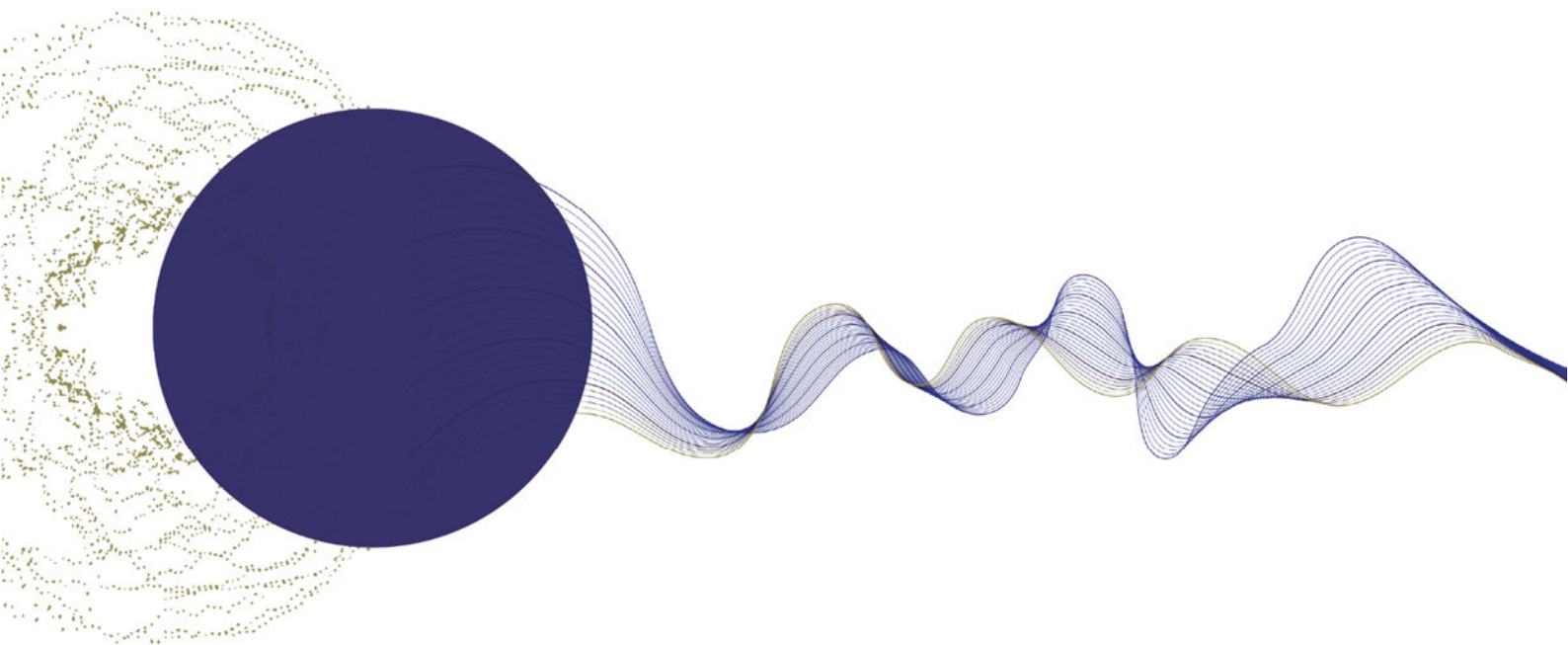




ANALIZA EKONOMICZNA

Amiwantamab (Rybrevant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR

WERSJA 1.0
KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 25 kwietnia 2025 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Ilżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Wprowadzenie	13
1.1. Cel	13
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	15
2. Metodyka	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Struktura modelu	18
2.3. Populacja docelowa	19
2.4. Porównywane interwencje	20
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy	21
2.7. Efekty zdrowotne	21
2.8. Koszty	22
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	22
2.10. Dyskontowanie	23
2.11. Korekta połowy cyklu	23
2.12. Próg opłacalności	23
2.13. Analiza wrażliwości	24
3. Dane źródłowe	26
3.1. Charakterystyka populacji	26
3.2. Śmiertelność ogólna	26
3.3. Efektywność interwencji	28
3.4. Zużycie zasobów	65
3.5. Zdarzenia niepożądane	76
3.6. Użyteczności	79
3.7. Koszty	83
4. Wyniki	95
4.1. Populacja EGFRex20 1L	95
4.2. Populacja cEGFR 1L	100
4.3. Populacja cEGFR 2L+	113
5. Analiza wrażliwości	119
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości	119
5.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	123
6. Walidacja	136
6.1. Walidacja wewnętrzna	136
6.2. Walidacja konwergencji	136
6.3. Walidacja zewnętrzna	138

7.	Podsumowanie i wnioski	140
8.	Ograniczenia.....	143
9.	Dyskusja	144
10.	Bibliografia	147
11.	Spis elementów	150
12.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	158
Aneks A.		160
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	160
A.2.	Strategie wyszukiwania	186
A.3.	Odnalezione analizy ekonomiczne	192
A.4.	Korekta danych OS ze względu na <i>cross-over</i> w badaniu PAPILLON	193
A.5.	Progresja wewnątrzczaszkowa.....	195

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AFA	Afatynib
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AMI IV	Amiwantamab podawany dożylnie
AMI SC	Amiwantamab podawany podskórnie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium Schwarza (<i>Bayes Information Criterion</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
cEGFR	Najczęstsze mutacje receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Common Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
cEGFR 1L	Populacja pacjentów z delecją w eksonie 19 EGFR lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii
cEGFR 2L+	Populacja pacjentów z delecją w eksonie 19 EGFR lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI trzeciej generacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
DOC	Docetaksel
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EGFRex20	Ekson 20. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor exon 20</i>)
EGFRex20 1L	Populacja pacjentów z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. wEGFR rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ERL	Erlotynib
ETO	Etopozyd
GEF	Gefitynib
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny

(Hazard Ratio)

HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności <i>(Incremental Cost-Effectiveness Ratio)</i>
IC-PFS	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej <i>(Intracranial Progression Free Survival)</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>(Incremental Cost-Utility Ratio)</i>
IPCW	Metodyka odwrotnego prawdopodobieństwa cenzorowanych wag <i>(Inverse Probability of Censoring Weight)</i>
KAR	Karboplatyna
LAZ	Lazertynib
LY	Lata życia <i>(Life Years)</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>(National Institute for Health and Clinical Excellence)</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall Survival)</i>
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OZM	Ozymertynib
PAC	Paklitaksel
P-CTH	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny
PFS	Przeżycie wolne od progresji <i>(Progression-Free Survival)</i>
PL	Program Lekowy
PMX	Pemetreksed
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
RDI	Względna intensywność dawki <i>(Relative Dose Intensity)</i>
RECIST	Kryteria klasyfikacji odpowiedzi na leczenie guzów litych <i>(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka

(Risk Sharing Scheme)

TKI	Inhibitor Kinazy Tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TSE	Metoda dwustopniowej estymacji (<i>Two-Stage Estimation</i>)
TTDD	Czas trwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
WIN	Winorelbina
WLR	Wykaz leków refundowanych

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności amiwantamabu (AMI) (produkt leczniczy Rybrevant®) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*) – populacja **EGFRex20 1L**
2. w skojarzeniu z **lazertynibem** (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze®) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – populacja **cEGFR 1L**
3. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji – populacja **cEGFR 2L+**;

w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii AMI IV (populacja EGFRex20 1L, populacja cEGFR 2L+) oraz AMI SC w skojarzeniu z LAZ (populacja cEGFR 1L) w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia.

Zgodnie z zapisami proponowanego PL populację docelową stanowią dorośli pacjenci z NDRP: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecną aktywującą insercją/duplikacją w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L), w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z najczęstszymi mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) oraz z zaawansowanym NDRP z najczęstszymi mutacjami cEGFR będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI trzeciej generacji (populacja cEGFR 2L+). Komparatorami w populacjach EGFRex20 1L i cEGFR 2L+ była chemioterapia oparta na platynach (P-CTH), natomiast w populacji cEGFR 1L – ozymertynib (OZM), erlotynib (ERL), gefitynib (GEF) i afatynib (AFA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą amiwantamabu i komparatorów oparto na dostarczonych przez Zamawiającego trzech modelach ekonomicznych, które dostosowano do warunków

polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Adaptowane modele, które umożliwiają modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*).

Parametry dotyczące efektywności analizowanych interwencji oszacowane zostały przez autorów oryginalnych modeli na podstawie danych surowych dotyczących pacjentów z randomizowanych badań PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2. Uwzględniono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), czasu do przerwania leczenia (TTDD, ang. *time to treatment discontinuation*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*).

W badaniu PAPILLON bezpośrednio porównano AMI IV + KAR + PMX względem KAR + PMX w terapii uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L). Dla populacji cEGFR 1L obejmującej uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR uwzględniono badanie MARIPOSA, w którym bezpośrednio porównano AMI IV + LAZ względem OZM. Dla pacjentów z populacji cEGFR 2L+, tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI uwzględniono badanie MARIPOSA-2. W badaniu tym dokonano bezpośredniego porównania AMI IV + KAR + PMX z KAR + PMX.

Z uwagi na brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących AMI SC + LAZ z ERL/GEF oraz z AFA, efektywność tych komparatorów określono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Efektywność ERL/GEF określono w oparciu o porównanie pośrednie względem AMI + LAZ przez wspólną grupę referencyjną – OZM, z uwzględnieniem wyników randomizowanego badania FLAURA. W analizie uwzględniono współczynniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla OS i PFS z badania FLAURA i odniesiono do oszacowanych krzywych przeżycia dla OZM. Efektywność AFA przyjęto na takim samym poziomie jak efektywność ERL/GEF, zgodnie z wnioskami z analizy klinicznej.

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badań PAPILLON, MARIPOSA oraz MARIPOSA-2 dostosowanych do norm polskich. W analizie wrażliwości użyteczność przyjęto na podstawie danych literaturowych. Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo w modelu uwzględniono spadki jakości życia związane z wiekiem, wykorzystując dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności dla populacji ogólnej w Polsce.

Uwzględniono koszty terapii AMI IV, AMI SC (koszty produktu Rybrevant®), LAZ (koszty produktu Lazcluze®), koszty komparatorów, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnych linii, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki terminalnej. Koszty jednostkowe AMI oraz LAZ określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia, danych NFZ z serwisu Ikar Pro i komunikatów DGL oraz danych z przetargów szpitalnych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne

dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 217 641 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wskazują, że:

- w populacji EGFR^{ex20} 1L terapia z zastosowaniem AMI + KAR + PMX nie jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do P-CTH,
- w populacji cEGFR 1L terapia z zastosowaniem AMI + LAZ nie jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do OZM, ERL/GEF i AFA,
- w populacji cEGFR 2L+ terapia z zastosowaniem AMI + KAR + PMX nie jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do P-CTH.

Należy podkreślić, że finansowanie AMI i LAZ we

wnioskowanych wskazaniach pozwoli na poszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów w populacji docelowej. Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.6, który uwzględnia leczenie pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że dostępne w ramach PL B.6 inhibitory EGFR mogą być stosowane przez pacjentów z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R leczonych w pierwszej linii (populacja cEGFR 1L) i nie są one zalecane w populacji EGFRex20 z powodu niskiej wrażliwości guza na leczenie celowane. Z kolei u pacjentów z progresją, leczonych wcześniej EGFR-TKI trzeciej generacji standardem postępowania jest podanie P-CTH. W związku z tym, zarówno w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których potwierdzono obecność mutacji genu EGFRex20 leczonych w pierwszej linii (populacja EGFRex20 1L), jak i pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia obejmującego EGFR-TKI trzeciej generacji (populacja cEGFR 2L+) brak jest alternatywnych, skutecznych opcji terapeutycznych. Terapia z zastosowaniem amiwantamabu stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej.

1. Wprowadzenie

1.1.Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności amiwantamabu (AMI) (produkt leczniczy Rybrevant®) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR_{ex20}, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*) – populacja **EGFR_{ex20} 1L**
 2. w skojarzeniu z **lazertynibem** (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze®) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – populacja **cEGFR 1L**
 3. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji – populacja **cEGFR 2L+**;
- w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

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

POPULACJA

- Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR_{ex20}, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
- Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:

- delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),
- spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego,
- Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

- populacja EGFRex20 1L: amiwantamab stosowany dożylnie w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX),
- populacja cEGFR 1L: amiwantamab stosowany podskórnie w skojarzeniu z lazertynibem (AMI SC + LAZ),
- populacja cEGFR 2L+: amiwantamab stosowany dożylnie w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX).

KOMPARATORY

- populacja EGFRex20 1L: chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd,
- populacja cEGFR 1L: inhibitory EGFR: ozymertynib (OZM), erlotynib (ERL), gefitynib (GEF), afatynib (AFA),
- populacja cEGFR 2L+: chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY, ang. *life years*),
- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR/QALY, ang. *incremental cost utility ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY, ang. *incremental cost effectiveness ratio*),

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badanie PAPILLON [3] bezpośrednio porównujące AMI IV + KAR + PMX względem KAR + PMX w terapii uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L). Dla populacji cEGFR 1L obejmującej uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR odnaleziono randomizowane badanie MARIPOSA [4], w którym bezpośrednio porównano AMI IV + LAZ względem OZM. Dla pacjentów z populacji cEGFR 2L+, tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI odnaleziono randomizowane badanie MARIPOSA-2 [5]. W badaniu tym dokonano bezpośredniego porównania AMI IV + KAR + PMX z KAR + PMX.

W analizie klinicznej [2] wykazano korzyści związane z leczeniem z zastosowaniem schematów AMI IV + KAR + PMX i AMI + LAZ m.in. w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), w szczególności:

- w populacji EGFRex20 1L stosowanie AMI IV + KAR + PMX wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS (HR=0,40) i OS (HR=0,52, w przypadku dostosowania względem *cross-over*) względem komparatora,
- w populacji cEGFR 1L stosowanie AMI + LAZ wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS (HR=0,70) i OS (HR=0,75) względem OZM jak również względem ERL/GEF i AFA (HR dla PFS: 0,32, HR dla OS: 0,60),
- w populacji cEGFR 2L stosowanie AMI IV + KAR + PMX wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS (HR=0,48) względem komparatora.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [6] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono

w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

W populacjach EGFRex20 1L oraz cEGFR 2L zidentyfikowano badania randomizowane, w których wykazano wyższość AMI IV + KAR + PMX nad komparatorem. W populacji cEGFR 1L zidentyfikowano badania randomizowane MARIPOSA oraz PALOMA 3 wykazujące wyższość schematu AMI SC + LAZ nad refundowanym komparatorem. W związku z tym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o modele dostosowane na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, które umożliwiają przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR, będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [7], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2.Struktura modelu

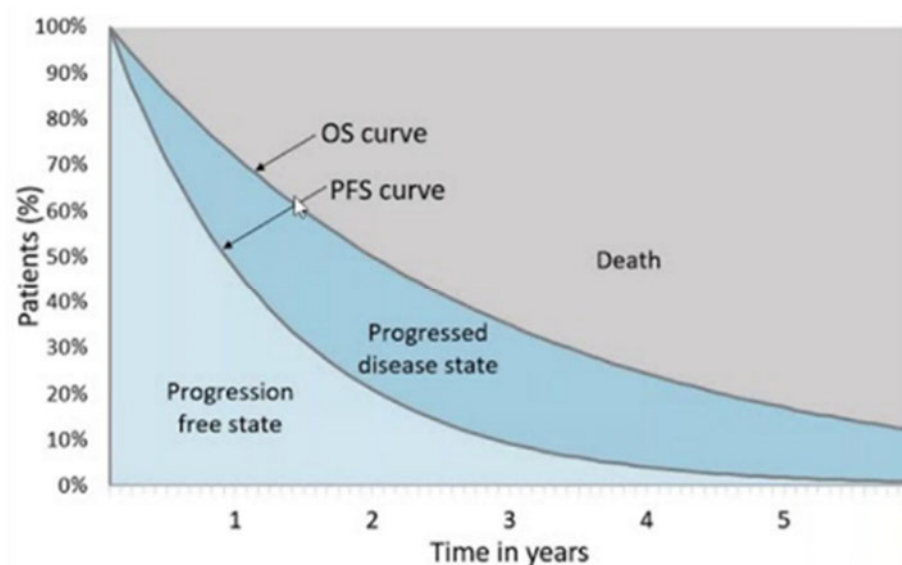
Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą amiwantamabu i komparatorów oparto na dostarczonych przez Zamawiającego trzech modelach ekonomicznych, które dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelach spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Adaptowane modele, które umożliwiają modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*).

Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, w tym w NDRP. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) określone dla ocenianych leków. W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”. W momencie wejścia pacjentów do modelu PSM, zostaną oni przyporządkowani do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

W modelu uwzględniono również krzywe czasu trwania terapii (TTDD, ang. *time to treatment discontinuation or death*), przy pomocy których modelowany jest czas leczenia.

Rysunek 1.
Struktura modelu PSM



W modelu dla populacji cEGFR 2L+ istnieje możliwość rozróżnienia pacjentów z progresją choroby na pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub bez przerzutów. Stan „progresja choroby” jest dzielony na progresję choroby z przerzutami do OUN i progresję choroby bez przerzutów do OUN na podstawie danych dotyczących czasu do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-PFS, ang. *intracranial progression free survival*) z badania MARIPOSA-2. W każdym cyklu modelu do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą IC-PFS dla pacjentów, u których wystąpiły przerzuty do OUN. Różnica między krzywą IC-PFS a krzywą PFS jest proporcją kohorty, u której wystąpiła progresja, ale bez przerzutów do OUN. Dane te zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusz OUN).

Długość cyklu w modelach wynosi 1 tydzień w całym horyzoncie czasowym analizy. Do każdego stanu zdrowia przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności (rozdz. 3.6). Całkowite koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z NDRP, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- **populacja EGFRex20 1L:** dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecną aktywną insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego,

- **populacja cEGFR 1L:** dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR) tj. z obecną:
 - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),
 spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego,
- **populacja cEGFR 2L:** dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR) tj. z obecną:
 - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),
 będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (amiwantamab oraz, w przypadku populacji cEGFR 1L, lazertynib) stosowanej w ramach programu lekowego (PL) z alternatywnymi schematami refundowanymi w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania. Zestawienie interwencji i komparatorów w zależności od wnioskowanego wskazania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Oceniana interwencja i komparatory

Kategoria	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+
Interwencja	AMI IV + KAR + PMX	AMI SC + LAZ	AMI IV + KAR + PMX
Komparatory	P-CTH	EGFR-TKI (OZM, AFA, ERL, GEF)	P-CTH

W przypadku P-CTH będącego komparatorem w populacji EGFRex20 1L i cEGFR 2L+ uwzględniono dwulekowe schematy złożone z pochodnych platyny: cisplatyny (CIS) lub karboplatyny (KAR) w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków spośród: pemetreksedu (PMX), winorelbiny (WIN), paklitakselu (PAC), docetakselu (DOC), gemcytabiny (GEM) lub etopozydu (ETO). Szczegółowe założenia odnośnie udziałów schematów w ramieniu komparatora omówiono w rozdz. 3.4.1.

W przypadku populacji cEGFR 1L EGFR-TKI I generacji, tj. ERL i GEF, potraktowano jako jeden ważony komparator (udziały przedstawiono w rozdz. 3.4.1).

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty niektórych leków stosowanych w premedykacji oraz koszty leczenia po progresji choroby. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent wyznaczono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz P).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono dożywotnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę średni wiek początkowy pacjentów wynoszący ok. 60 lat (por. rodz. 3.1) oraz przeżycie pacjentów z populacji docelowej, w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych (pierwsza linia leczenia zaawansowanego NDRP, Populacja EGFRex20 1L oraz cEGFR 1L) horyzont dożywotni utożsamiono z okresem 30 lat, natomiast w przypadku pacjentów w dalszych liniach leczenia (populacja cEGFR 2L+:) przyjęto okres 15 lat.

Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [6] przetestowano krótszy horyzont czasowy. W celu zmniejszenia niepewności ekstrapolacji danych poza okres obserwacji w badaniach klinicznych przetestowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy do 10 lat dla populacji EGFRex20 1L i cEGFR 1L oraz 5 lat dla populacji cEGFR 2L+ – scenariusz H.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),

- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czas do przerwania leczenia (TTDD, ang. *time to treatment discontinuation or death*),
- jakość życia,
- występowanie zdarzeń niepożądanych,
- czas do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-PFS, ang. *intracranial progression free survival*) – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości dla populacji cEGFR 2L+.

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.6.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania aktywnego leczenia,
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia przerzutów do OUN – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości dla populacji cEGFR 2L+.

Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w rozdz. 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelach wykorzystanych w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu, wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6

ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł [8].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 750 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, błąd standardowy wyznaczono jako 10% wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek, masa ciała, BSA) oraz czasu trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla użyteczności, spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, częstości występowania zdarzeń niepożądanych, odsetka kobiet, odsetka pacjentów o masie

poniżej 80 kg oraz odsetka pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia przyjęto rozkład beta na odcinku $[0; 1]$; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla parametrów określających strukturę (np. rozkład poszczególnych substancji stosowanych w ramach P-CTH oraz w kolejnych liniach), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1, przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku $[0; 1]$; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpniętych z literatury oraz mediany PFS wykorzystanej do wyznaczenia czasu trwania terapii kolejnych linii leczenia przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty,
- dla parametrów hazardu względnego uwzględnionych w modelu dla wskazania II przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- perspektywy analizy,
- odsetków pacjentów o masie ciała poniżej 80 kg,
- efektywność interwencji i komparatorów,
- rozpowszechnienie terapii,
- użyteczności stanów zdrowia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry determinujące prawdopodobieństwo zgonu,
- masa ciała i odsetek pacjentów o masie <80 kg – parametry determinujące wielkość dawki AMI,
- powierzchnia ciała (BSA, ang. *body surface area*) – parametr determinujący wielkość dawek leków stosowanych w ramach P-CTH oraz w kolejnych liniach leczenia.

Powyższe parametry zaczerpnięto z badań PAPILLON [3], MARIPOSA [4] i MARIPOSA-2 [5].

Tabela 9.
Charakterystyki początkowe

Parametr	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+
Wiek, średnia (SD)			
Odsetek kobiet	57,8%	61,3%	60,4%
Masa ciała, średnia (SD)			
BSA, średnia (SD)			
Odsetek pacjentów < 80 kg	84,4%	86,7%	86,0%

SD – odchylenie standardowe

Analizie wrażliwości poddano odsetek pacjentów o masie ciała poniżej 80 kg – parametr wpływający na wielkość dawki AMI. Przetestowano odsetek wynoszący 50% oraz 100% (scenariusz M-1, M-2).

