrywanego w niniejszym raporcie modelu jest w każdym rozpatrywanym komponencie zbieżna z co najmniej jedną z odnalezionych analiz ekonomicznych (w wielu przypadkach ze wszystkimi analizami) z wyjątkiem stóp dyskontowych, które w Polsce są przyjmowane na podstawie *Wytycznych AOTMiT*. Należy zatem uznać, że zaproponowane rozwiązania zostały już sprawdzone i zwalidowane przez inne agencje oceny technologii medycznych, w związku z czym należy przyjąć je za właściwe.

W 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**: chorzy na raka dróg żółciowych;
- **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 27.
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	Cholangiocarcinoma*	22 908
#2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	224 501
#3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	4 673 806
#4	#2 AND #3	86 781
#5	#1 OR #4	93 538
#6	"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 "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	47 532
#7	#5 AND #6	85

Data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2025

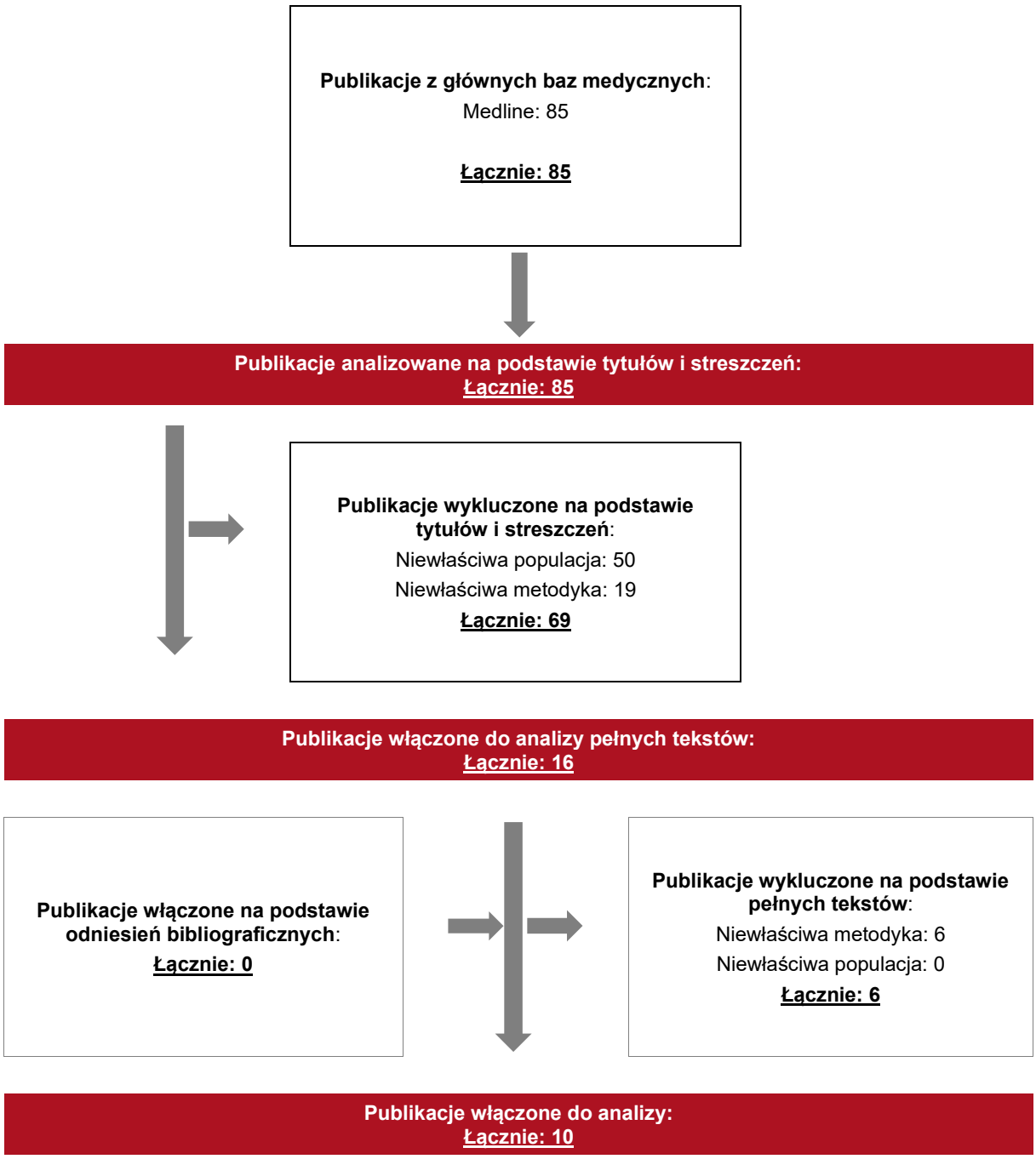
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