Tabela 10.
Odsetek pacjentów o masie ciała poniżej 80 kg – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Scenariusz	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+
Analiza podstawowa	84,4%	86,7%	86,0%
Scenariusz M-1	50%	50%	50%
Scenariusz M-2	100%	100%	100%

3.2. Śmiertelność ogólna

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia tygodniowego cyklu prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2023 roku [9].

Dane kliniczne, na podstawie których modelowana jest śmiertelność pacjentów z populacji docelowej, przedstawiono w kolejnym rozdziale.

Tabela 11.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,41%	0,31%	50	0,58%	0,22%
1	0,02%	0,02%	51	0,63%	0,24%
2	0,02%	0,02%	52	0,69%	0,26%
3	0,02%	0,01%	53	0,76%	0,29%
4	0,01%	0,01%	54	0,83%	0,32%
5	0,01%	0,01%	55	0,91%	0,35%
6	0,01%	0,01%	56	0,99%	0,39%
7	0,01%	0,01%	57	1,09%	0,43%
8	0,01%	0,01%	58	1,19%	0,48%
9	0,01%	0,01%	59	1,30%	0,53%
10	0,01%	0,01%	60	1,43%	0,59%
11	0,01%	0,01%	61	1,56%	0,66%
12	0,01%	0,01%	62	1,72%	0,73%
13	0,02%	0,01%	63	1,89%	0,81%
14	0,02%	0,02%	64	2,07%	0,89%
15	0,02%	0,02%	65	2,25%	0,98%
16	0,03%	0,02%	66	2,45%	1,08%
17	0,04%	0,02%	67	2,64%	1,18%
18	0,05%	0,03%	68	2,83%	1,29%
19	0,06%	0,03%	69	3,03%	1,42%
20	0,07%	0,03%	70	3,23%	1,56%
21	0,07%	0,03%	71	3,45%	1,72%
22	0,08%	0,03%	72	3,69%	1,89%
23	0,09%	0,03%	73	3,96%	2,09%
24	0,09%	0,03%	74	4,26%	2,30%
25	0,10%	0,03%	75	4,59%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,96%	2,81%
27	0,11%	0,03%	77	5,38%	3,11%
28	0,11%	0,03%	78	5,83%	3,45%
29	0,12%	0,04%	79	6,34%	3,85%
30	0,13%	0,04%	80	6,91%	4,31%
31	0,13%	0,04%	81	7,57%	4,85%
32	0,14%	0,04%	82	8,32%	5,49%
33	0,15%	0,05%	83	9,18%	6,23%
34	0,16%	0,05%	84	10,14%	7,09%
35	0,18%	0,06%	85	11,20%	8,06%
36	0,19%	0,06%	86	12,35%	9,13%
37	0,21%	0,07%	87	13,55%	10,30%
38	0,22%	0,07%	88	14,79%	11,55%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
39	0,24%	0,08%	89	16,07%	12,88%
40	0,25%	0,08%	90	17,39%	14,29%
41	0,27%	0,09%	91	18,74%	15,79%
42	0,29%	0,10%	92	20,15%	17,36%
43	0,31%	0,11%	93	21,60%	19,03%
44	0,34%	0,12%	94	23,10%	20,76%
45	0,37%	0,13%	95	24,64%	22,56%
46	0,40%	0,14%	96	26,20%	24,42%
47	0,44%	0,16%	97	27,79%	26,31%
48	0,48%	0,17%	98	29,40%	28,22%
49	0,53%	0,19%	99	31,01%	30,14%

3.3. Efektywność interwencji

Parametry dotyczące efektywności analizowanych interwencji oszacowane zostały przez autorów oryginalnych modeli na podstawie danych surowych dotyczących pacjentów z badań PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2. Uwzględniono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), czasu do przerwania leczenia (TTDD, ang. *time to treatment discontinuation*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Dodatkowo w modelu dla populacji cEGFR 2L+ istnieje opcja rozdzielenia stanu „progresja choroby” na progresję choroby z przerzutami do OUN i progresję choroby bez przerzutów do OUN na podstawie danych dotyczących czasu do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-PFS, ang. *intracranial progression free survival*). Przeżycie wolne od progresji oceniane było przez niezależną komisję (BIRC, ang. *blinded independent review committee*) oraz badacza (INV, ang. *investigator*) na podstawie kryteriów RECIST (ang. *Response Criteria in Solid Tumours*). Analiza została przeprowadzona na danych w ocenie BICR.

Ekstrapolacja danych na potrzeby modelu polegała na dopasowaniu do krzywych Kaplana-Meiera krzywych parametrycznych pozwalających na przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym. Proces dopasowywania krzywych został wykonany przez autorów oryginalnych modeli. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym, log-logistycznym, gamma i uogólnionym gamma oraz funkcji sklepanych. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), wizualną ocenę dopasowania krzywych oraz ocenę kliniczną zasadności wyboru danego rozkładu.

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci są leczeni zgodnie z krzywą TTDD. We wszystkich badaniach kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby mogło być dozwolone zgodnie z lokalną praktyką kliniczną, po uzyskaniu zgody doradcy medycznego (ang. *medical monitor*), jeśli w ocenie

badacza pacjent osiągał korzyści kliniczne. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. krzywą TTDD utożsamiano z krzywą PFS (scenariusz TTDD-PFS).

Z uwagi na brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących AMI SC + LAZ z ERL/GEF oraz z AFA, efektywność tych komparatorów określono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [2]. Efektywność ERL/GEF określono w oparciu o porównanie pośrednie względem AMI + LAZ przez wspólną grupę referencyjną – OZM, z uwzględnieniem wyników randomizowanego badania FLAURA [10]. W analizie podstawowej uwzględniono współczynniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla OS i PFS z badania FLAURA i odniesiono do oszacowanych krzywych przeżycia dla OZM. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyznaczone w ramach porównania pośredniego z AMI + LAZ współczynniki HR i odniesiono je do oszacowanych krzywych przeżycia dla AMI + LAZ (scenariusz HR). Efektywność AFA przyjęto na takim samym poziomie, jak efektywność ERL/GEF, zgodnie z wnioskami z analizy klinicznej [2].

W badaniach PAPILON i MARIPOSA-2 interwencja w postaci AMI IV + KAR + PMX została porównana ze schematem KAR + PMX. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce pacjenci stosują różne schematy chemioterapii zawierające związki platyny (P-CTH) – cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z pemetreksedem, paklitakselem, winorelbina, gemcytabiną lub etopozydem. Potwierdzenie obecności mutacji genu EGFR nie jest wymagane ani nie wpływa na skuteczność chemioterapii stosowanej w raku płuca. Zgodnie z analizą kliniczną i wnioskowaniem przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego przyjęto, że wyniki porównania różnych schematów P-CTH w populacji pacjentów z NDRP można odnieść do subpopulacji z obecnymi mutacjami EGFR [2].

W przypadku badania MARIPOSA stanowiącego źródło danych dla efektywności AMI SC + LAZ i OZM populacji cEGFR 1L pacjenci stosowali AMI w formie dożylniej (AMI IV). Założono, że efektywność AMI SC + LAZ, stanowiącego interwencję ocenianą w populacji cEGFR 1L będzie taka, jak efektywność AMI IV + LAZ w badaniu MARIPOSA, co jest uzasadnione w świetle wyników badania PALOMA-3, które wykazały, że amiwantamab podawany podskórnie był nie gorszy niż amiwantamab podawany dożylnie [2].

3.3.1. Populacja EGFRex20 1L

Efektywność amiwantamabu oraz komparatora zaczerpnięto z badania PAPILLON. Punkt odcięcia zbierania danych PFS to 3 maja 2023 r., zaś OS to 31 października 2023 r. W badaniu PAPILLON interwencja w postaci AMI IV + KAR + PMX została porównana ze schematem KAR + PMX. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce pacjenci stosują różne schematy chemioterapii zawierające

związki platyny (P-CTH). W związku z tym efektywność P-CTH utożsamiono z efektywnością KAR + PMX.

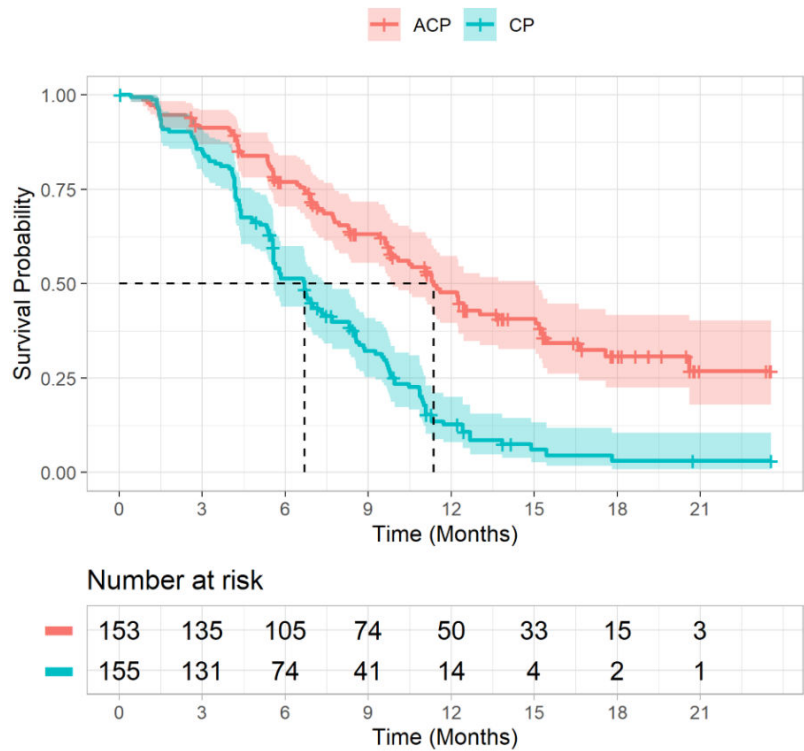
W przypadku wystąpienia udokumentowanej, potwierdzonej przez BICR progresji choroby, pacjenci z ramienia kontrolnego (KAR + PMX) mieli możliwość otrzymania AMI IV w monoterapii. *Cross-over* z ramienia KAR + PMX do monoterapii AMI dotyczył 65/155 (42%) pacjentów; dodatkowo 6 pacjentów otrzymało monoterapię AMI IV jako pierwszą kolejną terapię poza protokołem badania (dane z maja 2023 r.). Łącznie 71/107 (66%) pacjentów z ramienia KAR + PMX z progresją choroby otrzymało monoterapię AMI IV w ramach *cross-over*. Do października 2023 r. doszło 13 pacjentów, którzy zgodnie z protokołem otrzymali monoterapię AMI. Łącznie, 78 (65 + 13) pacjentów w ramieniu KAR + PMX otrzymało monoterapię AMI po progresji choroby, zgodnie z protokołem badania.

Ze względu na wspomniany *cross-over* koniecznym jest dokonanie korekty danych w celu uniknięcia zaburzeń związanych z wpływem zmiany terapii na przeżycie całkowite pacjentów. Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili analizę wykorzystującą metodykę odwrotnego prawdopodobieństwa cenzorowanych wag (IPCW, ang. *Inverse Probability of Censoring Weight*), metodę dwustopniowej estymacji TSE (ang. *Two-Stage Estimation*) oraz metodę RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*). Jako opcję podstawową wybrano korektę metodą IPCW ze względu na prostszą koncepcję tego podejścia (cenzorowanie pacjentów w momencie otrzymania AMI, a następnie ważenie pozostałych pacjentów z wykorzystaniem towarzyszących zmiennych charakteryzujących pacjentów). Ponadto wartość HR dla OS względem AMI IV + KAR + PMX uzyskana z zastosowaniem metody IPCW (HR = 0,52 [0,31; 0,87]) była najbliższa wynikowi uzyskanemu względem dostosowanej krzywej OS dla terapii stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki w badaniu obserwacyjnym NECTAR [11] (32% pacjentów stosowało P-CTH) przeprowadzonego w populacji zgodnej z populacją badania PAPILLON (HR = 0,48 [0,30; 0,77]). W ramach analizy wrażliwości przetestowano metodę TSE (scenariusz CROSS). Charakterystykę obu metod wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi zamieszczono w aneksie (rozdz. A.4).

3.3.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Przeżycie wolne od progresji było pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu PAPILLON, definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Oceniane było przez niezależną komisję na podstawie kryteriów RECIST.

Wykres 1.
Krzywe Kaplana-Meiera PFS (BICR) – badanie PAPILLON



ACP – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed, CP – karboplatyna + pemetreksed

AMI IV + KAR + PMX

Długoterminowe ekstrapolacje PFS dla AMI IV + KAR + PMX przedstawiono na wykresie poniżej. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowanych modeli, 5-letnie wartości PFS oraz medianę PFS dla każdego rozkładu.

Wykres 2.
Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI IV + KAR + PMX , PAPILLON



KM – krzywa Kaplana-Meiera

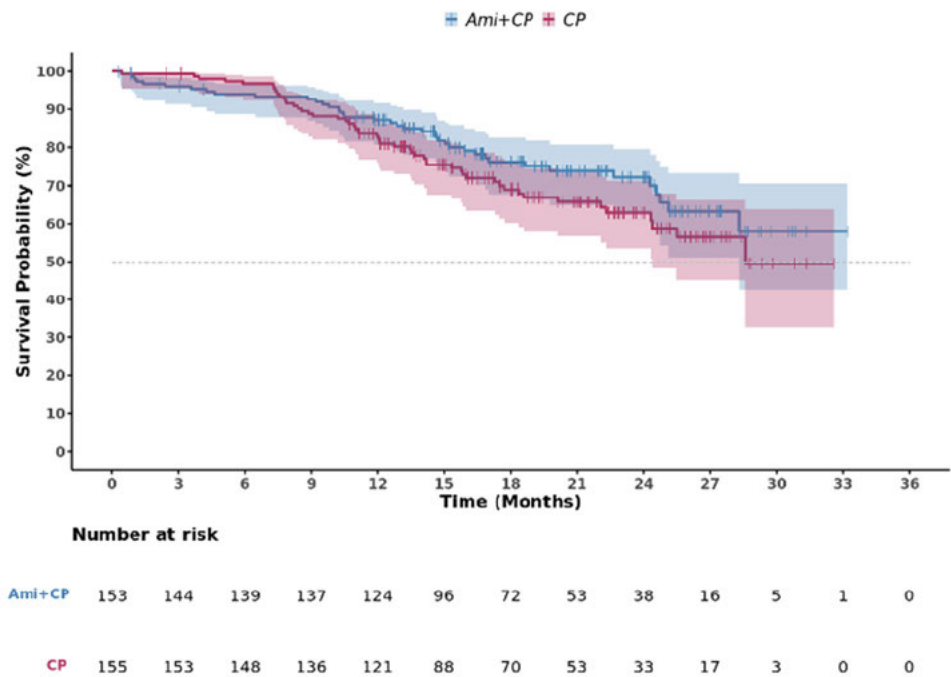
Tabela 13.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla P-CTH, PAPILLON

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC i BIC	5-letni PFS	Mediana PFS [miesiące]
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony Gamma					

3.3.1.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Przeżycie całkowite w badaniu PAPILLON definiowane było jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny. Wykres 4 przedstawia porównanie krzywych Kaplana-Meiera dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH.

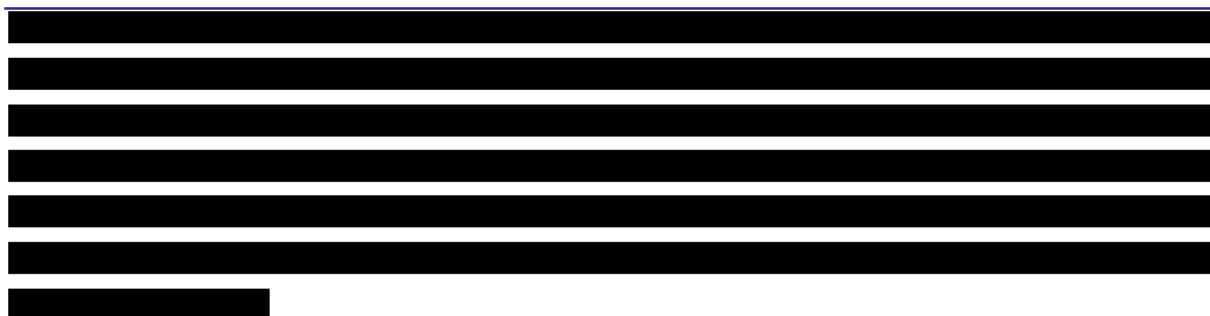
Wykres 4.
Krzywe Kaplana Meiera – OS, badanie PAPILLON



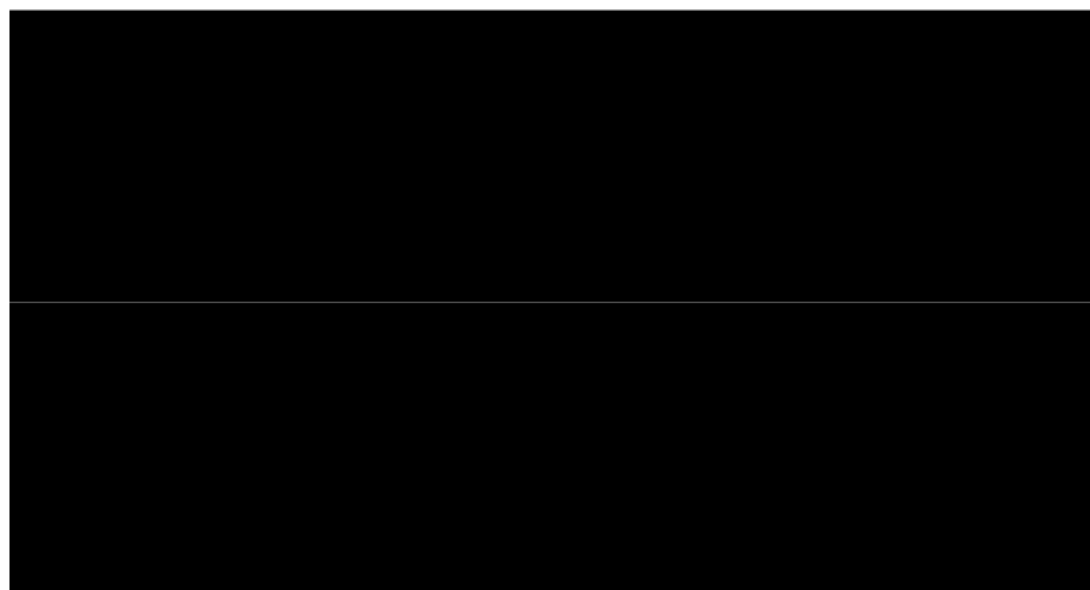
Ami+CP – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed, CP – karboplatyna + pemetreksed

AMI IV + KAR + PMX

Długoterminowe ekstrapolacje OS dla AMI IV + KAR + PMX przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 5). Tabela 14 przedstawia wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowanych modeli, wyniki 5- i 10-letniego OS oraz medianę OS dla każdego rozkładu.



Wykres 5.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON



Ami+CP – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed

Tabela 14.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC i BIC	5-letni OS	10-letni OS	Mediana OS (miesiące)
Wykładniczy						
Weibulla						
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Gompertza						
Gamma						
Uogólniony Gamma						

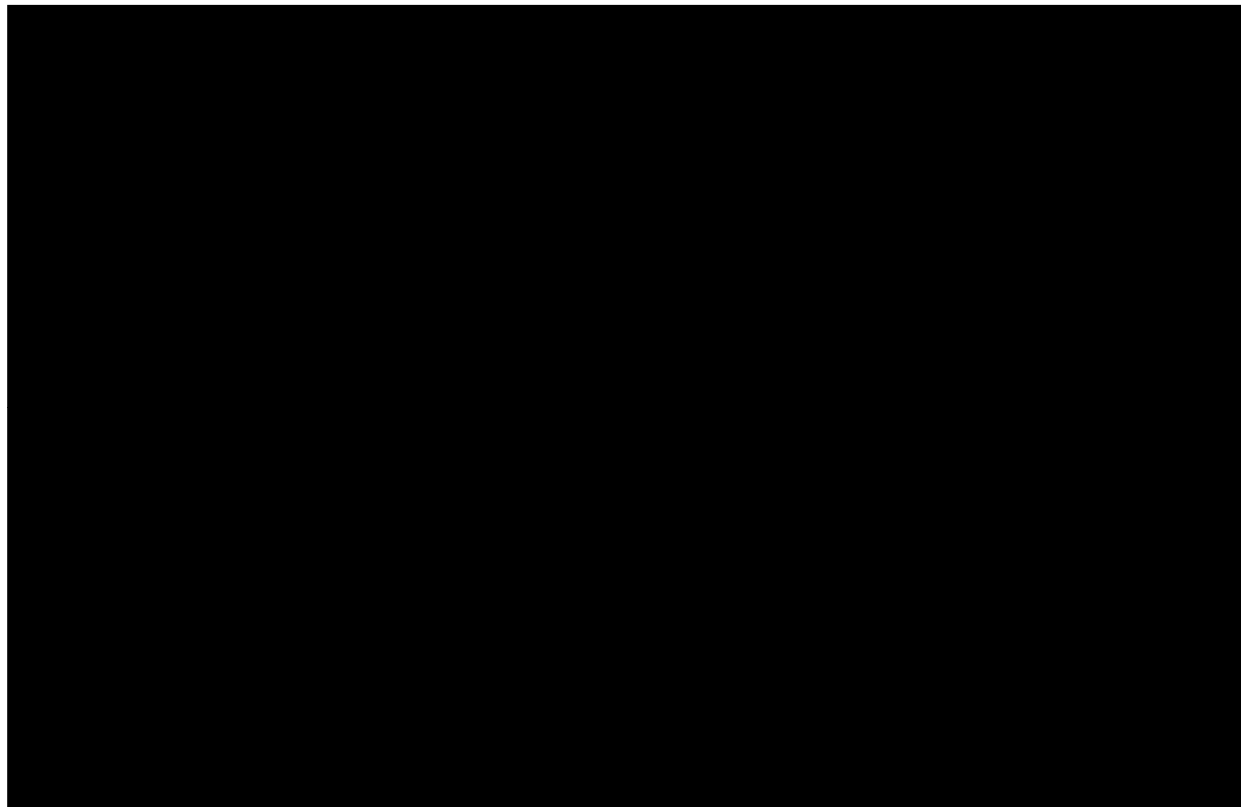
P-CTH

Pacjenci leczeni KAR + PMX po progresji choroby mieli możliwość przejścia na monoterapię AMI zgodnie z protokołem badania. Koniecznym było zatem dokonanie korekty danych w celu uniknięcia zaburzeń związanych z wpływem zmiany terapii na przeżycie całkowite pacjentów.

Wykres 6 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla P-CTH oraz P-CTH uwzględniające *cross-over* przy użyciu różnych metod dostosowania.

Wykres 6.

Krzywe KM dla P-CTH i P-CTH po dostosowaniu metodą RPSFT bez ponownego cenzorowania, TSE bez ponownego cenzorowania i IPCW dla OS, gdzie n=78, PAPILLON

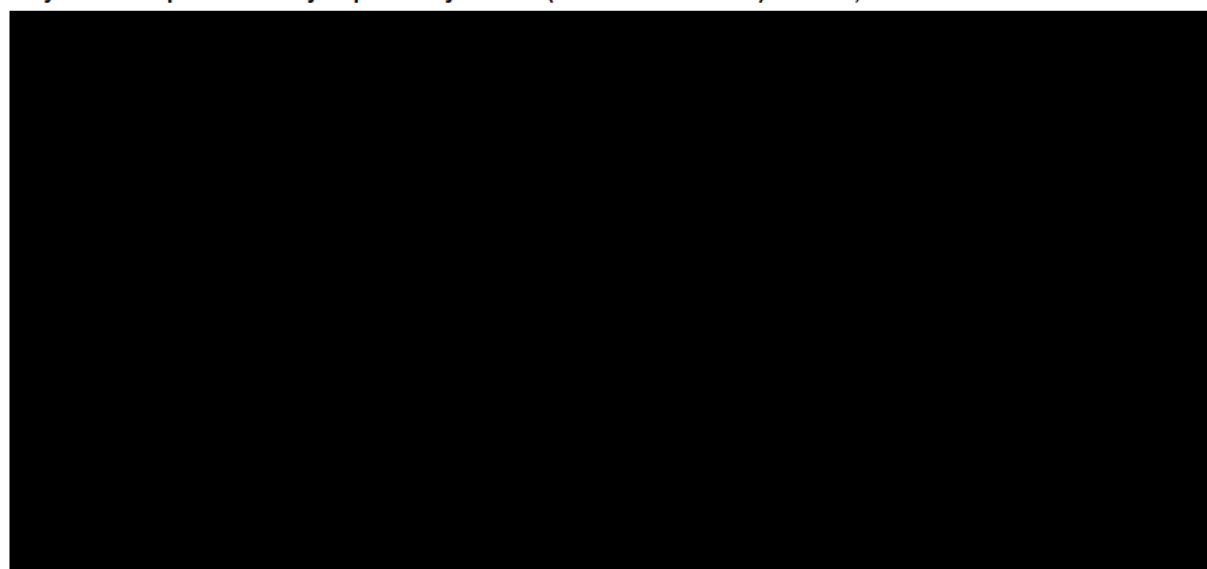


CP – karboplatyna + pemetreksed

Długoterminowe ekstrapolacje OS dla P-CTH uwzględniające dostosowanie metodą IPCW przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 8). W tabeli poniżej (Tabela 15) przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowanych modeli, wyniki 5- i 10-letniego OS oraz medianę OS.

Wykres 7.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS (dostosowanie IPCW) – P-CTH, PAPILLON



KM - krzywa Kaplana Meiera, CP – karboplatyna + pemetreksed

Tabela 15.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS (dostosowanie IPCW) – P-CTH, PAPILLON

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC i BIC	5-letni OS	10-letni OS	Mediana OS (miesiące)
Wykładniczy						
Weibulla						
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Uogólniony Gamma						
Gamma						
Gompertza						

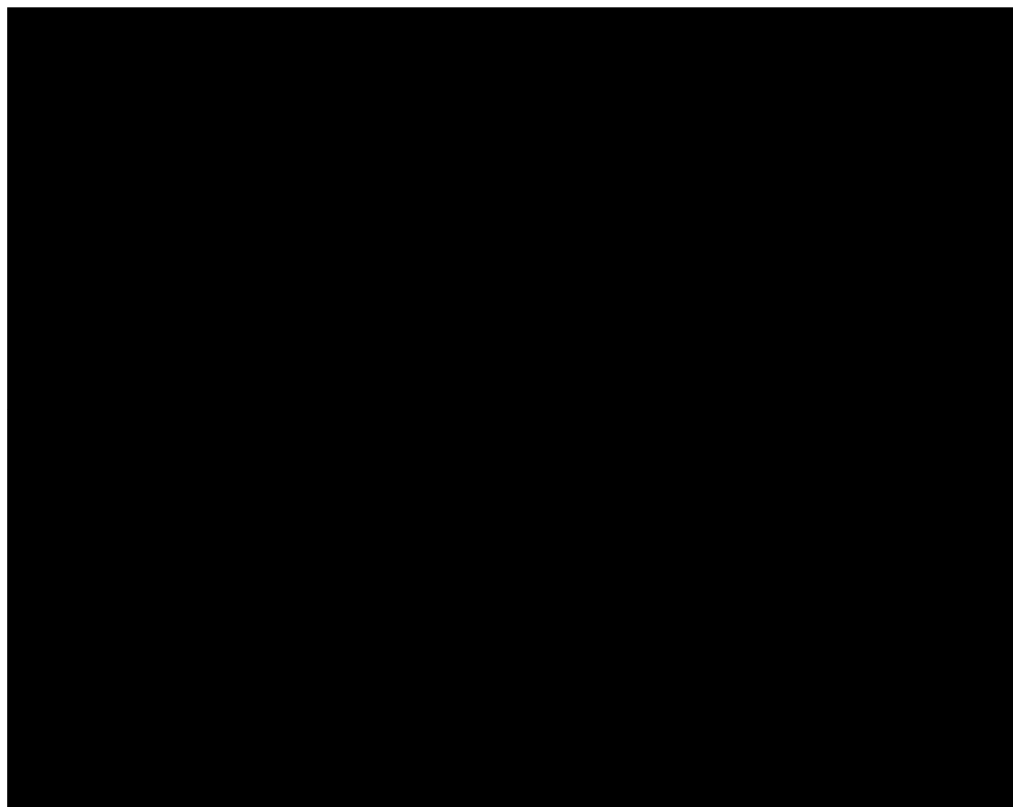
3.3.1.3. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

Czas do przerwania leczenia zdefiniowano jako czas od randomizacji do przerwania terapii z dowolnego powodu, wliczając progresję choroby, toksyczność leczenia lub zgon pacjenta. Krzywa KM może uwzględniać korzyści kliniczne u pacjentów kontynuujących leczenie po progresji choroby, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RECIST.

Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 8.

Krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie PAPILLON

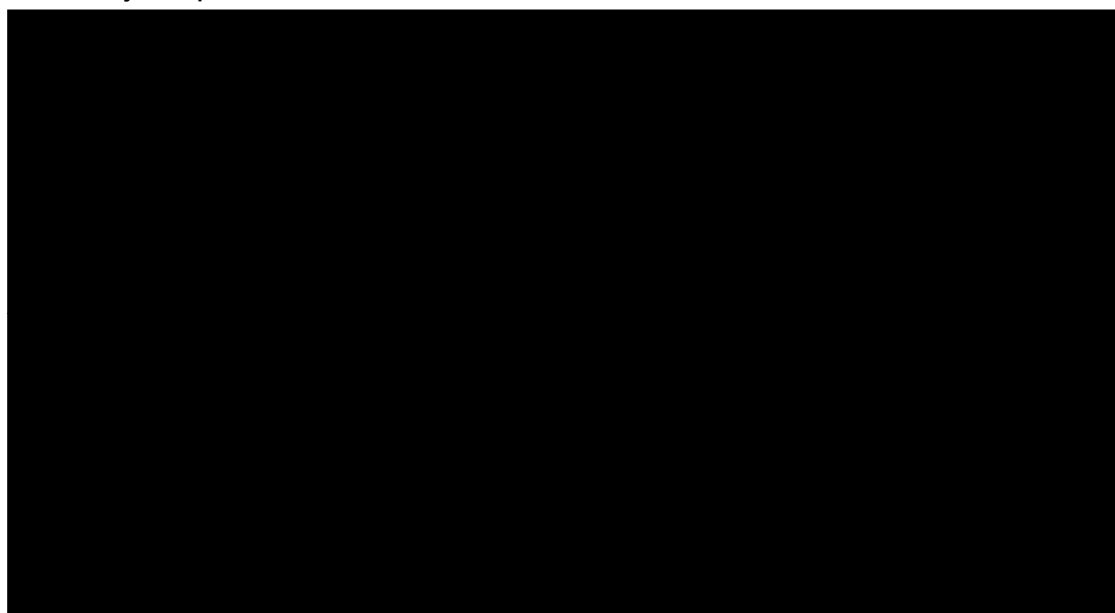


ACP – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed, CP – karboplatyna + pemetreksed

W celu dokładniejszego oszacowania kosztów leczenia AMI IV + KAR + PMX, zastosowano oddzielne krzywe TTDD dla AMI IV oraz KAR + PMX. W analizie uwzględniono osobne krzywe.

Wykres 9.

Osobne krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie PAPILLON



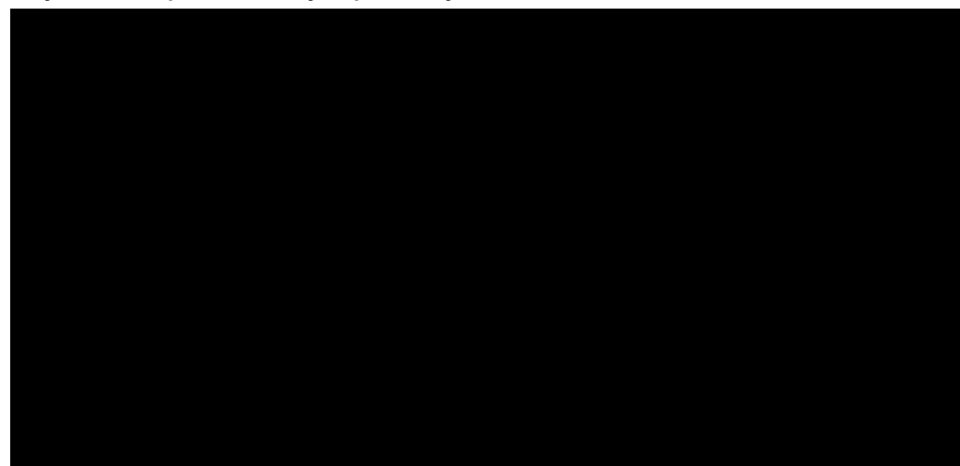
KM – krzywa Kaplana-Meiera, CP – karboplatyna + pemetreksed

AMI IV + KAR + PMX

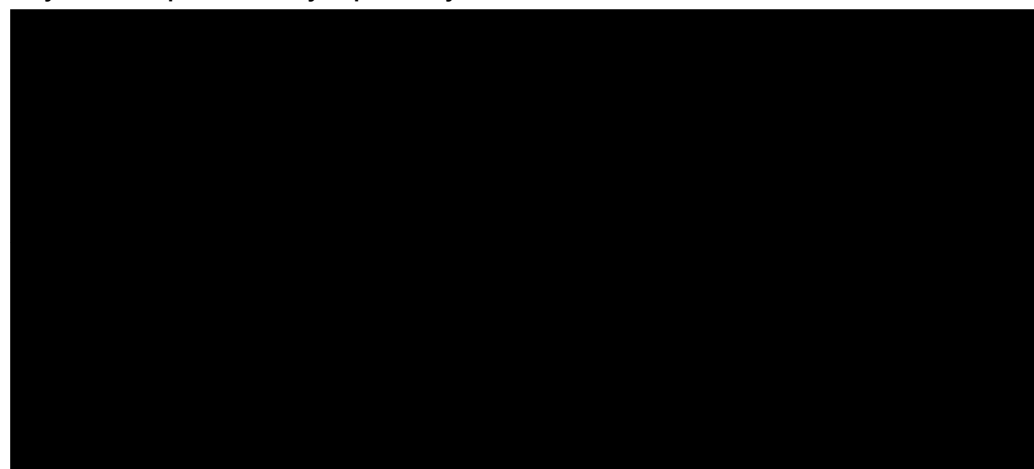
Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne TTDD w ramieniu AMI IV + KAR + PMX dla samego amiwantamabu (Wykres 10) oraz dla KAR + PMX (Wykres 11). Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabelach poniżej: dla samego amiwantamabu (Tabela 16) oraz dla KAR + PMX (Tabela 17).



Wykres 10.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI IV w ramieniu AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON



Wykres 11.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – KAR + PMX w ramieniu AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON



Wykres 12.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – P-CTH, PAPILLON

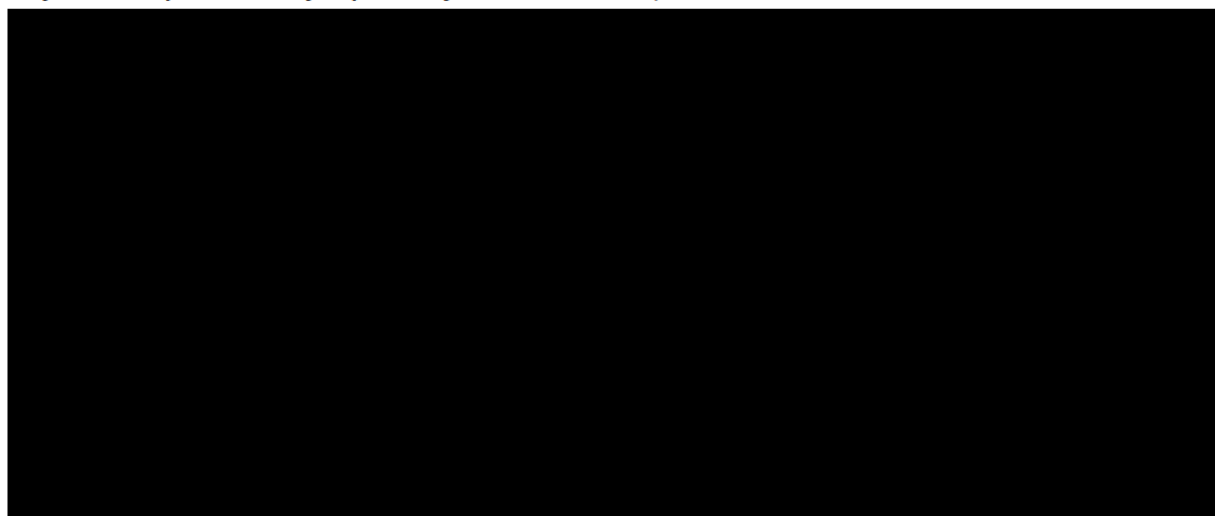


Tabela 18.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla P-CTH, PAPILLON

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC i BIC	5-letni TTDD	Mediana TTDD [miesiące]
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normal					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony Gamma					

3.3.2. Populacja cEGFR 1L

Efektywność AMI SC + LAZ oraz OZM zaczerpnięto z badania MARIPOSA. Punkt odcięcia zbierania danych PFS to 11 sierpnia 2023 r., a danych OS grudzień 2024 r.

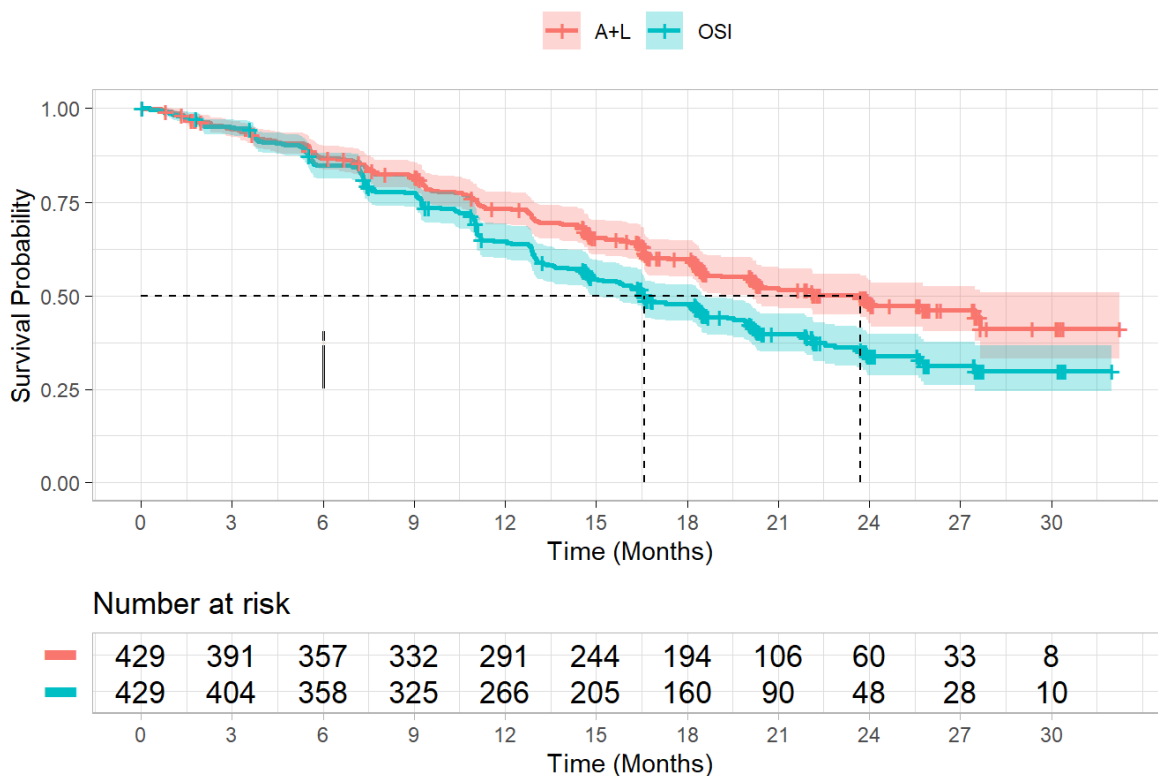
Efektywność terapii ERL/GEF oraz AFA określono w oparciu o wyniki porównania pośredniego względem AMI SC + LAZ przez wspólną grupę referencyjną OZM, bazującego na danych z badania FLAURA [10]. W analizie podstawowej uwzględniono współczynniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla OS i PFS z badania FLAURA i odniesiono do oszacowanych krzywych przeżycia dla OZM. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyznaczone w ramach porównania pośredniego z AMI + LAZ współczynniki HR i odniesiono je do oszacowanych krzywych przeżycia dla AMI (scenariusz HR). Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej efektywność AFA przyjęto na takim samym poziomie, jak efektywność ERL/GEF.

3.3.2.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Przeżycie wolne od progresji było pierwszorzędnym punktem w badaniu MARIPOSA, definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Oceniane było przez niezależną komisję na podstawie kryteriów RECIST.

Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 13).

Wykres 13.
Krzywe Kaplana-Meiera PFS (BICR) – badanie MARIPOSA



A+L – amiwantamab + lazertynib, OSI – ozymertynib

AMI SC + LAZ

Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i dopasowanych krzywych parametrycznych dla AMI SC + LAZ przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 14).



Wykres 14.

Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI SC + LAZ, MARIPOSA



Tabela 19.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla AMI SC +LAZ, MARIPOSA

Rozkład	AIC	BIC	5-letni PFS	10-letni PFS	Mediana PFS (miesiące)
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony gamma					
Funkcje sklejane, hazard, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, odds, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, normal, 1 węzeł					

OZM

Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i dopasowanych krzywych parametrycznych dla OZM przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 15.

Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – OZM, MARIPOSA

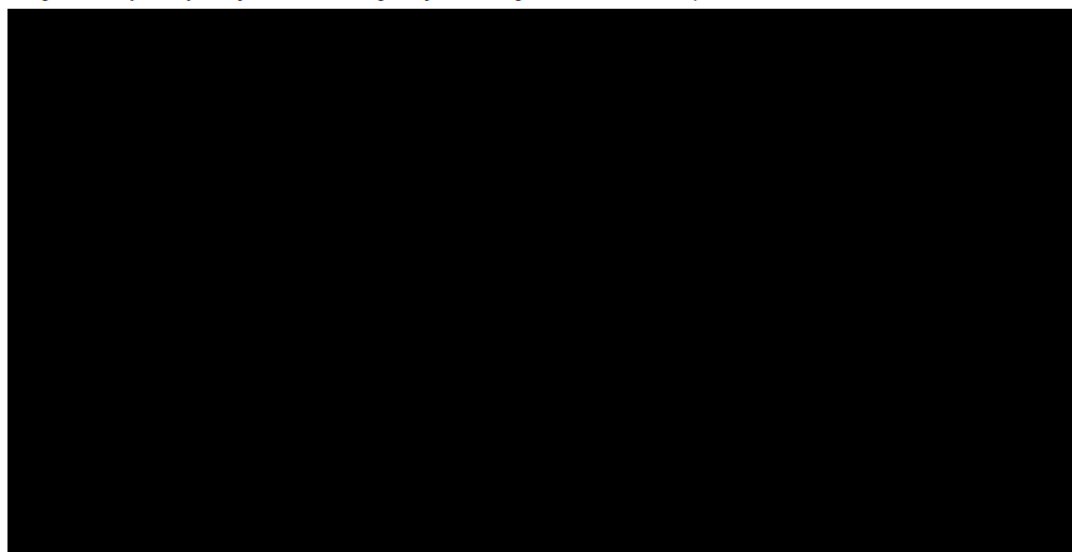


Tabela 20.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla OZM, MARIPOSA

Rozkład	AIC	BIC	5-letni PFS	10-letni PFS	Mediana PFS (miesiące)
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony gamma					
Funkcje sklejane, hazard, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, odds, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, normal, 1 węzeł					

ERL/GEF oraz AFA

Przyjęte w obliczeniach współczynniki HR w zakresie PFS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

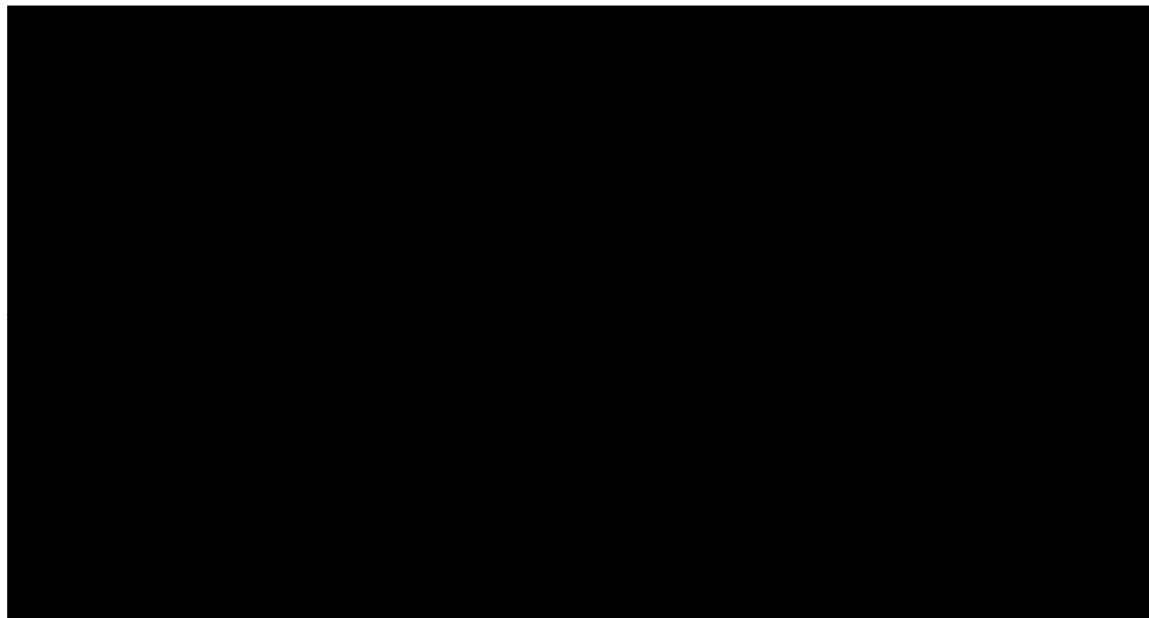
Wyniki porównania pośredniego dla AMI SC + LAZ vs ERL/GEF oraz AFA w zakresie PFS

Porównanie	Scenariusz	HR liczony względem	HR	95% CI
AMI SC + LAZ vs ERL/GEF	Analiza podstawowa	OZM	2,22	(1,77; 2,79)
AMI SC + LAZ vs AFA			2,22	(1,77; 2,79)
AMI SC + LAZ vs ERL/GEF	Scenariusz HR	AMI + LAZ	3,17	(2,33; 4,35)
AMI SC + LAZ vs AFA			3,17	(2,33; 4,35)

Na wykresie poniżej zestawiono parametryczne krzywe PFS dla AMI SC + LAZ, OZM, ERL/GEF i AFA uwzględnione w analizie podstawowej.