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 7.
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 baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 85 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 16 publikacji (w przypadku publikacji *Liu 2024*[7] nie uzyskano dostępu do wersji pełnotekstowej, ponieważ będzie ona upubliczniona dopiero po 22 maja 2025 roku, w związku z czym nie włączono tej pozycji jako wyniki przeglądu). Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 5.3. w ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia włączano publikacje, w których przedstawiono oszacowania użyteczności w skali EQ-5D w stanach określonych w modelu i są to następujące pozycje: *Chen 2023*, *Chen 2024*, *Chueh 2023*, *Kashiwa 2022*, *Kashiwa 2024*, *Roth 2012*, *Tsukiyama 2017*, *Ye 2023*, *Zheng 2023*, *Zhu 2023.*

Tabela 28.
Użyteczność chorych na CCAR w skali EQ-5D w publikacjach odnalezionych w przeglądzie systematycznym

Publikacja	Użyteczność przed progresją choroby (EQ-5D)	Użyteczność po progresji choroby (EQ-5D)
Chen 2023	0,76	0,68
Chen 2024	0,64	0,77
Chueh 2023	0,76	0,68
Kashiwa 2022	0,550	0,541
Kashiwa 2024	0,69	0,71

[7] Liu R., Zhao Y., Shi F. i in., *Cost-effectiveness analysis of immune checkpoint inhibitors as first-line therapy in advanced biliary tract cancer*. Immunotherapy. 2024;16(10):669-678

Publikacja	Użyteczność przed progresją choroby (EQ-5D)	Użyteczność po progresji choroby (EQ-5D)
Roth 2012	0,69	0,71
Tsukiyama 2017	0,69	0,71
Ye 2023	0,76	0,68
Zheng 2023	0,76	0,68
Zhu 2023	0,76	0,68

Należy zaznaczyć, że każda z wyżej wymienionych publikacji jest opracowaniem wtórnym w zakresie wykorzystania użyteczności z innego źródła danych. W publikacjach *Chen 2023*, *Chueh 2023*, *Ye 2023*, *Zheng 2023* oraz *Zhu 2023* uwzględniono wartości przyjęte pierwotnie w modelu złożonym do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) [*PenTAG 2008*]. W przypadku publikacji *Kashiwa 2022*, *Tsukiyama 2017* i *Roth 2012* założono użyteczności takie same jak w modelu złożonym do NICE dla sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego [*NICE Sorafenib*] (w publikacji *Roth 2012* jako źródło pierwotne podano opracowanie *Connock 2010* opisujące ocenę modelu dla sorafenibu, jednakże nie odnaleziono w nim cytowanych użyteczności). W publikacji *Chen 2024* jako źródło pierwotne użyteczności podano opracowanie *Roth 2012*, w którym to wykorzystano jednak inne wartości (jak w Tabela 28.). W przypadku publikacji *Kashiwa 2022* uwzględniono wartości z opracowania *Sgouros 2020*, jednakże przeskalowane ze skali EQ-VAS na skalę EQ-5D w proporcji 100:1.

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**: chorzy na raka dróg żółciowych;
- **interwencja**: pemigatynib;
- **komparatory**: FOLFOX;
- **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 poglądowe, 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 29.
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*	1 913 138	133 291
#2	Pemigatinib OR Pemazyre OR INCB054828 OR "INCB 054828" OR "INCB-054828" OR "Ibi375" OR "Ibi-375" OR "Incb-54828" OR Incb54828	208	22
#3	#1 AND #2	4	0

Data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2025

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

Tabela 30.
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	Pemazyre	1
2	Pemigatynib	4