Wykres 16.

Krzywe KM i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI SC + LAZ, OZM, ERL/GEF oraz AFA – populacja cEGFR 1L

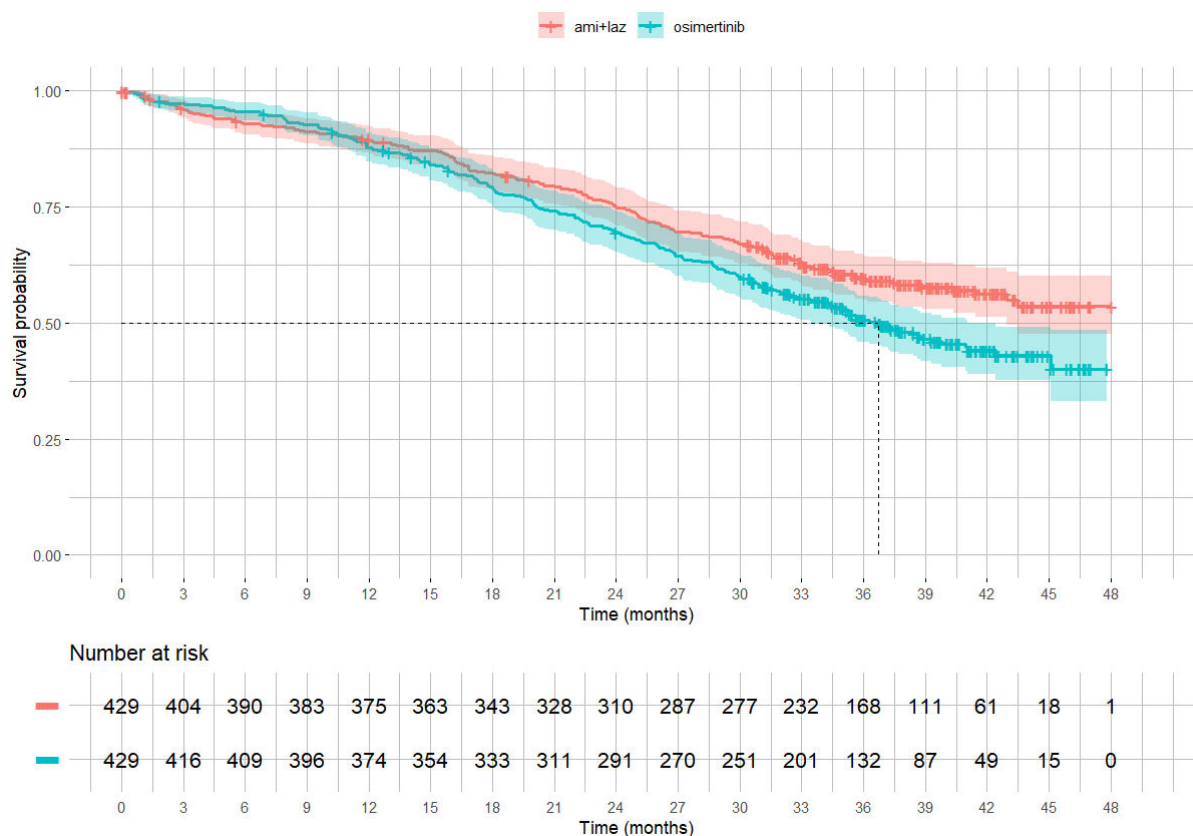


1st-gen EGFR TKIs – ERL/GEF; 2nd-gen EGFR TKIs – AFA

3.3.2.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Przeżycie całkowite w badaniu MARIPOSA definiowane było jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 17).

Wykres 17.
Krzywe Kaplana-Meiera OS – badanie MARIPOSA

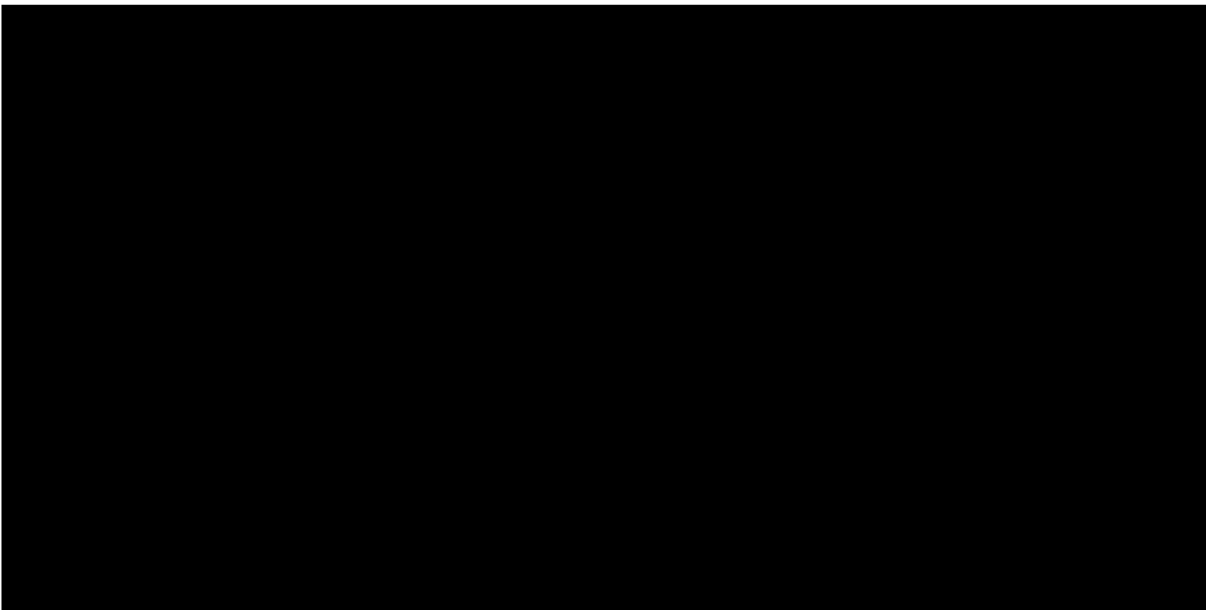


A+L – amiwantamab + lazertynib, OSI – ozymertynib

AMI SC + LAZ

Ekstrapolację krzywej OS poza horyzont czasowy badania dla AMI SC + LAZ przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 18). W poniższej tabeli (Tabela 20) przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych oraz 5- i 10-letnie OS wraz z medianą OS dla każdego rozkładu.

Wykres 18.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI SC +LAZ, MARIPOSA



Wykres 19.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI SC +LAZ, MARIPOSA, punkt odcięcia danych sierpień 2023 r. oraz grudzień 2024 r.



IA1 – punkt odcięcia danych sierpień 2023 r.; FA – punkt odcięcia danych grudzień 2024 r.

Tabela 22.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla AMI SC + LAZ, MARIPOSA

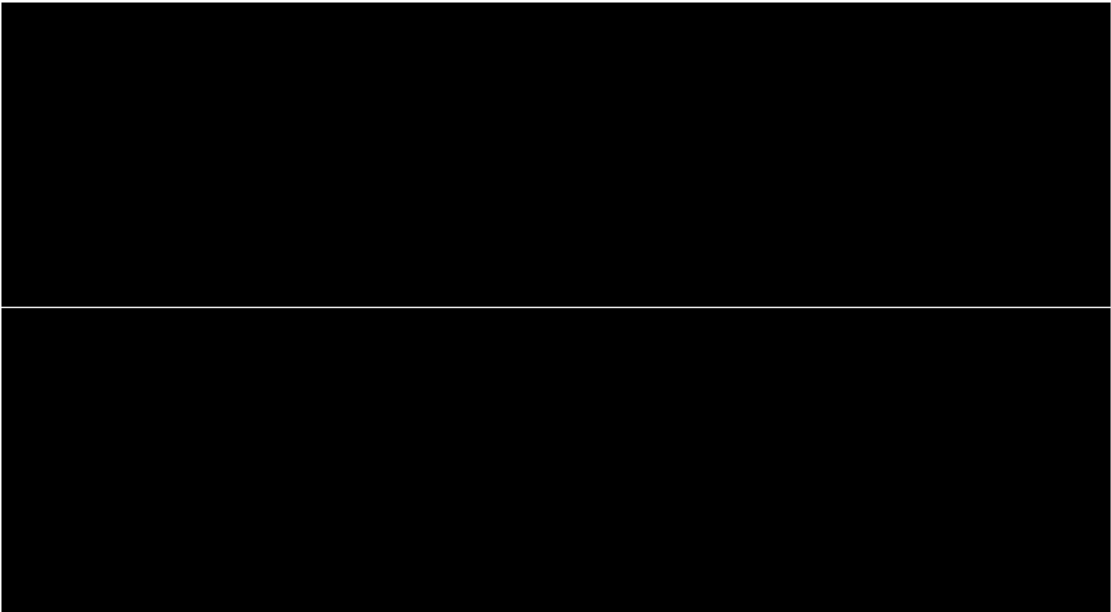
Rozkład	AIC	BIC	5-letni OS	10-letni OS	Mediana OS (miesiące)
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					

Rozkład	AIC	BIC	5-letni OS	10-letni OS	Mediana OS (miesiące)
Uogólniony gamma					
Funkcje sklejane, hazard, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, odds, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, normal, 1 węzeł					

OZM

Dopasowane krzywe OS dla OZM przedstawiono na wykresie poniżej. W tabeli przedstawiono wartości kryteriów AIC, BIC, 5- i 10-letni OS oraz medianę wyników OS dla każdego rozkładu.

Wykres 20.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – OZM, MARIPOSA



Wykres 21.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – OZM, MARIPOSA, punkt odcięcia danych sierpień 2023 r. oraz grudzień 2024 r.



IA1 – punkt odcięcia danych sierpień 2023 r.; FA – punkt odcięcia danych grudzień 2024 r.

Tabela 23.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla OZM, MARIPOSA

Rozkład	AIC	BIC	5-letni OS	10-letni OS	Mediana OS (miesiące)
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony gamma					
Funkcje sklejane, hazard, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, odds, 1 węzeł					
Funkcje sklejane, normal, 1 węzeł					

ERL/GEF oraz AFA

Przyjęte w obliczeniach współczynniki HR w zakresie OS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Wyniki porównania pośredniego dla AMI SC + LAZ vs ERL/GEF oraz AFA w zakresie OS

Porównanie	Scenariusz	HR liczony względem	HR	95% CI
AMI SC + LAZ vs ERL/GEF	Analiza podstawowa	OZM	1,25	(1,00;1,56)
AMI SC + LAZ vs AFA			1,25	(1,00;1,56)

Porównanie	Scenariusz	HR liczony względem	HR	95% CI
AMI SC + LAZ vs ERL/GEF	Scenariusz HR	AMI+LAZ	1,67	(1,23; 2,27)
AMI SC + LAZ vs AFA			1,67	(1,23; 2,27)

Na wykresie poniżej zestawiono parametryczne krzywe OS dla AMI SC + LAZ, OZM, ERL/GEF i AFA uwzględnione w analizie podstawowej.

Wykres 22.

Krzywe KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI SC + LAZ, OZM, ERL/GEF oraz AFA – populacja cEGFR 1L



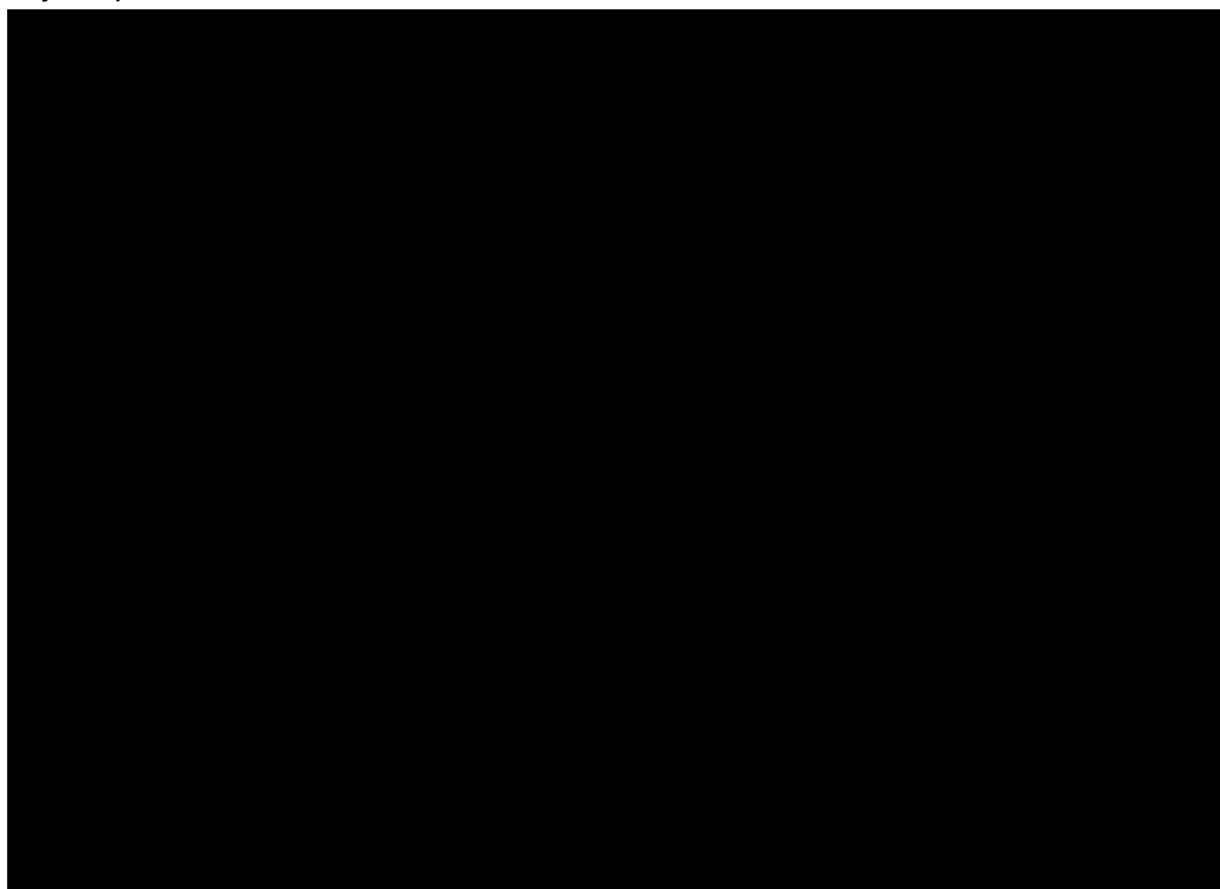
1st-gen EGFR TKIs – ERL/GEF; 2nd-gen EGFR TKIs – AFA

3.3.2.3. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

Czas do przerwania leczenia zdefiniowano jako czas od randomizacji do przerwania terapii z dowolnego powodu, wliczając progresję choroby, toksyczność leczenia lub zgon pacjenta. Krzywa KM może uwzględniać korzyści kliniczne u pacjentów kontynuujących leczenie po progresji choroby, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RECIST.

Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 23.
Krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie MARIPOSA



AMI SC+ LAZ

Krzywe TTDD zostały dopasowane oddzielnie dla AMI SC oraz LAZ, ze względu na fakt, iż pacjenci mogą otrzymywać obie substancje lub tylko jedną z nich.

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne TTDD w ramieniu AMI SC + LAZ dla samego AMI (Wykres 10) oraz dla LAZ (Wykres 11). Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabelach poniżej: dla samego AMI (Tabela 16) oraz dla LAZ (Tabela 17).

Wykres 24.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI SC w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA



KM – krzywa Kaplana-Meiera; FA – analiza końcowa

Tabela 25.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla AMI SC w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA

Rozkład	AIC	BIC	5-letni TTDD	10-letni TTDD	Mediana TTDD (miesiące)
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony gamma					

Wykres 25.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – LAZ w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA



KM – krzywa Kaplana-Meiera; FA – analiza końcowa

Tabela 26.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla LAZ w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA

Rozkład	AIC	BIC	5-letni TTDD	10-letni TTDD	Mediana TTDD (miesiące)
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony gamma					

OZM

Dopasowane krzywe parametryczne przedstawiono na poniższym wykresie. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.

Wykres 26.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – OZM, MARIPOSA



KM – krzywa Kaplana-Meiera; FA – analiza końcowa

Tabela 27.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla OZM, MARIPOSA

Rozkład	AIC	BIC	5-letni TTDD	10-letni TTDD	Mediana TTDD (miesiące)
Wykładniczy					
Weibulla					
Log-normalny					
Log-logistyczny					
Gompertza					
Gamma					
Uogólniony gamma					

ERL/GEF oraz AFA

Ze względu na fakt, iż nie przeprowadzono porównania pośredniego dla TTDD, w analizie przyjęto, że współczynniki HR w zakresie TTDD są takie same, jak współczynniki HR w zakresie PFS. Przyjęte w obliczeniach współczynniki HR w zakresie TTDD przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

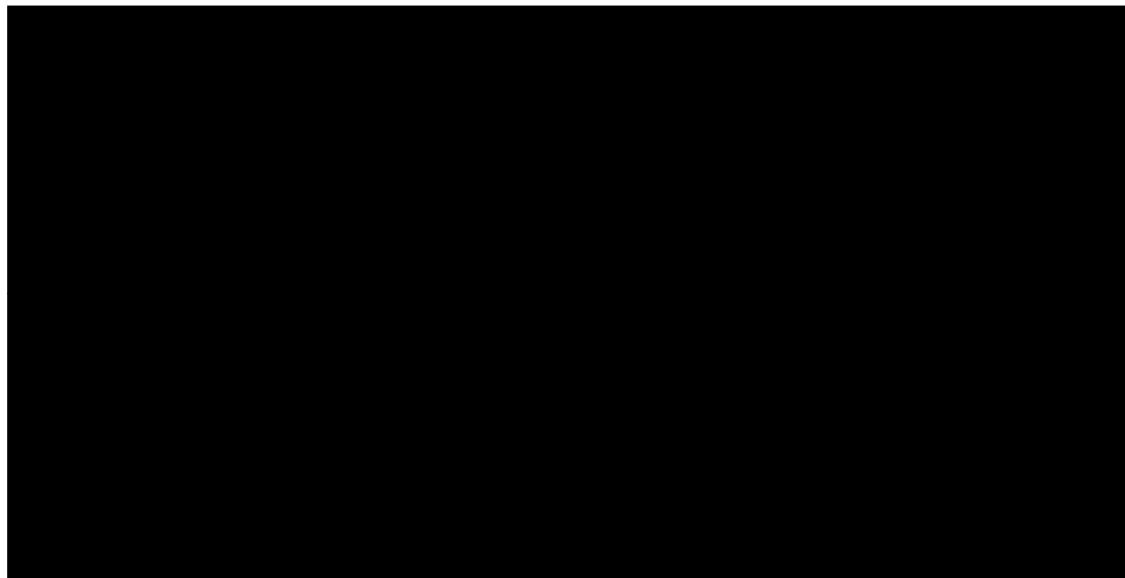
Wyniki porównania pośredniego dla AMI SC + LAZ vs ERL/GEF oraz AFA w zakresie TTDD

Porównanie	Scenariusz	HR liczony względem	HR	95% CI
AMI SC + LAZ vs ERL/GEF	Analiza podstawowa	OZM	2,22	(1,77; 2,79)
AMI SC + LAZ vs AFA			2,22	(1,77; 2,79)
AMI SC + LAZ vs ERL/GEF	Scenariusz HR	LAZ	3,17	(2,33; 4,35)
AMI SC + LAZ vs AFA			3,17	(2,33; 4,35)

Na wykresie poniżej zestawiono parametryczne krzywe PFS dla AMI SC + LAZ, OZM, ERL/GEF i AFA uwzględnione w analizie podstawowej.

Wykres 27.

Krzywe KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI SC, LAZ, OZM, ERL/GEF oraz AFA – populacja cEGFR 1L



1st-gen EGFR TKIs – ERL/GEF; 2nd-gen EGFR TKIs – AFA; KM – krzywa Kapłana-Meiera

3.3.3. Populacja cEGFR 2L+

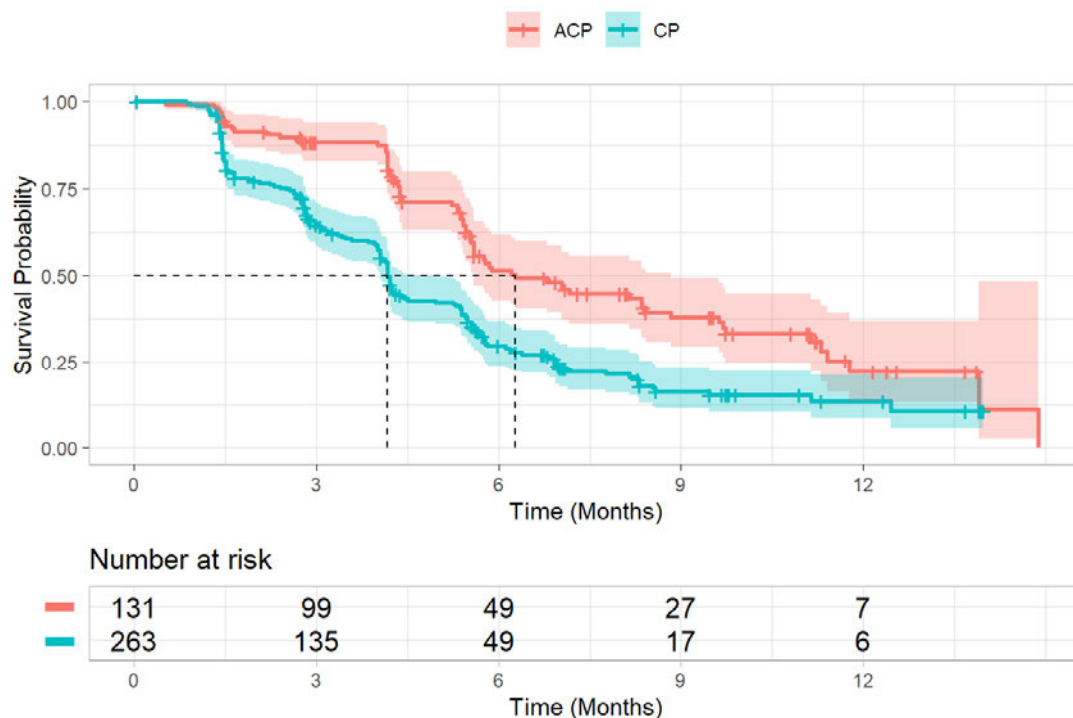
Efektywność AMI i komparatora zaczerpnięto z badania MARIPOSA-2. Punkt odcięcia danych OS, TTDD oraz IC-PFS to lipiec 2024 r., natomiast danych PFS to 10 lipca 2023 r. W badaniu MARIPOSA-2 interwencja w postaci AMI IV + KAR + PMX została porównana ze schematem KAR + PMX. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce pacjenci stosują różne schematy chemioterapii zawierające związki platyny (P-CTH) – cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z pemetreksedem, paklitakselem lub winorelbina. W związku z tym efektywność P-CTH utożsamiono z efektywnością KAR + PMX.

3.3.3.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Przeżycie wolne od progresji było pierwszorzędnym punktem w badaniu MARIPOSA-2, definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Oceniane było przez niezależną komisję oraz badacza na podstawie kryteriów RECIST.

Porównanie krzywych Kapłana-Meiera przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 28).

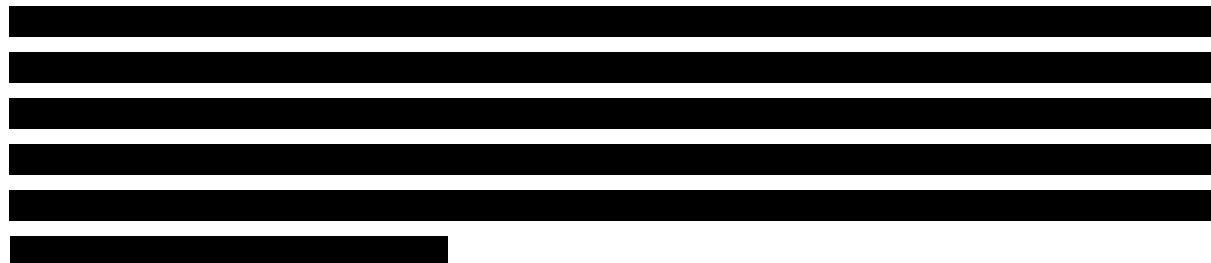
Wykres 28.
Krzywe Kaplana-Meiera PFS (BICR) – badanie MARIPOSA-2



ACP – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed, CP – karboplatyna + pemetreksed

AMI IV + KAR + PMX

Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i dopasowanych krzywych parametrycznych dla AMI IV + KAR + PMX przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 29).



Wykres 29.

Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2



KM – krzywa Kaplana-Meiera

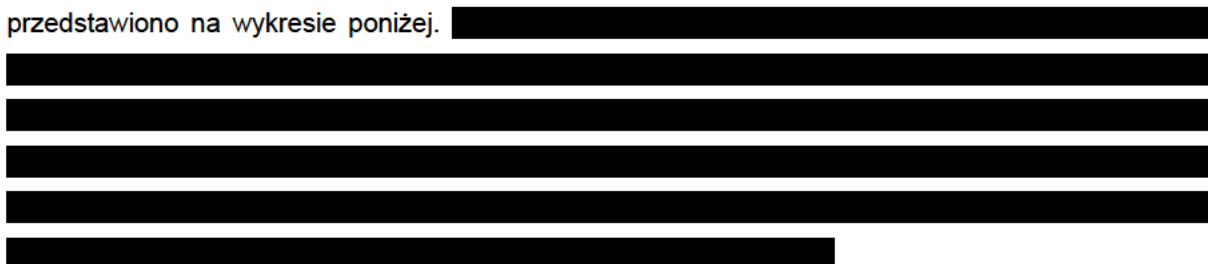
Tabela 29.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC I BIC	Roczny PFS	3-letni PFS	Mediana PFS (mies.)
Wykładniczy						
Weibulla						
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Gompertza						
Gamma						
Uogólniony Gamma						
Funkcje sklejane, hazard, 1 węzeł						
Funkcje sklejane, odds, 1 węzeł						
Funkcje sklejane, normal, 1 węzeł						

P-CTH

Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i dopasowanych krzywych parametrycznych dla P-CTH przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 30.
Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – P-CTH, MARIPOSA-2



KM – krzywa Kaplana-Meiera

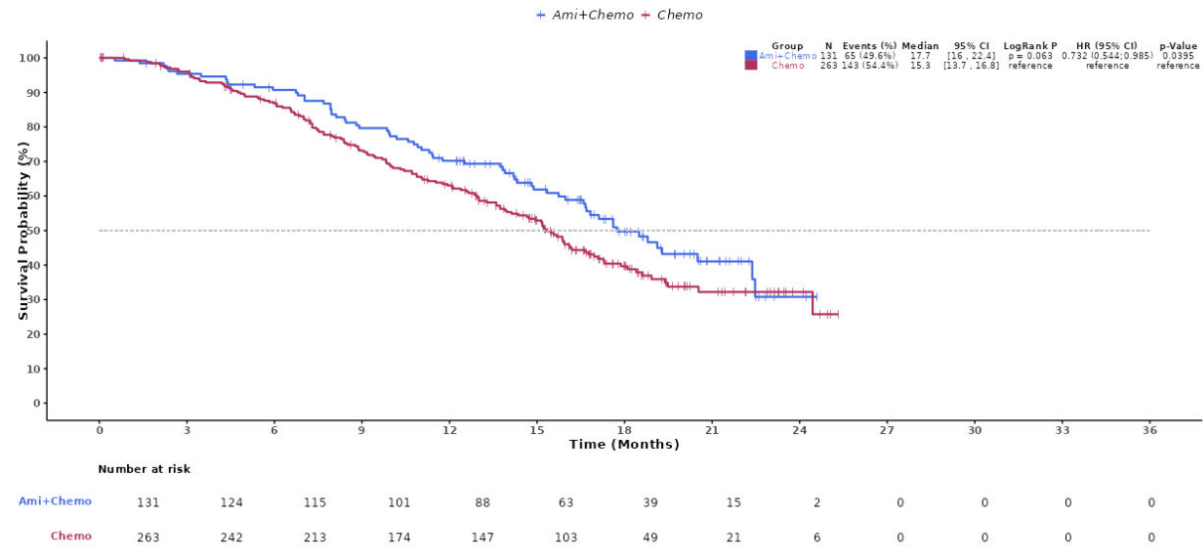
Tabela 30.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla P-CTH, MARIPOSA-2

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC I BIC	Roczny PFS	3-letni PFS	Mediana PFS (mies.)
Wykładniczy						
Weibulla						
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Gompertza						
Gamma						
Uogólniony Gamma						
Funkcje sklejane, hazard, 1 węzeł						
Funkcje sklejane, odds, 1 węzeł						
Funkcje sklejane, normal, 1 węzeł						

3.3.3.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Przeżycie całkowite w badaniu MARIPOSA-2 definiowane było jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 31).

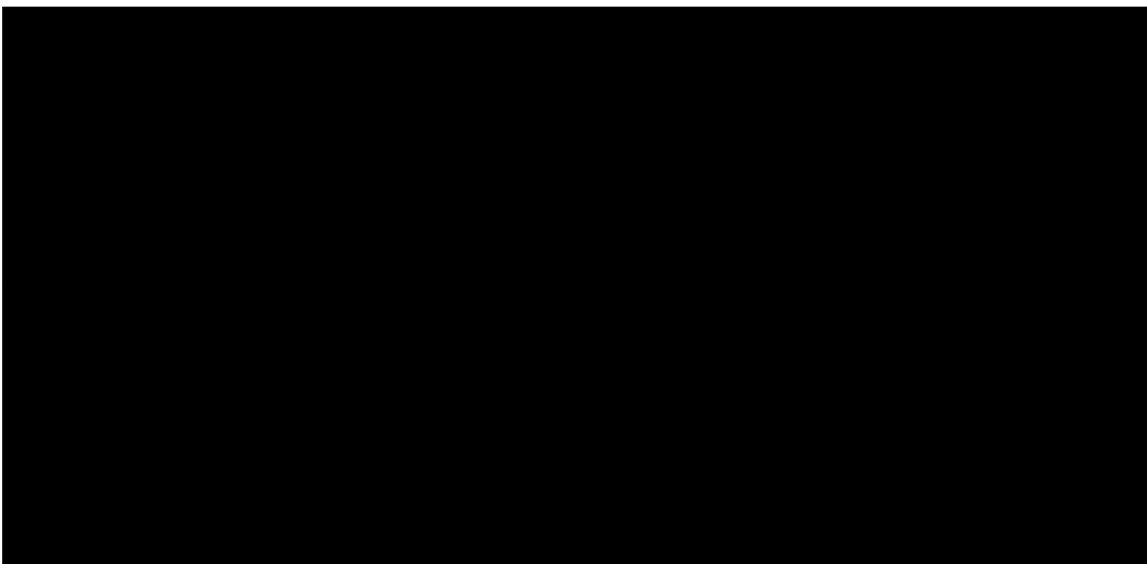
Wykres 31.
Krzywe Kaplana-Meiera OS – badanie MARIPOSA-2



AMI IV + KAR + PMX

Krzywe Kaplana-Meiera OS wraz z ekstrapolowanymi krzywymi parametrycznymi dla AMI zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 32.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI IV+ KAR + PMX, MARIPOSA-2



Ami+Chemo – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed

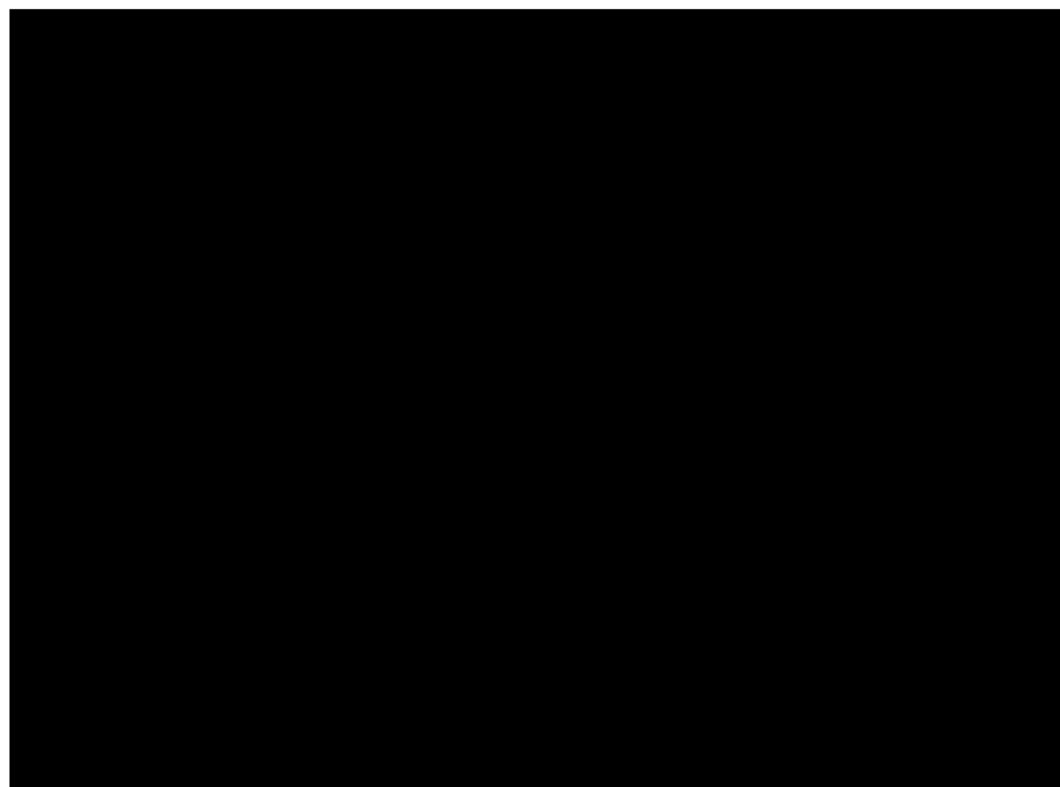
Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC I BIC	5-letni OS	10-letni OS	Mediana OS (mies.)
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Uogólniony Gamma						
Gamma						
Gompertza						

3.3.3.3. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

Czas do przerwania leczenia w badaniu MARIPOSA-2 zdefiniowano jako czas od randomizacji do przerwania terapii z dowolnego powodu, wliczając progresję choroby, toksyczność leczenia lub zgon pacjenta. Krzywa KM może uwzględniać korzyści kliniczne u pacjentów kontynuujących leczenie po progresji choroby, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RECIST.

Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 34.
Krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie MARIPOSA-2



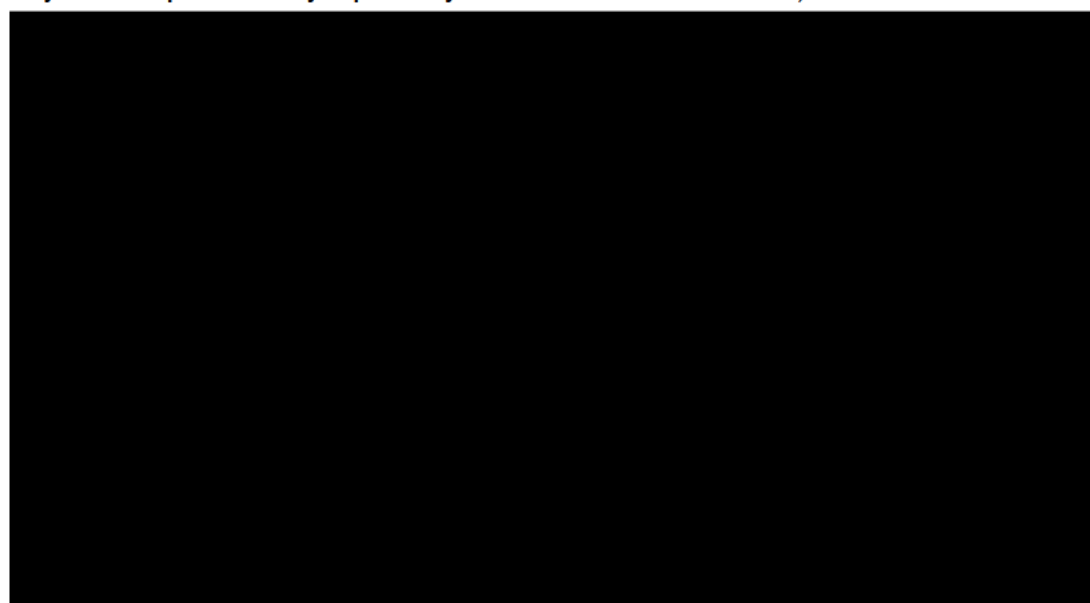
Ami+Chemo – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed, Chemo – karboplatyna + pemetreksed

AMI IV + KAR + PMX

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne TTDD. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



Wykres 35.
Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2



Ami+Chemo – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed

Tabela 33.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC I BIC	Roczny TTDD	3-letni TTDD	Mediana TTDD (mies.)
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████
Uogólniony Gamma	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████

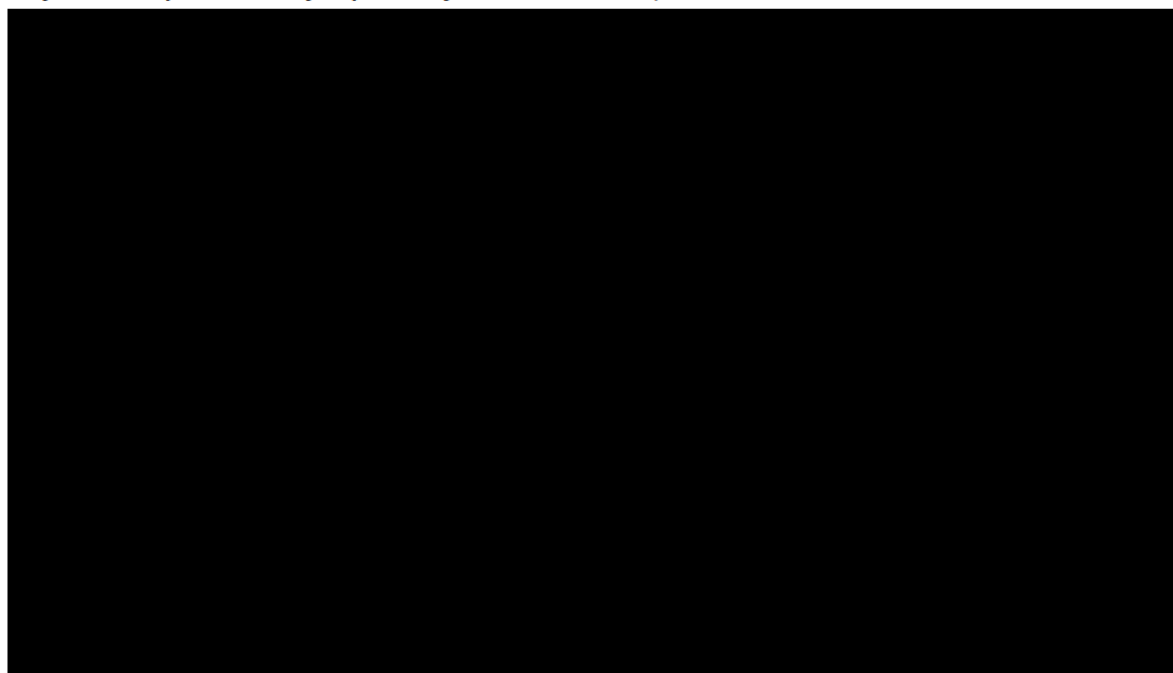
P-CTH

Krzywą Kaplana-Meiera wraz dopasowanymi krzywymi parametrycznymi TTDD przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 36.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – P-CTH, MARIPOSA-2



Chemo – karboplatyna + pemetreksed

Tabela 34.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla P-CTH, MARIPOSA-2

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC I BIC	Roczny TTDD	3-letni TTDD	Mediana TTDD (mies.)
Wykładniczy						
Weibulla						
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Uogólniony Gamma						
Gamma						
Gompertza						

3.3.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte założenia w zakresie efektywności interwencji:

Tabela 35.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych interwencji

Populacja	Porównanie	Parametr	Wariant	Krzywa dla interwencji	Krzywa dla komparatora
Wszystkie analizowane wskazania	Wszystkie analizowane porównania	TTDD / PFS			
		PFS			
		OS			
		OS			
		OS			
Populacja EGFRex20 1L	AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH	TTDD			
		TTDD			
		TTDD			
		PFS			
		OS			
Populacja cEGFR 1L	AMI SC + LAZ vs OZM	OS			
		TTDD			

Populacja	Porównanie	Parametr	Wariant	Krzywa dla interwencji	Krzywa dla komparatora
Populacja cEGFR 2L+	AMI SC + LAZ vs ERL/GEF AMI SC + LAZ vs AFA	PFS			
		OS			
		TTDD			
		PFS			
Populacja cEGFR 2L+	AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH	PFS / IC-PFS			
		OS			
		TTDD			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

3.4.1.3.2. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.4.2. Dawkowanie leków i czas trwania terapii

3.4.2.1. DAWKOWANIE INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

Dawkowanie leków składających się na P-CTH w niniejszej analizie określono, bazując na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2022 [12], ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania. W przypadku karboplatyny dawkę można obliczyć z zastosowaniem tzw. wzoru Calverta jako iloczyn docelowego poziomu AUC oraz poziomu GFR (ang. *glomerular filtration rate*) pacjenta. Zalecenia PTOK 2022 wskazują docelowo AUC 5-6, jednak z uwagi na brak danych o poziomie GFR w populacji docelowej, nie można ustalić jednoznacznie dawki karboplatyny. Przyjęto zatem dawkę 550 mg za autorami oryginalnego modelu. Dawkowanie AMI, LAZ oraz pozostałych interwencji określono zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL) odpowiednich leków.

We wszystkich modelach uwzględniono odsetek dawek, które były zaplanowane do podania, ale z różnych względów nie zostały podane. Odsetek ten obliczono, dzieląc liczbę dawek, które otrzymali pacjenci w badaniach PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2, przez liczbę dawek, których podania oczekiwano od randomizacji do czasu przerwania leczenia, zgodnie z protokołami badań. Odsetki te oszacowano dla każdej interwencji w badaniu oddzielnie. W przypadku schematów, których nie stosowano u pacjentów w wymienionych wyżej badaniach, takich jak: CIS/KAR + PAC, CIS/KAR + GEM, CIS/KAR + ETO, CIS/KAR + WIN, odsetek pominiętych dawek przyjęto jak dla schematu KAR + PMX. Dla ERL, GEF i AFA przyjęto odsetek jak dla OZM.

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w warunkach rzeczywistych, pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego leczenia. W związku z tym dane z badań klinicznych odzwierciedlają skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Ekspozycję pacjenta na leczenie odzwierciedla względna intensywność dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*). Dla schematów CIS + PMX, CIS/KAR + PAC, CIS/KAR + GEM, CIS/KAR + ETO, CIS/KAR + WIN założono RDI jak dla schematu KAR + PMX.