Data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2025

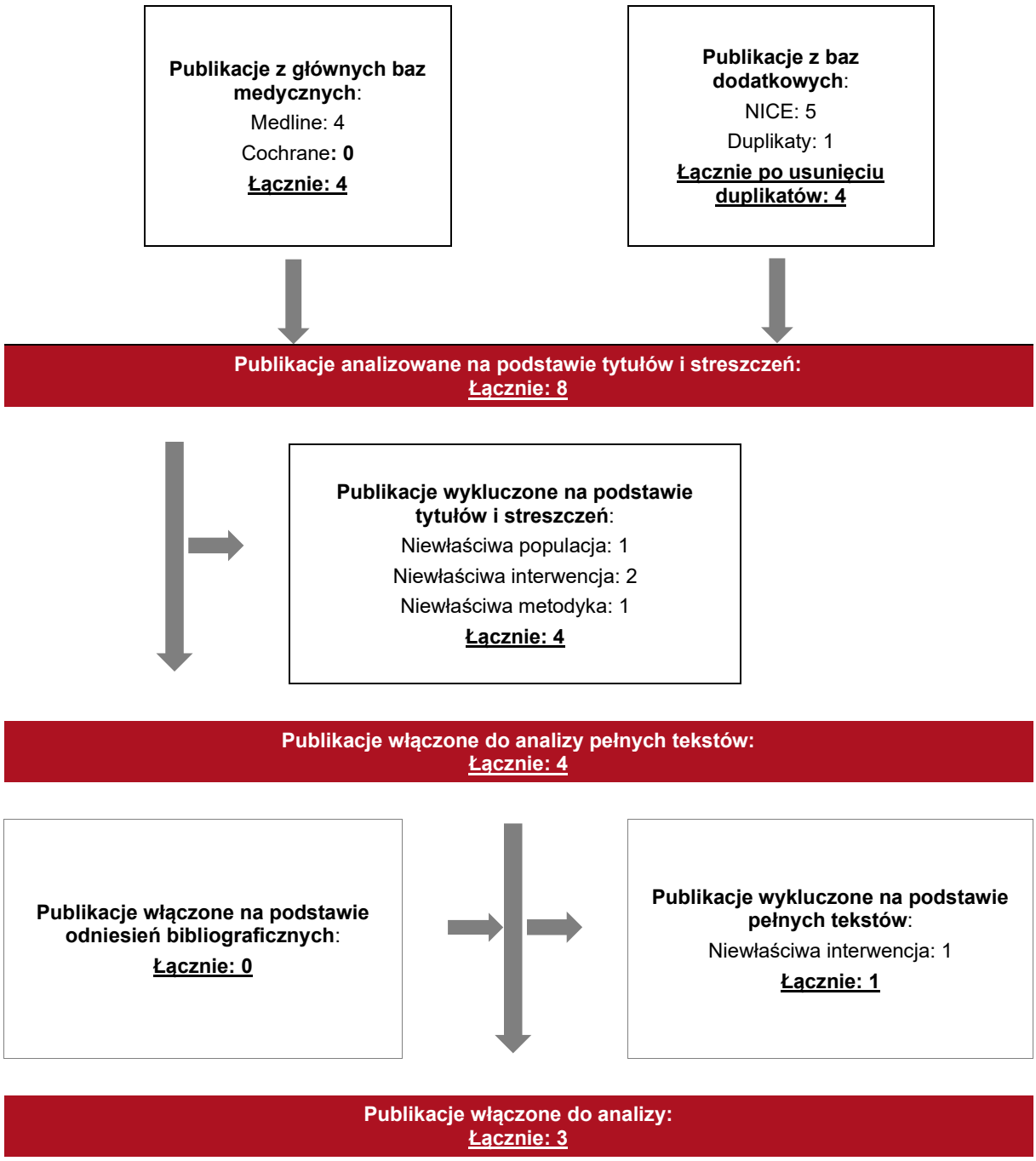
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych wykonanych w kraju lub za granicą dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatora.

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 8.
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 8 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 4 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

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 31.
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)	TAK, rozdział 15.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 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 *Ustawy o refundacji*, analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.2.
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;	TAK, rozdział 8.2.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.2.
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.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: ⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	tylko w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*	TAK