Oceniana interwencja oraz OZM, AFA i ERL/GEF stosowane są do wystąpienia progresji, w związku z czym czas trwania leczenia określono zgodnie z przebiegiem krzywej czasu do przerwania leczenia TTDD. W ramach analizy wrażliwości krzywą TTDD utożsamiano z krzywą PFS. W przypadku schematów chemioterapii jednolekowej oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny przyjęto, że czas trwania leczenia wynosi maksymalnie 12 tygodni (4 cykle 3-tygodniowe). Wyjątek stanowi PMX, który podawany jest do wystąpienia progresji.

Tabela 46.
Dawkowanie interwencji i komparatorów uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Dawka	Schemat dawkowania	Czas trwania terapii	% pominiętych dawek	RDI
Populacja EGFReX20 1L						
AMI IV + KAR + PMX	AMI IV	<80kg: 1 400 mg	1 raz na tydzień	Pierwsze 4 tygodnie	████	████
	AMI IV	≥80kg: 1 750 mg	1 raz na tydzień	Pierwsze 4 tygodnie	████	████
	AMI IV	<80kg: 1 750 mg	1 raz na 3 tyg.	Kolejne tygodnie: do progresji	████	████
	AMI IV	≥80kg: 2 100 mg	1 raz na 3 tyg.	Kolejne tygodnie: do progresji	████	████
	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	████	████
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
CIS + PMX	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	████	████
	CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
KAR + PMX	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	████	████
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
KAR + PAC	PAC	175 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
CIS + PAC	PAC	175 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
	CIS	80 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
CIS + GEM	GEM	1000 mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
	CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
KAR + GEM	GEM	1000 mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
KAR + ETO	ETO	100-120 mg/m ²	Dzień 1., 2. i 3. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
CIS + ETO	ETO	100-120 mg/m ²	Dzień 1., 2. i 3. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
	CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
KAR + WIN	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1. i 8. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	████	████

Schemat	Substancja	Dawka	Schemat dawkowania	Czas trwania terapii	% pominiętych dawek	RDI
CIS + WIN	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1 i 8. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	■	■
	CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■	■
Populacja cEGFR 1L						
AMI SC + LAZ	AMI SC	<80kg : 1 600 mg	1 raz na tydzień	Pierwsze 4 tygodnie	■	■
	AMI SC	≥80kg: 2240 mg	1 raz na tydzień	Pierwsze 4 tygodnie	■	■
	AMI SC	<80kg : 1 600 mg	1 raz na 2 tyg.	Kolejne tygodnie: do progresji	■	■
	AMI SC	≥80kg: 2240 mg	1 raz na 2 tyg.	Kolejne tygodnie: do progresji	■	■
	LAZ	240 mg	Codziennie	Do progresji	■	■
OZM	OZM	80 mg	Codziennie	Do progresji	■	■
ERL	ERL	150 mg	Codziennie	Do progresji	■	■
GEF	GEF	250 mg	Codziennie	Do progresji	■	■
AFA	AFA	40 mg	Codziennie	Do progresji	■	■
Populacja cEGFR 2L+						
AMI IV + KAR + PMX	AMI IV	<80kg : 1 400 mg	1 raz na tydzień	Pierwsze 4 tygodnie	■	■
	AMI IV	≥80kg: 1 750 mg	1 raz na tydzień	Pierwsze 4 tygodnie	■	■
	AMI IV	<80kg: 1 750 mg	1 raz na 3 tyg.	Kolejne tygodnie: do progresji	■	■
	AMI IV	≥80kg: 2 100 mg	1 raz na 3 tyg.	Kolejne tygodnie: do progresji	■	■
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■	■
	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	■	■
P-CTH	KAR + PMX	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	■
		KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■
	CIS + PMX	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	■
		CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■
	KAR + PAC	PAC	175 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■
		KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■
	CIS + PAC	PAC	175 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■
		CIS	80 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■

Schemat	Substancja	Dawka	Schemat dawkowania	Czas trwania terapii	% pominiętych dawek	RDI
KAR + WIN	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1.i 8. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	■	■
	KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■	■
CIS + WIN	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1.i 8. w 3 tyg. cyklu	4 cykle (3-tygodniowe)	■	■
	CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	4 cykle (3-tygodniowe)	■	■

i.v. – postać dożylna; p.o. – postać doustna

3.4.2.2. DAWKOWANIE SUBSTANCJI STOSOWANYCH W KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA I CZAS TRWANIA TERAPII

W ramach kolejnych linii leczenia pacjenci z populacji docelowej w zależności od wskazania stosują chemioterapię opartą o pochodne platyny i/lub chemioterapię jednofarmakową i/lub ozymertynib (patrz rozdz. 3.4.1.3). W tabeli poniżej zestawiono zalecenia dotyczące dawkowania substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia, które zostały uwzględnione w modelu (Tabela 47).

Tabela 47.
Dawkowanie substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Schemat	Substancja	Dawka	Częstotliwość podań	Czas trwania terapii ^{a)}	
Druga linia leczenia – populacja EGFR ^{ex20} 1L					
Chemioterapia jednofarmakowa	DOC	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni	
	ERL	150 mg/m ²	Codziennie	Do progresji	
Trzecia linia leczenia – populacja EGFR ^{ex20} 1L					
Chemioterapia jednofarmakowa	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1.i 8. w 3 tyg. cyklu	12 tygodni	
	GEM	1000 mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tyg. cyklu	12 tygodni	
	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	
Druga oraz trzecia linia leczenia – populacja cEGFR 1L					
Ozymertynib	OZM	80 mg	Codziennie	Do progresji	
Chemioterapia oparta o pochodne platyny	KAR + PMX	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji
		KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
	CIS + PMX	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji
		CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
	KAR + PAC	PAC	175 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
		KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
	CIS + PAC	PAC	175 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
		CIS	80 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
	CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni	
	KAR + WIN	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1.i 8. w 3 tyg. cyklu	12 tygodni
		KAR	550 mg	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
	CIS + WIN	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1.i 8. w 3 tyg. cyklu	12 tygodni
		CIS	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni
Chemioterapia jednofarmakowa	DOC	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni	
	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	Do progresji	
	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1.i 8. w 3 tyg. cyklu	12 tygodni	
	GEM	1000 mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tyg. cyklu	12 tygodni	
Kolejne linie leczenia – populacja cEGFR 2L+					
Chemioterapia jednofarmakowa	DOC	75 mg/m ²	1 raz na 3 tyg.	12 tygodni	

Schemat	Substancja	Dawka	Częstotliwość podań	Czas trwania terapii ^{a)}
	PMX	500 mg/m ²	1 raz na 3 tygodni	Do progresji
	WIN	30 mg/m ² i.v. / 60 mg/m ² p.o.	Dzień 1 i 8. w 3 tygodniowym cyklu	12 tygodni
	GEM	1000 mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu	12 tygodni

a) Czas trwania terapii poszczególnymi schematami nie może przekraczać średniego czasu trwania terapii przedstawionego w tabelach poniżej (Tabela 48, Tabela 49); i.v. – postać dożylna; p.o. – postać doustna

Pemetreksed, ozymertynib oraz erlotynib mogą być stosowane do progresji choroby, pozostałe substancje maksymalnie przez 12 tygodni. Zgodnie z założeniem przyjętym w modelach, leczenie poszczególnymi schematami trwa przez określony czas (jest to średni czas terapii uwzględniający przerywanie leczenia wynikające np. z progresji lub działań niepożądanych). Zestawienie czasu trwania leczenia poszczególnymi terapiami stosowanymi po progresji choroby zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 48.
Czas trwania drugiej oraz trzeciej linii leczenia – populacja EGFR^{1L} oraz cEGFR^{1L}

Interwencja	Druga linia leczenia	Źródło	Trzecia linia leczenia	Źródło
Chemioterapia jednolekowa	18,7 tygodnia – populacja EGFR ^{1L} 18,3 tygodnia – populacja cEGFR ^{1L}	Bazhenova 2021 [15] (mediana PFS w ramieniu chemioterapii, 2 linia) – populacja EGFR ^{1L} MARIPOSA-2 [5] (jak dla P-CTH) – populacja cEGFR ^{1L}	10,9 tygodnia – populacja EGFR ^{1L} oraz cEGFR ^{1L}	Park 2019 [16] (mediana czasu trwania ekspozycji na chemioterapię jednolekową, 3 linia)
OZM	43,9 tygodnia – populacja cEGFR ^{1L}	AURA3 [17] (mediana PFS w ramieniu OZM)	12,6 tygodnia – populacja cEGFR ^{1L}	Park 2019 [16] (mediana czasu trwania ekspozycji na EGFR-TKI 1-szej generacji, 3 linia)
P-CTH	18,3 tygodnia – populacja cEGFR ^{1L}	MARIPOSA-2 [5] (mediana PFS w ramieniu P-CTH)	11,3 tygodnia – populacja cEGFR ^{1L}	Park 2019 [16] (mediana czasu trwania ekspozycji na P-CTH, 3 linia)

Tabela 49.
Czas trwania kolejnych linii leczenia – populacja cEGFR^{2L+}

Interwencja	Kolejne linie leczenia	Źródło
Chemioterapia jednolekowa	10,9 tygodnia	Park 2019 [16] (mediana czasu trwania ekspozycji na chemioterapię jednolekową, 3 linia)

3.4.2.3. DAWKOWANIE LEKÓW STOSOWANYCH W PREMEDIKACJI

W przypadku terapii AMI IV, AMI SC, PMX oraz DOC konieczne jest zastosowanie dodatkowych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją/wstrzyknięciem (deksametazon, difenhydramina, paracetamol). W celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (witamina B12 podawana domięśniowo, kwas foliowy).

Wg ChPL przed podaniem AMI IV należy zastosować deksametazon w formie dożylniej, przed podaniem AMI SC w formie dożylniej lub doustnej, natomiast przed podaniem PMX w formie doustnej. Paracetamol i difenhydramina mogą być podawane w formie doustnej lub dożylniej. Wymagane jest, aby witamina B12 była podana domięśniowo.

W tabeli poniżej zestawiono zalecenia dotyczące premedykacji.

Tabela 50.
Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji

Interwencja wymagająca podania premedykacji	Substancja	Dawka	Częstotliwość podań
AMI IV, AMI S.C.	Deksametazon doustnie/dożylnie*	20,00 mg	Dzień 1 cyklu 1
	Deksametazon doustnie/dożylnie*	10,00 mg	Dzień 1 cyklu 2
	Paracetamol doustnie/dożylnie	650-1000 mg (średnia 825 mg)	Przed każdym podaniem AMI
	Difenhydramina doustnie/dożylnie	25-50 mg (średnia 37,5 mg)	Przed każdym podaniem AMI
PMX	Witamina B12 domięśniowo	1,00 mg	1 raz na tydzień przed 1-szym podaniem PMX, następnie co 3 cykle leczenia PMX
	Kwas foliowy	0,68 mg	Codziennie, 7 dni przed podaniem 1-szej dawki PMX, 21 dni po podaniu ostatniej dawki PMX
	Deksametazon doustnie	4,00 mg	2 razy na dobę 1 dzień przed podaniem PMX, w dniu podania PMX oraz 1 dzień po podaniu PMX
DOC	Deksametazon doustnie	16,00 mg	1 raz na dobę 1 dzień przed podaniem DOC, w dniu podania DOC oraz 1 dzień po podaniu DOC

* Przed podaniem AMI IV w formie dożylniej, przed podaniem AMI SC w formie doustnej lub dożylniej

3.5. Zdarzenia niepożądane

W modelach uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów. Wyjątek stanowi zakrzepica żylna, w przypadku której uwzględniono zarówno zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, jak i 3+, bez względu na częstość występowania tego zdarzenia. Jeśli dane zdarzenie spełniało kryteria włączenia choćby dla jednego ramienia, zostało ono włączone do niniejszej analizy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH stosowanych w populacji EGFR²⁰ 1L zaczerpnięto z badania PAPILLON, dla AMI SC + LAZ oraz OZM stosowanych w populacji cEGFR 1L zaczerpnięto z badania MARIPOSA, zaś dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH stosowanych w populacji cEGFR 2L+ zaczerpnięto z badania MARIPOSA-2.

W ramieniu ERL oraz GEF (populacja cEGFR 1L) odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, zostały określone na podstawie badania FLAURA [10]. Przyjęto te same odsetki dla ERL

i GEF. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu AFA (również populacja cEGFR 1L) przyjęto na podstawie badania LUX-Lung 7 [18].

Koszty i spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są we wszystkich modelach jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących ocenianą interwencję lub komparatory. Dodatkowo koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są pacjentom, u których wystąpiła progresja choroby w ramach leczenia kolejnych linii (szczegóły zamieszczono w rozdz. 3.7.4 oraz 3.7.5).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stosowanym po progresji choroby, tj. chemioterapią jednolekową, P-CTH oraz OZM zaczerpnięto z raportu NICE TA850 [19].

W poniższej tabeli (Tabela 51) przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem AMI IV + KAR + PMX, AMI SC + LAZ oraz komparatorami uwzględnione w niniejszej analizie. W kolejnej tabeli (Tabela 52) zamieszczono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią stosowaną po progresji choroby.

Tabela 51.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem AMI IV + KAR + PMX lub AMI SC + LAZ oraz komparatorami

Zdarzenie niepożądane	Populacja EGFRex20 1L		Populacja cEGFR 1L					Populacja cEGFR 2L+	
	AMI IV+ KAR + PMX	P-CTH	AMI SC+ LAZ	OZM	ERL	GEF	AFA	AMI IV+ KAR + PMX	P-CTH
Anemia	10,60%	12,26%	-	-	-	-	-	11,50%	9,50%
Zanokcica	6,62%	0,00%	11,64%	0,47%	0,72%	0,72%	1,88%	-	-
Hipokaliemia	8,61%	1,29%	-	-	-	-	-	-	-
Astenia	5,30%	2,58%	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenia	33,11%	22,58%	-	-	-	-	-	45,40%	21,40%
Leukopenia	11,26%	3,23%	-	-	-	-	-	20,00%	9,50%
Wysypka	11,26%	0,00%	17,34%	0,70%	0,00%	0,00%	0,00%	6,20%	0,00%
Trombocytopenia	9,93%	10,32%	-	-	-	-	-	14,60%	9,10%
Reakcje związane z wlewem/wstrzyknięciem*	-	-	0,82%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,40%	0,00%
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	-	-	6,65%	1,87%	9,03%	9,03%	0,00%	5,40%	4,10%
Zapalenie skóry przypominające trądzik	-	-	8,79%	0,00%	5,73%	5,73%	0,00%	-	-
Hipoalbuminemia	-	-	6,18%	0,00%	0,72%	0,72%	0,63%	-	-
Zatorowość płucna	-	-	8,55%	2,80%	0,36%	0,36%	0,00%	-	-
Zakrzepica żylna	-	-	27,79%	6,78%	0,00%	0,00%	0,00%	-	-
Biegunka	-	-	2,14%	0,93%	2,53%	2,53%	12,50%	-	-
Zmęczenie	-	-	1,43%	1,17%	0,72%	0,72%	5,63%	-	-
Zapalenie płuc	-	-	5,23%	5,14%	2,53%	2,53%	0,63%	-	-
Wysypka lub trądzik	-	-	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	9,38%	-	-

* Model dla populacji cEGFR 1L zakłada podawanie amiwantamabu w postaci podskórną od pierwszego cyklu. W związku z tym do ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem amiwantamabu i lazertynibu stosuje się redukcję o 87,3%, w oparciu o różnicę w częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3. lub wyższego między amiwantamabem podawanym w postaci podskórną i dożylną w badaniu PALOMA-3 (0,5% vs. 3,8%).

Średnią użyteczność dla każdego stanu zdrowia oszacowano na podstawie danych dla całej populacji badań PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2, łącząc dane z ramienia interwencji i komparatora.

W modelu dla populacji cEGFR 2L+ użyteczność dla stanu „progresja choroby” została dodatkowo wyznaczona osobno dla pacjentów z przerzutami do OUN i dla pacjentów bez przerzutów (scenariusz OUN).

Wartości użyteczności zostały przeliczone przez autorów oryginalnego modelu zgodnie z normami polskimi, przedstawionymi w publikacji Golicki 2019 [20], co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie.

Tabela 53.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badań RCT dla wnioskowanej interwencji

Stan zdrowia	PAPILLON	MARIPOSA	MARIPOSA-2
	Średnia użyteczność (SE)		
„Brak progresji”			
„Progresja choroby”			

SE – błąd standardowy (ang. Standard Error)

Tabela 54.
Użyteczności stanów zdrowia z uwzględnieniem podziału na pacjentów z przerzutami do OUN i bez przerzutów

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (SE)
„Brak progresji”	
„Progresja choroby z przerzutami do OUN”	
„Progresja choroby bez przerzutów do OUN”	

SE – błąd standardowy (ang. Standard Error)

3.6.1.2. UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA Z PRZEGLĄDU LITERATURY

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury (szczegóły zawarto w aneksie, rozdz. A.2.2) odnaleziono publikację Chouaid 2013 [21], którą uwzględniono w ramach analizy wrażliwości we wszystkich modelach.

Badanie Chouaid 2013 raportuje wyniki dotyczące oceny jakości życia chorych z zaawansowanym NDRP. Do badania włączono 263 pacjentów otrzymujących leczenie w ramach I, II lub III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu z Europy, Kanady, Australii i Turcji. Badaną populację stanowią chorzy na NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV ze statusem 0-2 w skali ECOG w wieku powyżej 18 lat, 61,2% badanych to mężczyźni. Wyniki uzyskano na podstawie EQ-5D oraz EQ-VAS.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych preferowanym kwestionariuszem w ocenie wartości użyteczności stanów zdrowia jest EQ-5D. Kwestionariusz ten został wykorzystany w publikacji Chouaid 2013, stąd w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla skali EQ-5D.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości – scenariusz U

Publikacja	Populacja	Liczba pacjentów	Stan zdrowia w modelu	Stan zdrowia w badaniu	Użyteczność (95% CI)
Chouaid 2013	Populacja EGFR ²⁰ 1L	115	„Brak progresji”	Pierwsza linia PF	0,71 (0,67-0,76)
		26	„Progresja choroby”	Pierwsza linia PD	0,67 (0,59-0,75)
	Populacja cEGFR 1L	115	„Brak progresji”	Pierwsza linia PF	0,71 (0,67-0,76)
		26	„Progresja choroby”	Pierwsza linia PD	0,67 (0,59-0,75)
	Populacja cEGFR 2L+	47	„Brak progresji”	Druga linia PF	0,74 (0,68, 0,80)
		17	„Progresja choroby”	Druga linia PD	0,59 (0,42, 0,77)

3.6.2. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W modelach uwzględniono spadki użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wykorzystano dane przedstawione w modelach ekonomicznych dostarczonych przez Zamawiającego. Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badań PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2. Zgodnie ze strukturą oryginalnych modeli spadki użyteczności naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące spadków użyteczności wykorzystanych w modelach.

Tabela 56.
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Populacja EGFR ²⁰ 1L		Populacja cEGFR 1L		Populacja cEGFR 2L+		Źródło
	Spadek AE	Czas trwania [dni]	Spadek AE	Czas trwania [dni]	Spadek AE	Czas trwania [dni]	
Anemia	-0,073	■	-	■	-0,073	■	Jak dla zmęczenia
Zanokcica	-0,032	■	-0,032	■	-	■	Jak dla wysypki
Hipokaliemia	-0,050	■	-	■	-	■	TA653 [22]
Astenia	-0,073	■	-	■	-	■	Jak dla zmęczenia
Neutropenia	-0,090	■	-	■	-0,090	■	Nafees 2008 [23]
Leukopenia	-0,090	■	-	■	-0,090	■	Jak dla neutropenii
Wysypka	-0,032	■	-0,032	■	-0,032	■	Nafees 2008 [23]
Trombocytopenia	-0,108	■	-	■	-0,108	■	Tolley 2013 [24]
Reakcje związane z wlewem/wstrzyknięciem	-	■	-0,200	■	-0,200	■	TA561 [25]
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	-	■	-0,051	■	-0,051	■	TA654 [26]

Zdarzenie niepożądane	Populacja EGFRex20 1L		Populacja cEGFR 1L		Populacja cEGFR 2L+		Źródło
	Spadek AE	Czas trwania [dni]	Spadek AE	Czas trwania [dni]	Spadek AE	Czas trwania [dni]	
Zapalenie skóry przypominające trądzik	-	█	-0,032	██	-	█	Jak dla wysypki
Hipoalbuminemia	-	█	-0,073	██	-	█	MARIPOSA [27]
Zapalenie płuc	-	█	-0,073	██	-	█	MARIPOSA [27]
Zatorowość płucna	-	█	-0,073	██	-	█	MARIPOSA [27]
Zakrzepica żylna	-	█	-0,017	██	-	█	MARIPOSA [27]
Biegunka	-	█	-0,047	██	-	█	Nafees 2008 [23]
Zmęczenie	-	█	-0,073	██	-	█	Nafees 2008 [23]

3.6.3. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

Zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu oryginalnym, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związanej z wiekiem.

W oryginalnym modelu w tym celu wykorzystano dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, raportowane w publikacji Ara 2010 [28]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [29], które dostarczają polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 5L.

Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 oraz spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczności		Procentowy spadek użyteczności uwzględniony w modelu ^a		
	Mężczyźni	Kobiety	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+
18-24	0,985	0,981	-	-	-
25-34	0,978	0,973	-	-	-
35-44	0,969	0,966	-	-	-
45-54	0,947	0,924	-	-	-
55-64	0,890	0,908	-	-	-
65-74	0,880	0,845	-4,5%	-4,7%	-4,7%
75 i więcej	0,780	0,749	-15,4%	-15,5%	-15,5%

a) Informacje na temat wieku początkowego pacjentów oraz odsetka kobiet w populacjach docelowych zamieszczono w rozdz. 3.1.

3.7.Koszty

3.7.1. Koszty terapii

3.7.1.1. KOSZTY TERAPII AMIWANTAMABEM ORAZ LAZERTYNIBEM

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.7.1.2. KOSZTY POZOSTAŁYCH TERAPII BĘDĄCYCH KOMPparatorami ORAZ STOSOWANYCH W KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA

Na potrzeby analizy konieczne było określenie kosztów jednostkowych dla leków zawierających następujące substancje czynne:

- substancje dostępne w ramach programów lekowych:
 - afatynib (AFA),
 - ozymertynib (OZM),
- substancje dostępne w katalogu chemioterapii:
 - gefitynib (GEF),
 - erlotynib (ERL),
 - pemetreksed (PMX),
 - karboplatyna (KAR),
 - cisplatyna (CIS),
 - etopozyd (ETO),
 - gemcytabina (GEM),
 - winorelbina (WIN),
 - docetaksel (DOC),
 - paklitaksel (PAC).

W celu określenia kosztów substancji dostępnych w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii:

1. sprawdzono, czy są dostępne dane dotyczące realnego kosztu tych substancji w ramach komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [30],
2. jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym dla leków zawierających daną substancję czynną, poszukiwano przetargów na zakup leków,
3. wyznaczono realne ceny leków dzieląc kwotę refundacji przez liczbę sprzedanych jednostek w okresie od 01.2024 r. do 12.2024 r.
4. sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania [31, 32].

W opublikowanym przez NFZ komunikacie DGL [30] odnaleziono dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia dla karboplatyny, cisplatyny, docetakselu, etopozydu, gemcytabiny, paklitakselu, pemetreksedu i winorelbiny. W analizie przyjęto średni realny koszt tych substancji czynnych na podstawie danych z okresu 02.2024 r. – 01.2025 r. (ostatnie 12 miesięcy, dla których są dostępne dane w komunikacie DGL).

Tabela 59.
Ceny jednostkowe substancji zaczerpnięte z komunikatu DGL

Substancja	Cena za mg
KAR	0,24 zł
CIS	0,57 zł
DOC	0,96 zł
ETO	0,16 zł
GEM	0,06 zł

Substancja	Cena za mg
PAC	0,38 zł
PMX	0,41 zł
WIN – p.o.	3,33 zł
WIN – i.v.	2,08 zł

p.o. – postać doustna, i.v. – postać dożylna

Dla afatynibu i ozymertynibu informacje o realnych cenach substancji odnaleziono w przetargach na zakup leków. Średnią cenę za mg obliczono jako średnią arytmetyczną cen z pojedynczych przetargów. Zarówno dla AFA i OZM, jak i dla ERL oraz GEF, dla których nie odnaleziono danych dotyczących średniego kosztu rozliczenia tych substancji w komunikacie DGL ani informacji o realnej cenie substancji w przetargach na zakup leków, wyznaczono ceny realne na podstawie kwoty refundacji. Ceny realne wyznaczono jako średnią cenę za mg dzieląc kwotę refundacji przez liczbę sprzedanych mg w okresie 01.2024 r. – 12.2024 r. ważoną liczbą sprzedanych mg [31]. Do obliczeń wybrano najmniejszą z uzyskanych wartości.

W ostatnim kroku porównano wyznaczone ceny realne z aktualnie obowiązującym limitem finansowania przez NFZ. Ceny za mg nie przekraczały limitu finansowania, w związku z tym odpowiednie ceny realne zostały uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 60.
Ceny jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena za mg		
	Przetargi	Realna NFZ	Limit finansowania
AFA	5,05 zł	5,05 zł	6,59 zł
OZM	6,00 zł	6,00 zł	10,97 zł
ERL	-	0,23 zł	0,25 zł
GEF	-	0,05 zł	0,14 zł

Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w obliczeniach

3.7.1.3. KOSZTY PREMEDIKACJI

W przypadku terapii AML oraz PMX konieczne jest zastosowanie dodatkowych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (deksametazon, difenhydramina, paracetamol). W celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci leczeni pemetreksesem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (witamina B12 podawana domięśniowo, kwas foliowy). Dawkowanie poszczególnych substancji przedstawiono w rozdziale 3.4.1.

Deksametazon w formie dożylnej dostępny jest w ramach listy C wykazu leków refundowanych (WLR). Nie odnaleziono danych dotyczących średniego kosztu rozliczenia tej substancji w komunikacie DGL ani informacji o realnej cenie substancji w przetargach na zakup leków. W związku z tym koszt oszacowano na podstawie kwoty refundacji w okresie 01.2024 r. – 12.2024 r. [31], a następnie

porównano go z obowiązującym limitem finansowania. Cena za mg nie przekracza limitu finansowania, w związku z czym w obliczeniach uwzględniono cenę realną DEX IV.

Koszt jednostkowy deksametazonu w formie doustnej, kwasu foliowego i witaminy B12 dostępnych w ramach wykazu otwartego oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego WLR, zaczerpniętych z serwisu IkarPro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 02.2024 r. – 01.2025 r. [31]. Difenhydramina i paracetamol i nie są refundowane, więc ich koszt zaczerpnięto z serwisu Medycyna Praktyczna [33].

Tabela 61.
Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na liście C WLR

Substancja	Cena realna NFZ za mg	Limit finansowania
Deksametazon dożylnie	0,73 zł	0,77 zł

Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w obliczeniach

Tabela 62.
Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na liście A WLR

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena pacjenta za mg
Deksametazon doustnie	0,697 zł	0,109 zł
Kwas foliowy	0,003 zł	0,028 zł
Witamina B12	1,896 zł	0,702 zł

Tabela 63.
Leki stosowane w premedykacji nierefundowane w analizowanym wskazaniu

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena pacjenta za mg
Difenhydramina	0,000 zł	0,048 zł
Paracetamol	0,000 zł	0,002 zł

3.7.2. Koszty podania leków

Produkt leczniczy Rybrevant® podawany jest we wlewie dożylnym (w populacji EGFR⁺ 1L oraz cEGFR 2L+) lub we wstrzyknięciu podskórnym (populacja cEGFR 1L). Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, a jego podanie powinno być prowadzone przez wykwalifikowany personel medyczny z dostępem do odpowiedniego zaplecza medycznego, potrzebnego do opanowania reakcji związanych z infuzją w przypadku ich wystąpienia [34]. W związku z tym koszt podania AMI IV przyjęto na podstawie świadczenia: *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, zaś AMI SC przyjęto na podstawie świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. W zależności od wskazania AMI podawany jest w skojarzeniu z PMX i KAR lub LAZ. W przypadku schematu AMI IV + KAR + PMX wszystkie leki podawane są tego samego dnia, co AMI we wlewie dożylnym. Z kolei LAZ podawany jest doustnie. W związku z tym nie naliczono dodatkowo kosztów podania tych leków.

OZM i AFA dostępne w ramach PL przyjmowane są w formie tabletek. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków doustnych jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych, dlatego nie naliczono dodatkowych kosztów podania w przypadku stosowania tych leków.

Pozostałe leki (zarówno te wchodzące w skład komparatorów, jak i schematów stosowanych po progresji choroby w ramach kolejnych linii leczenia) dostępne są w ramach katalogu chemioterapii. Przyjęto, że leki podawane we wstrzyknięciu dożylnym będą rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*. Przyjęto, że w przypadku erlotynibu, gefitynibu oraz winorelbiny dostępnych w formie doustnej opakowania są wydawane pacjentom w trakcie wizyt monitorujących, więc nie naliczono kosztów związanych z ich podaniem.

Wartość punktową świadczeń dla leków dostępnych w ramach programów lekowych zaczerpnięto z zarządzenia nr 9/2025/DGL [35], natomiast leków z katalogu chemioterapii z zarządzenia nr 10/2024/DGL [36].

Wyceny punktowe poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [37]). Jednostkowe koszty podania leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków

Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000000	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 zł	191,44 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,77 zł	690,26 zł

Leki stosowane w premedykacji podawane są przed lub w niedługim czasie (15-120 minut) przed podaniem wybranych schematów terapeutycznych. W związku z tym nie naliczono dodatkowo kosztów ich podania.

3.7.3. Koszty monitorowania terapii

Terapia z zastosowaniem AML będzie dostępna dla pacjentów w ramach aktualnie istniejącego programu „*Leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej*”. Niezależnie od zastosowanego leczenia badania wykonywane podczas kwalifikacji do PL są takie same dla wszystkich leków objętych tych programem (jedynie potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych oraz immunohistochemicznych realizowane jest zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych

do odpowiedniej terapii). Wspólne są również badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia. W programie zostały określone także badania wykonywane w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia. Są one wspólne dla wszystkich leków, różnią się częstością wykonania. W przypadku leczenia amiwantamabem badania powinny być wykonywane przed każdym podaniem amiwantamabu przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Niemniej jednak, ryczałt za diagnostykę w PL B.6 jest jeden dla wszystkich leków w nim ujętych. W związku z powyższym przyjęto, że koszt monitorowania leczenia AMI będzie taki sam, jak koszt monitorowania schematami dostępnymi w ramach istniejącego PL B.6. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z zarządzenia nr 9/2025/DGL [35].

Monitorowanie terapii lekami z katalogu C WLR oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia odnośnie do wyceny punktowej świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii [36]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące.

Tabela 65.
Jednostkowe koszty monitorowania terapii

Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00	1,77 zł	6 950,79 zł
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,77 zł	478,61 zł

Tygodniowe koszty monitorowania leczenia poszczególnymi schematami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.
Tygodniowe koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie

Schemat	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ
Populacja EGFRex20 1L		
AMI IV + KAR + PMX	6 950,79 zł	133,21 zł
P-CTH	1 914,40 zł	36,69 zł
Populacja cEGFR 1L		
AMI SC + LAZ	6 950,79 zł	133,21 zł
OZM, AFA	6 950,79 zł	133,21 zł
ERL, GEF	1 914,40 zł	36,69 zł
Populacja cEGFR 2L+		
AMI IV + KAR + PMX	6 950,79 zł	133,21 zł
P-CTH	1 914,40 zł	36,69 zł

W analizie nie uwzględniono kosztu testowania pacjentów pod kątem występowania mutacji EGFR. Testowanie dotyczy w takim samym stopniu ramienia interwencji jak i komparatorów, a zatem koszt ten nie stanowi kosztu różnicującego.

3.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelach uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów. Wyjątek stanowi zakrzepica żylna, w przypadku której uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 1-2. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.4.2.2.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są we wszystkich modelach jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących ocenianą interwencję lub komparatory. Dodatkowo koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są pacjentom, u których wystąpiła progresja choroby w ramach leczenia kolejnych linii (szczegóły zamieszczono w rozdz. 3.7.5).

W przypadku wystąpienia zmęczenia i astenii przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ [38]. Wycenę punktu obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2025 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie leczenia gruźlicy i chorób płuc [37].

Koszty związane z wystąpieniem neutropenii, gorączki neutropenicznej, obniżonej liczby neutrofili oraz biegunki oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [39]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2024 [40].

Tabela 67.
Koszt leczenia biegunki i neutropenii

AE	Ługowska 2012	Koszt NFZ
Biegunka	2 860,00 zł	4 323,95 zł
Neutropenia, gorączka neutropeniczna, obniżona liczba neutrofili	5 771,29 zł	8 725,45 zł

Przyjęto, że leczenie pozostałych zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2023). Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. Wycenę punktową hospitalizacji zaczerpnięto z informatora o umowach [37].

Tabela 68.
Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP / nazwa świadczenia	Liczba hosp.	Średnia wartość jednostek hosp.	Wycena punktu	Średni koszt NFZ
Anemia, leukopenia, trombocytopenia, obniżona liczba płytek krwi	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	55 077	11 611,79		
	S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	67 076	4 062,34	1,74 zł	11 394,14 zł
	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	19 498	797,66		
Zanokcica	J46 - Duże choroby infekcyjne skóry	7 362	2 958,07	1,76 zł	5 206,20 zł
Hipokaliemia	K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16	1,77 zł	3 429,94 zł
Astenia, zmęczenie	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	-	44,00	1,75 zł	77,09 zł
Neutropenia, gorączka neutropeniczna, obniżona liczba neutrofili	Ługowska 2012	-	-	-	8 422,25 zł
Wysypka	J49 - Łagodne choroby dermatologiczne	27 340	1 245,67	1,76 zł	2 192,38 zł
Reakcje związane z wlewem/wstrzyknięciem	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	19 498	797,66	1,74 zł	1 387,93 zł
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	G16 - Ostre choroby wątroby	7 773	4 076,07	1,76 zł	7 173,88 zł
Zapalenie skóry przypominające trądzik, wysypka lub trądzik	J39 - Duże choroby dermatologiczne	27 555	1 739,74	1,74 zł	3 027,15 zł
Hipoalbuminemia	G16 - Ostre choroby wątroby	7 773	4 076,07	1,76 zł	7 173,88 zł
Zatorowość płucna	D16 - Zator płucny	18 068	5 379,37	1,76 zł	9 467,69 zł
Zakrzepica żylna	Q66 - Choroby naczyń	32 940	3 286,65	1,76 zł	5 784,50 zł
Biegunka	Ługowska 2012	-	-	-	4 323,95 zł
Zapalenie płuc	D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	25 070	5 422,84 zł		
	D47 - Zapalenie płuc z pw	1	1 602,00 zł	1,84 zł	7 378,85 zł
	D48 - Zapalenie płuc bez pw	25 467	2 616,58		
Nadciśnienie	E86 – Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	773	6 074,25		
	E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 019	3 851,35	1,76 zł	5 094,64 zł
	E88 – Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	34 496	2 794,37		

W tabeli przedstawiono jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących zarówno u pacjentów stosujących ocenianą interwencję lub komparatory, jak i u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w ramach leczenia kolejnych linii

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów stosujących ocenianą interwencję lub komparatory zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 69). W kolejnej tabeli (Tabela 70) przedstawiono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stosowanym po progresji choroby.

Tabela 69.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów stosujących ocenianą interwencję lub komparatory

Schemat	Koszt NFZ
Populacja EGFRex20 1L	
AMI IV + KAR + PMX	7 402,18 zł
P-CTH	4 956,93 zł
Populacja cEGFR 1L	
AMI SC + LAZ	5 079,93 zł
OZM	1 251,77 zł
ERL/GEF	1 240,68 zł
AFA	1 017,20 zł
Populacja cEGFR 2L+	
AMI IV + KAR + PMX	9 812,32 zł
P-CTH	5 363,13 zł

Koszty wyznaczone jako iloczyn kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania

Tabela 70.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stosowanym po progresji choroby

Interwencja	Koszt NFZ
Chemioterapia jednolekowa	4 553,35 zł
OZM	582,60 zł
P-CTH	3 693,45 zł

Koszty wyznaczone jako iloczyn kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania

3.7.5. Koszty leczenia kolejnych linii

Na koszty leczenia po progresji składają się koszty leków, koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych zamieszczono w rozdziałach od 3.7.1.2 do 3.7.4.

Terapia kolejnych linii wpływa wyłącznie na koszty. Są one naliczane we wszystkich modelach jednorazowo u pewnego odsetka pacjentów, którzy weszli do stanu „progresja choroby” przez określony czas. Odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia oraz czas trwania leczenia terapii w zależności od zastosowanego leczenia przedstawiono w rozdziałach 3.4.1.3.1 oraz 3.4.2.2.

W poniższych tabelach zestawiono koszty leczenia w ramach kolejnych linii w zależności od zastosowanej interwencji.

Tabela 71.
Koszty leczenia kolejnych linii w zależności od stosowanej interwencji – populacja EGFRex20 1L oraz cEGFR 1L

Interwencja	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia	Łączny koszt
Populacja EGFRex20 1L			
AMI IV + KAR + PMX			
P-CTH			

Interwencja	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia	Łączny koszt
Populacja cEGFR 1L			
AMI SC + LAZ			
OZM			
ERL/GEF			
AFA			

Tabela 72.
Koszty leczenia kolejnych linii w zależności od stosowanej interwencji – populacja cEGFR 2L+

Interwencja	Kolejne linie leczenia
AMI IV + KAR + PMX	
P-CTH	

3.7.6. Koszty leczenia po progresji choroby

W analizie założono, że w przypadku niepowodzenia terapii kolejnych linii pacjenci nie otrzymują aktywnego leczenia. Przebieg choroby jest nadal monitorowany, a dodatkowo uwzględniono koszty związane z zastosowaniem leczenia przeciwbólowego. Koszty leczenia przeciwbólowego zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla produktu Alecensa (alektynib) [41] stosowanego w terapii uprzednio nieleczonych systemowo pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego. Koszty we wspomnianej AE oszacowano w 2018 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika CPI za lata 2019-2024 [40]. Ze względu na fakt, iż koszty monitorowania są już uwzględnione w ramach kolejnych linii leczenia, nie zostały uwzględnione, aby nie naliczać ich ponownie. Koszty leczenia po progresji choroby uwzględnione w analizie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73.
Koszty leczenia po progresji choroby

Kategoria	Tygodniowy koszt w 2018 roku		Tygodniowy koszt zaktualizowany	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Tygodniowe koszty stosowania leków przeciwbólowych	24,87 zł	40,63 zł	35,80 zł	58,49 zł

3.7.7. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni.

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [42]) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu 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 [43].

Tabela 74.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	110,87	7,19
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	109,01	1,08

Wartość jednostkową oraz sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo wszystkim pacjentom, u których wystąpił zgon.

Tabela 75.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Liczba dni	Sumaryczna liczba kontraktów
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	797,15 zł	28	7 261 902
Świadczenia w hospicjum domowym	117,73 zł	28	4 553 999
Średni ważony koszt NFZ			14 988,20 zł

3.7.8. Koszty związane z przerzutami do OUN

W modelu dla populacji cEGFR 2L+ istnieje możliwość określenia jednorazowego kosztu leczenia w związku z wystąpieniem przerzutów do OUN. Koszt naliczany jest nowym pacjentom wchodzącym do stanu „progresja choroby” zgodnie z krzywą IC-PFS. Szczegóły dotyczące analizy krzywych IC-PFS przedstawiono w aneksie (rozdz. A.4). W analizie podstawowej koszt ten wynosi 0 zł. Na potrzeby analizy wrażliwości wysokość kosztu ustalono na podstawie danych ze statystyk JGP dla grup: A34C – Guzy mózgu i rdzenia kręgowego oraz A34D - Guzy mózgu i rdzenia kręgowego > 3 dni. Średnią wartość jednostek hospitalizacji zaczerpnięto ze statystyk JGP (dane za rok 2023). Wycenę punktu obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2025 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie onkologii klinicznej.

Tabela 76.

Koszt leczenia w związku z wystąpieniem przerzutów do OUN – populacja cEGFR 2L+, scenariusz OUN

Grupa JGP / nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hosp.	Wycena punktu	Średni koszt NFZ
A34C – Guzy mózgu i rdzenia kręgowego	4 226	2 410,39	1,76 zł	7 974,06 zł
A34D – Guzy mózgu i rdzenia kręgowego > 3 dni	11 173	5 332,69		

4. Wyniki

4.1. Populacja EGFR^{ex20 1L}

Category	Percentage
Category 1	100%
Category 2	95%
Category 3	90%
Category 4	85%
Category 5	80%
Category 6	75%
Category 7	70%
Category 8	65%
Category 9	60%
Category 10	55%
Category 11	50%
Category 12	45%
Category 13	40%
Category 14	35%
Category 15	30%
Category 16	25%
Category 17	20%
Category 18	15%
Category 19	10%

[illegible]

Age Group	Percentage
18-24	45%
25-34	35%
35-44	25%
45-54	15%
55-64	10%
65-74	5%
75+	5%

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. Populacja cEGFR 1L

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

[illegible]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[illegible]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Age Group	Male (%)	Female (%)
18-24	45	55
25-34	55	45
35-44	60	40
45-54	65	35
55+	70	30

[REDACTED]

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

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 94.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr						Uzasadnienie zakresu zmienności
	Domyślna wartość			Wartość w analizie wrażliwości			
	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	
H	Horyzont czasowy						Rozdz. 2.6
	30 lat	30 lat	15 lat	10 lat	10 lat	5 lat	
D	Dyskontowanie						Rozdz. 2.6
	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych			0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych			
P	Perspektywa analizy						Rozdz. 2.5
	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ + pacjent			
Odsetek pacjentów o masie ciała poniżej 80 kg							Rozdz. 3.1
M-1	84,4%	86,7%	86,0%	50%			
M-2				100%			
Rozróżnienie między pacjentów z progresją na pacjentów z przerzutami do OUN lub bez przerzutów							Rozdz. 2.2, 3.6.1.1, 3.7.8, A.5
OUN	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak przerzutów do OUN u pacjentów z progresją choroby, krzywa PFS, [REDACTED]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wystąpienie u pacjentów z progresją choroby przerzutów do OUN, krzywa IC-PFS, [REDACTED]	

Scenariusz	Zmieniany parametr						Uzasadnienie zakresu zmienności
	Domyślna wartość			Wartość w analizie wrażliwości			
	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	
Korekta danych OS w ramieniu P-CTH w związku z cross-over pacjentów							Rozdz.3.3.1.2, A.4
CROSS		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Metoda TSE, rozkład gamma	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czas trwania leczenia							Rozdz. 3.3
TTDD-PFS	Pacjenci leczeni są zgodnie z krzywą TTDD			Pacjenci leczeni są do progresji zgodnie z krzywą PFS			
Krzywa PFS dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH – populacja EGFRex20 1L							Rozdz. 3.3.1.1
PFS-1a		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	
PFS-1b		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Krzywa OS dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH – populacja EGFRex20 1L							Rozdz. 3.3.1.2
OS-1a		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	
OS-1b		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Krzywa TTDD dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH – populacja EGFRex20 1L							Rozdz. 3.3.1.3
TTDD-1a		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	
TTDD-1b		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	
TTDD-1c		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Krzywa PFS dla AMI SC + LAZ oraz OZM – populacja cEGFR 1L							Rozdz. 3.3.2.1
PFS-2a	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	
PFS-2b	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	

Scenariusz	Zmieniany parametr						Uzasadnienie zakresu zmienności
	Domyślna wartość			Wartość w analizie wrażliwości			
	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	
Krzywa OS dla AMI SC + LAZ oraz OZM – populacja cEGFR 1L							Rozdz. 3.3.2.2
OS-2a	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	
OS-2b	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	
Krzywa TTDD dla AMI SC + LAZ oraz OZM – populacja cEGFR 1L							Rozdz. 3.3.2.3
TTDD-2a	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	
TTDD-2b	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	
Efektywność ERL/GEF i AFA – populacja cEGFR 1L							Rozdz. 3.3
HR	Nie dotyczy	Efektywność ERL/GEF i AFA na podstawie HR względem krzywej dla OZM	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Efektywność ERL/GEF i AFA w zakresie PFS i OS na podstawie HR względem krzywej dla AMI+LAZ; w zakresie TTDD na podstawie HR względem krzywej dla LAZ	Nie dotyczy	
Krzywa PFS dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH – populacja cEGFR 2L+							
PFS-3a	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		Rozdz. 3.3.3.1
PFS-3b	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Krzywa OS dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH – populacja cEGFR 2L+							Rozdz. 3.3.3.2
OS-3a	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
OS-3b	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Krzywa TTDD dla AMI IV + KAR + PMX oraz P-CTH – populacja cEGFR 2L+							Rozdz. 3.3.3.3
TTDD-3a	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Scenariusz	Zmieniany parametr						Uzasadnienie zakresu zmienności
	Domyślna wartość			Wartość w analizie wrażliwości			
	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+	
TTDD-3b	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rozpowszechnienie terapii stosowanych w ramach P-CTH							
R-1	Różne schematy P-CTH wskazane przez ekspertów	Nie dotyczy	Różne schematy P-CTH wskazane przez ekspertów	Najtańszy schemat: CIS/KAR + ETO	Nie dotyczy	Najtańszy schemat: CIS/KAR + PAC	Rozdz. 3.4.1.1
R-2				Najdroższy schemat: CIS/KAR + PMX	Nie dotyczy	Najdroższy schemat: CIS/KAR + PMX	
Rozpowszechnienie terapii EGFR TKI I generacji							
TKI-1	Nie dotyczy		Nie dotyczy	Nie dotyczy	ERL 100%; GEF 0%	Nie dotyczy	Rozdz. 3.4.1.1
TKI-2				Nie dotyczy	ERL 0%; GEF 100%	Nie dotyczy	
Użyteczności stanów zdrowia							
U				PF: 0,71; PD: 0,67 Chouaid 2013	PF: 0,71; PD: 0,67 Chouaid 2013	PF: 0,74; PD: 0,59 Chouaid 2013	Rozdz. 3.6.1.2

5.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Strona 126

Lp	Wzrost				Ciężar ciała				Wiek
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									
44									
45									
46									
47									
48									
49									
50									
51									
52									
53									
54									
55									
56									
57									
58									
59									
60									
61									
62									
63									
64									
65									
66									
67									
68									
69									
70									
71									
72									
73									
74									
75									
76									
77									
78									
79									
80									
81									
82									
83									
84									
85									
86									
87									
88									
89									
90									
91									
92									
93									
94									
95									
96									
97									
98									
99									
100									

Strona 129

Lp	Wzrost				Ciężar ciała				Wiek
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									
44									
45									
46									
47									
48									
49									
50									
51									
52									
53									
54									
55									
56									
57									
58									
59									
60									
61									
62									
63									
64									
65									
66									
67									
68									
69									
70									
71									
72									
73									
74									
75									
76									
77									
78									
79									
80									
81									
82									
83									
84									
85									
86									
87									
88									
89									
90									
91									
92									
93									
94									
95									
96									
97									
98									
99									
100									

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Strona 132

Lp	Wzrost				Ciężar ciała				Ciężar ciała
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									
44									
45									
46									
47									
48									
49									
50									
51									
52									
53									
54									
55									
56									
57									
58									
59									
60									
61									
62									
63									
64									
65									
66									
67									
68									
69									
70									
71									
72									
73									
74									
75									
76									
77									
78									
79									
80									
81									
82									
83									
84									
85									
86									
87									
88									
89									
90									
91									
92									
93									
94									
95									
96									
97									
98									
99									
100									

[illegible]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Błędy podczas walidacji wewnętrznej nie zostały wykryte.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono publikacje Cao 2024 [44] i Yue 2024 [45] oraz poster Sales 2024 [46].