16. Spis tabel

17. Spis rysunków

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	*Pemazyre® (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2. Analiza kliniczna*, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	*Pemazyre® (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	*Pemazyre® (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA 2025
Ara 2010	Ara R. i Brazier J.E., *Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice*. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Pemigatinib (Pemazyre): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adults with previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or other* rearrangement, 2022
Chen 2023	Chen Z.R., Chueh C.H., Chiang N.J. i Tsai Y.W., *Cost-effectiveness of pemigatinib as a second-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with fibroblast growth factor receptor 2 fusions in Taiwan: from the evidence of the phase II trial and the perspective of Taiwan's National Health Insurance Administration*. Cost Eff Resour Alloc. 2023 Sep 11;21(1):61
Chen 2024	Chen Z. i Tian F., *Modification of gemcitabine with oxaliplatin in China for unresectable gallbladder cancer: a cost-effectiveness analysis*. Front Public Health. 2024 Dec 13;12:1432947
ChPL Morphini Sulfas WZF	Charakterystyka Produktu Leczniczego Morphini Sulfas WZF®
ChPL Pemazyre®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemazyre®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.02.2025 r.)
Chueh 2023	Chueh C.H., Tsai Y.W., Chen Z.R. i in., *Cost-Effectiveness Analysis of a New Second-Line Treatment Regimen for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Biomarker-Driven Targeted Therapy of Pemigatinib Versus 5-FU Chemotherapy*. Pharmacoeconomics. 2023 Mar;41(3):307-319
Connock 2010	Connock M., Round J., Bayliss S. i in., *Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma*. Health Technol Assess. 2010 May;14 Suppl 1:17-21
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2023 r.
Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)	NFZ, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane przetargowe	Przetarg szpitalny, https://ezamowienia.gov.pl/mp-client/search/list/ocds-148610-6dd308e5-a4d2-42b7-b1a2-ed683ac3af2e (data dostępu: 17.01.2025 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7)
ESMO 2016	Valle J.W., Borbath I., Khan S.A. i in., *Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016
Informator o umowach NFZ	NFZ, Informator o umowach, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Jordan 2020	Jordan R.I., Allsop M.J., ElMokhallalati Y. i in., *Duration of palliative care before death in international routine practice: a systematic review and meta-analysis*. BMC Med. 2020 Nov 26;18(1):368
Kashiwa 2022	Kashiwa M, Matsushita R. *Model-based cost-utility analysis of gemcitabine, cisplatin, and S-1 as triple therapy for advanced biliary tract cancer*. Int J Clin Pharm. 2023 Aug;45(4):875-883
Kashiwa 2024	Kashiwa M. i Maeda H., *Comparative Cost-Effectiveness of Gemcitabine and Cisplatin in Combination with S-1, Durvalumab, or Pembrolizumab as First-Line Triple Treatment for Advanced Biliary Tract Cancer*. J Gastrointest Cancer. 2024 Dec;55(4):1569-1580
Lamarca 2021	Lamarca A., Palmer D.H., Wasan HS. i in., *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):690-701
[redacted]	[redacted]
Miralles 2023	Miralles M., Muller M., Borg C. i in., *Impact of Early Palliative Care on End of life in patients with Advanced Biliary Tract Cancer*. Journal of Pharmacy and Pharmacology Research 7 (2022): 1-11.
NICE Pemigatynib	National Institute for Health and Care Excellence, *Single Technology Appraisal. Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 alterations [ID3740] Committee Papers*, 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/documents/committee-papers (data dostępu: 14.01.2025 r.)
NICE Pomalidomid	National Institute for Health and Care Excellence, *Single Technology Appraisal. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) [ID985] Committee papers*, https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers (data dostępu: 14.01.2025 r.)
NICE Sorafenib	National Institute for Health and Care Excellence, *CDF Rapid Reconsideration. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (Cancer Drugs Fund reconsideration of TA189). Committee Papers,* https://www.nice.org.uk/guidance/ta474/documents/committee-papers (data dostępu: 14.01.2025 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 05.02.2025 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
[redacted]	[redacted]
Orlewska 1999	Orlewska E., *Podstawy farmakoekonomiki*, Warszawa 1999, str. 180-192
PenTAG 2008	Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), *Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation*, 2008, https://www.nice.org.uk/guidance/ta178/documents/renal-cell-carcinoma-sunitinib-assessment-report2 (data dostępu: 14.01.2025 r.)
Program lekowy B.5	Program lekowy leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) regulowany załącznikiem B.5 do *Wykazu leków refundowanych*
Roth 2012	Roth J.A. i Carlson J.J., *Cost-effectiveness of gemcitabine + cisplatin vs. gemcitabine monotherapy in advanced biliary tract cancer*. J Gastrointest Cancer. 2012 Jun;43(2):215-23
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
Sgouros 2020	Sgouros J., Aravantinos G. i Koliou G.A. i in., *First Line Gemcitabine/Pazopanib in Locally Advanced and/or Metastatic Biliary Tract Carcinoma. A Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II Study*. Anticancer Res. 2020 Feb;40(2):929-938
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie: https://statystyki.nfz.gov.pl/ (data dostępu: 22.01.2025 r.)
Tsukiyama 2017	Tsukiyama I., Ejiri M., Yamamoto Y. i in., A *Cost-Effectiveness Analysis of Gemcitabine plus Cisplatin Versus Gemcitabine Alone for Treatment of Advanced Biliary Tract Cancer in Japan*. J Gastrointest Cancer. 2017 Dec;48(4):326-332
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.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
Vogel 2024	Vogel A., Sahai V., Hollebecque A., i in. *An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202*. ESMO Open. 2024 Jun;9(6):103488.
WHO	https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 03.01.2025 r.)
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, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
Ye 2023	Ye Z.M., Xu Z., Li H. i Li Q., *Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer*. Front Public Health. 2023 Feb 10;11:1046424
Zarządzenie AOS	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 48/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie POZ	Zarządzenie nr 84/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 109/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zheng 2023	Zheng Z., Fang L. i Cai H., Cost-*effectiveness analysis of pembrolizumab in combination with chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer in China*. BMC Cancer. 2023 Sep 4;23(1):823
Zhu 2023	Zhu Y., Liu K. i Zhu H., *Immune checkpoint inhibitor for patients with advanced biliary tract cancer: A cost-effectiveness analysis*. Liver Int. 2023 Oct;43(10):2292-2301