W tabeli poniżej zestawiono główne założenia i wyniki opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy.

Tabela 103.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji – populacja EGFRex20 1L

Parametr/wynik	Cao 2024	Yue 2024	Sales 2024	Niniejsza analiza
Populacja	Uprzednio nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20			
Interwencja	AMI + KAR + PMX			
Komparator	KAR + PMX	KAR + PMX	KAR + PMX	P-CTH
Stopa dyskontowa	3%	3%	Bd	3,5%
Horyzont czasowy	30 lat	5 lat	Bd	30 lat
Użyteczności stanów zdrowia	PF=0,84; PD=0,166 (Matza 2015)	PF=0,71; PD=0,67 (Nafees 2017)	Bd	
Efektywności	Badanie PAPILLON			
Różnica QALY	1,12	0,481	0,17	
Różnica LY	-	0,812	-	

PF – brak progresji choroby; PD – progresja choroby

Tabela 104.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji – populacja cEGFR 2L+

Parametr/wynik	Sales 2024	Niniejsza analiza
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex19 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	
Interwencja	AMI IV + KAR + PMX	
Komparator	KAR + PMX	P-CTH
Efektywności	Badanie MARIPOSA-2	
Różnica QALY	0,17	■

Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczą uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20. Interwencję AMI IV + KAR + PMX porównano z KAR + PMX. Źródło danych dla efektywności stanowiło badanie PAPILLON. W posterze Sales 2024 przedstawiono również wyniki dla dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex19 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Źródło danych dla efektywności stanowiło badanie MARIPOSA-2.

W kolejnej tabeli (Tabela 105) zamieszczono wyniki opublikowanych analiz oraz wyniki niniejszej analizy dla wskazania EGFRex20 1L, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów. ■

■
■
■
■

Tabela 105.
Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – populacja EGFRex20 1L

Parametr/wynik	Porównanie wyników z Cao 2024		Porównanie wyników z Yue 2024		Porównanie wyników z Sales 2024	
	Niniejsza analiza dostosowana	Cao 2024	Niniejsza analiza dostosowana	Yue 2024	Niniejsza analiza dostosowana	Sales 2024
QALY	■	1,12	■	0,481	■	0,17
LY	-	-	■	0,812	-	-

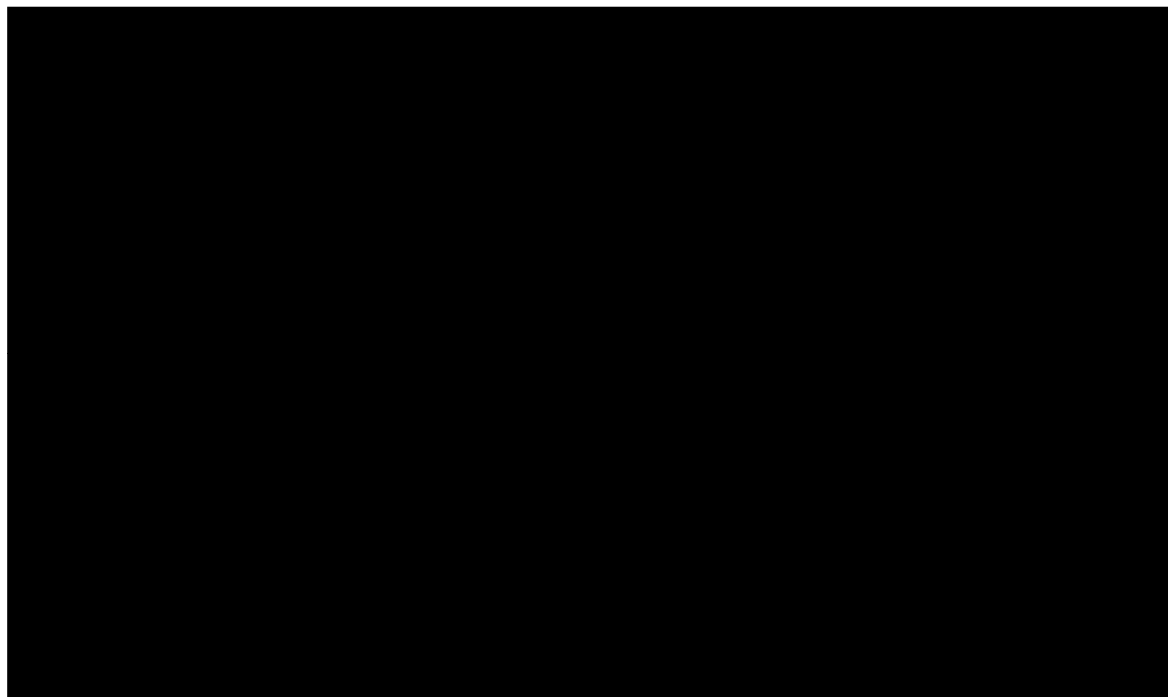
■
■
■
■

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań.

Odnaleziono badanie obserwacyjne NECTAR [11], którego celem było porównanie wyników leczenia AMI IV + P-CTH z badania PAPILLON z alternatywnymi terapiami stosowanymi w rzeczywistej praktyce klinicznej z wykorzystaniem danych indywidualnych pacjentów. Badanie przeprowadzono w populacji uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20, a więc zgodnej z populacją badania PAPILLON (populacja EGFRex20 1L w analizie). W badaniu zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego dla terapii stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki (32% pacjentów stosowało P-CTH, a więc leczenie stanowiące komparator w populacji EGFRex20 1L w niniejszej analizie). Mediana OS w przypadku leczenia P-CTH wyniosła 23,7 miesięcy. W ramach walidacji krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla P-CTH z badania NECTAR porównano z uwzględnioną w analizie dopasowaną krzywą parametryczną dla OS w ramieniu P-CTH w oparciu o badanie PAPILLON. Na wykresie poniżej zestawiono krzywą parametryczną wykorzystaną do modelowania OS oraz krzywą Kaplana-Meiera z badania NECTAR. Krzywa parametryczna wykorzystana w modelu przebiega blisko krzywej z badania NECTAR, co potwierdza wiarygodność przyjętego dopasowania.

Wykres 57.
Porównanie przyjętej ekstrapolacji krzywej OS dla P-CTH w populacji EGFRex20 1L z wynikami badania obserwacyjnego NECTAR



Nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej względem krzywych z badań MARIPOSA i MARIPOSA-2 dla populacji cEGFR 1L i cEGFR 2L.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wykazały, że:

- w populacji EGFR²⁰ 1L terapia z zastosowaniem AMI IV + KAR + PMX nie jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do P-CTH,
- w populacji cEGFR 1L terapia z zastosowaniem AMI + LAZ nie jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do OZM, ERL/GEF i AFA,
- w populacji cEGFR 2L+ terapia z zastosowaniem AMI IV + KAR + PMX nie jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do P-CTH.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że finansowanie AMI i LAZ we wnioskowanych wskazaniach pozwoli na poszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów w populacji docelowej. Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy

innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.6, który uwzględnia leczenie pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że dostępne w ramach PL B.6 inhibitory EGFR mogą być stosowane przez pacjentów z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R leczonych w pierwszej linii (populacja cEGFR 1L) i nie są one zalecane w populacji EGFRex20 z powodu niskiej wrażliwości guza na leczenie celowane. Z kolei u pacjentów z progresją, leczonych wcześniej EGFR-TKI trzeciej generacji standardem postępowania jest podanie P-CTH. W związku z tym, zarówno w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których potwierdzono obecność mutacji genu EGFRex20 leczonych w pierwszej linii (populacja EGFRex20 1L), jak i pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia obejmującego EGFR-TKI trzeciej generacji (populacja cEGFR 2L+) brak jest alternatywnych, skutecznych opcji terapeutycznych. Terapia z zastosowaniem amiwantamabu stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej.

8. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej w zakresie efektywności stosowanych terapii. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o modele ekonomiczne dostarczone przez Zamawiającego, dostosowane na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia tych modeli są również ograniczeniami tej analizy.
- W badaniach PAPILLON i MARIPOSA-2 ocenianą interwencję AMI IV (w skojarzeniu z KAR + PMX) porównywano m.in. z P-CTH złożoną z KAR + PMX. Zgodnie w postępowaniem wynikającym z aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, stosowane mogą być również inne schematy P-CTH.

[REDACTED]

- W badaniu PAPILON w przypadku wystąpienia udokumentowanej, potwierdzonej przez BICR progresji choroby, pacjenci z ramienia kontrolnego (KAR + PMX) mieli możliwość otrzymania AMI IV w monoterapii. *Cross-over* dotyczył 78 pacjentów, którzy otrzymali monoterapię AMI po progresji choroby, zgodnie z protokołem badania. Dokonana została korekta danych w celu uniknięcia zaburzeń związanych z wpływem zmiany terapii na przeżycie całkowite pacjentów.
- Przyjęto, że efektywność AMI SC + LAZ, stanowiącego interwencję ocenianą w populacji cEGFR 1L jest taka jak efektywność AMI IV + LAZ w badaniu MARIPOSA. Założenie to oparto na wynikach badań PALOMA-2 i PALOMA-3.
- Krzywe OS, PFS i TTDD ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik, w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W związku z tym przyjęto udziały terapii zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała) oraz śmiertelność populacji ogólnej (wiek początkowy, płeć) zaczerpnięto z badań klinicznych dla AMI. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności amiwantamabu w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatiną (populacja EGFR^{ex20} 1L, populacja cEGFR 2L+) oraz amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem (populacja cEGFR 1L) w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR, spełniającymi kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną, w której oceniono efektywność AMI IV + KAR + PMX w porównaniu bezpośrednim z KAR + PMX w terapii uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFR^{ex20} (populacja EGFR^{ex20} 1L) w oparciu o wyniki badania PAPILON. Dla populacji cEGFR 1L obejmującej uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR dokonano bezpośredniego porównania AMI IV + LAZ względem OZM (badanie MARIPOSA). Ze względu na fakt, iż dla populacji cEGFR 1L ocenianą interwencję stanowi AMI SC + LAZ założono, że efektywność AMI SC + LAZ będzie taka, jak efektywność AMI IV + LAZ w badaniu MARIPOSA. Założenie to jest uzasadnione w świetle wyników badań PALOMA-2 i PALOMA-3. Z uwagi na brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących AMI SC + LAZ z ERL/GEF oraz z AFA, efektywność tych komparatorów określono na podstawie wyników porównania pośredniego. Dla pacjentów z populacji populacja cEGFR 2L+, tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI bezpośrednio porównano AMI IV + KAR + PMX z KAR + PMX na podstawie wyników badania MARIPOSA-2.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w przypadku zastosowania schematów zawierających AMI we wszystkich analizowanych wskazaniach oraz istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w populacji cEGFR 1L, a także w populacji EGFR^{ex20} 1L po uwzględnieniu dostosowania ze względu na *cross-over*.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o modele dostarczone przez Zamawiającego. Adaptowane modele umożliwiające modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego określone dla ocenianych leków. Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, w tym NDRP.

W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS. Ekstrapolacja danych na potrzeby modelu polegała na dopasowaniu do krzywych Kaplana-Meiera krzywych parametrycznych pozwalających na przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym. Proces dopasowywania krzywych został wykonany przez autorów oryginalnych modeli.

Z uwagi na niepewność związaną z ekstrapolacją wyników w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu szeregu analiz wrażliwości testujących różne rodzaje ekstrapolacji. Jednocześnie przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu krótszego niż dożywni horyzontu czasowego analiz, niwelując niepewności związane z ekstrapolacją danych, pamiętając jednocześnie o braku uwzględnienia wszystkich różnic w efektach i kosztach, które będą mogły występować u analizowanych pacjentów. Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości wskazują, że zmiana założeń w powyższym zakresie nie prowadzi do zmiany wnioskovania.

W przypadku populacji EGFRex20 1L, w badaniu PAPILLON stanowiącym źródło danych dot. efektywności dopuszczalne było stosowanie AMI w monoterapii w przypadku progresji w ramach leczenia KAR + PMX w grupie kontrolnej (*cross-over*). Biorąc pod uwagę, że w warunkach polskich nie będzie możliwości zastosowania AMI w takiej sytuacji, uwzględnienie krzywych OS wprost z badania PAPILLON i przeprowadzenie ich ekstrapolacji prowadziłoby do przeszacowania przeżycia w ramieniu komparatora. W konsekwencji przeprowadzone zostało dostosowanie krzywej OS dla komparatora tak, aby zniwelować wpływ *cross-over*.

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badań PAPILON, MARIPOSA oraz MARIPOSA-2 dostosowanych do norm polskich, co oznacza, że uwzględnione wartości w maksymalnie dokładny sposób odzwierciedlają jakość życia polskich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskane wartości użyteczności wyznaczone ze wspomnianych badań są stosunkowo wysokie w porównaniu do ogólnej populacji Polski. Zastosowanie wartości użyteczności dostosowanych do polskiej populacji jest jednak zalecane przez wytyczne AOTMiT i w związku z tym to właśnie polskie wartości zostały uwzględnione w obliczeniach. Zastosowane podejście istotnie podwyższa wiarygodność oszacowań w zakresie efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia na podstawie danych literaturowych.

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach P-CTH określono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne scenariusze udziałów leków w ramach P-CTH, w których uwzględniono najtańszy lub najdroższy schemat.

Zastosowanie zarówno AMI IV + KAR + PMX, jak i AMI SC + LAZ zamiast alternatywnych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przewyższają obowiązujący w Polsce próg opłacalności. Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.6, który uwzględnia leczenie pacjentów z NDRP na różnych etapach zaawansowania, z obecnymi mutacjami EGFR zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że dostępne w ramach PL B.6 inhibitory EGFR mogą być stosowane wyłącznie przez pacjentów z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R leczonych w pierwszej linii (populacja cEGFR 1L) i nie są one zalecane w populacji EGFRex20 z powodu niskiej wrażliwości guza na leczenie celowane. Z kolei u pacjentów z progresją,

leczonych wcześniej EGFR-TKI I lub II generacji standardem postępowania jest podanie P-CTH. W związku z tym, zarówno w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których potwierdzono obecność mutacji genu EGFRex20 leczonych w pierwszej linii (populacja EGFRex20 1L), jak i pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia obejmującego EGFR-TKI trzeciej generacji (populacja cEGFR 2L+) brak jest alternatywnych, skutecznych opcji terapeutycznych. Terapia z zastosowaniem amiwantamabu stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej.

10. Bibliografia

1. ██████████ (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Amiwantamab (Rybrentant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR. HTA Consulting.
2. ██████████ (2025) Analiza kliniczna. Amiwantamab (Rybrentant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR. HTA Consulting.
3. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung J-Y, Boyer M, Popat S, i in. (2023) Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 389(22):2039–2051.
4. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee J-S, Lee S-H, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Dias JM, Besse B, Lee K-H, i in. (2024) Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine* 391(16):1486–1498.
5. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee S-H, Melosky B, Shih J-Y, Wang J, Azuma K, Juan-Vidal O, Cobo M, Felip E, Girard N, Cortot AB, Califano R, Cappuzzo F, i in. (2024) Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol* 35(1):77–90.
6. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych.
7. 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. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (27.8.2024).
8. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html> (31.10.2024).
9. GUS. Trwanie życia w 2023 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> (26.9.2024).
10. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, i in. (2018) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 378(2):113–125.
11. Chouaid C, Bosquet L, Knott C, Li Z, Schaeffer M, Lin X, Schioppa CA, Perualila NJ, Diels J, Caparros EQ, Galea F, Hultén A, Greystoke A. (2025) Real-world frontline treatments in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor exon 20 insertions and adjusted comparisons versus amivantamab plus chemotherapy from the PAPILLON study. *Lung Cancer* 203:108548.
12. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, i in. (2022) Nowotwory klatki piersiowej. *Oncol Clin Pract* 18(1):1–39.
13. ██████████ (2025) Analiza wpływu na budżet. Amiwantamab (Rybrentant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR. HTA Consulting.
14. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
15. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ou S-HI, Gadgeel SM, Trigo JM, Backenroth D, Li T, Londhe A, Mahadevia P, Girard N. (2021) Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer* 162:154–161.
16. Park K, Bennouna J, Boyer M, Hida T, Hirsh V, Kato T, Lu S, Mok T, Nakagawa K, O'Byrne K, Paz-Ares L, Schuler M, Sibilot DM, Tan E-H, Tanaka H, i in. (2019) Sequencing of therapy following first-line afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 132:126–131.
17. Odogwu L, Mathieu L, Goldberg KB, Blumenthal GM, Larkins E, Fiero MH, Rodriguez L, Bijwaard K, Lee EY, Philip R, Fan I, Donoghue M, Keegan P, McKee A, Pazdur R. (2018) FDA Benefit-Risk Assessment of Osimertinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation. *Oncologist* 23(3):353–359.
18. Park K, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC-H, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim S-W, Laskin J, Kim D-W, Arvis CD, i in. (2016) Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR

- mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(5):577–589.
19. (2022) TA850 Amivantamab for treating EGFR exon 20 insertion mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. NICE 2022 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta850> (14.3.2025).
 20. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
 21. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting. *Journal of Thoracic Oncology* 8(8):997–1003.
 22. (2020) Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance TA653. NICE 2020 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta653> (25.2.2025).
 23. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
 24. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 14(5):749–759.
 25. (2019) Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance TA561. NICE 2019 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561> (25.2.2025).
 26. (2020) Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance TA654. NICE 2020 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta654> (25.2.2025).
 27. Janssen Research & Development. (2021) MARIPOSA (protocol amendment 1) A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.
 28. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
 29. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
 30. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8751.html> (6.8.2025).
 31. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (30.9.2024).
 32. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (2.4.2025).
 33. Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/> (22.10.2024).
 34. Charakterystyka produktu leczniczego Rybrentant (amiwantamab).
 35. Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43490/> (19.3.2025).
 36. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43485/> (19.3.2025).
 37. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (1.10.2024).
 38. 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. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ (19.3.2025).
 39. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.
 40. GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (20.1.2025).
 41. (2018) Analiza ekonomiczna. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. HTA Consulting 2018

- Dostęp:
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_3_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDR_P_I_linia_2018.09.25.pdf (3.4.2025).
42. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (18.9.2023).
 43. 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. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ (1.10.2024).
 44. Cao Y, Yi H, Shi F, Wei X, Han S. (2024) Cost-effectiveness analysis of amivantamab plus chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in the United States. *Int J Clin Pharm* 46(6):1335–1344.
 45. Yue P, Zhang M, Feng Y, Gao Y, Sun C, Chen P. (2024) Cost-effectiveness analysis of amivantamab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in NSCLC with EGFR Exon 20 insertions. *Front. Oncol.* 14:1368804.
 46. Sales R, Veloso GGV, Silva BC, Oliveira DM, Laloni MT, Ferreira CG, Junior WNW, Jr PA. (2024) CO195 Health Technology Assessment for Patients With EGFRm Lung Cancer in a Private Cancer Center in Brazil. Elsevier Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/isporeurope24sales5handout147348-pdf.pdf?sfvrsn=8833ca4_0 (14.1.2025).
 47. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (20.12.2024).
 48. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/> (20.12.2024).
 49. (2024) NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (20.12.2024).
 50. CDA - Canada's Drug Agency. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/> (20.12.2024).
 51. York U of. CRD | Centre for Reviews and Dissemination. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/> (20.12.2024).
 52. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels (20.12.2024).
 53. ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org> (20.12.2024).
 54. SMC | Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/> (20.12.2024).
 55. (2022) Rybrentant® (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna. MAHTA 2022 Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/075/AW/75%20AW%20OT.4231.37.2022%20Rybrentant%20AE.pdf (19.12.2024).
 56. Jiang SX, Walton RN, Hueniken K, Baek J, McCartney A, Labbé C, Smith E, Chan SWS, Chen R, Brown C, Patel D, Liang M, Eng L, Sacher A, Bradbury P, i in. (2019) Real-world health utility scores and toxicities to tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 8(18):7542–7555.
 57. Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. (2018) Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ* 21(2):113–121.
 58. Matza LS, Sapra SJ, Dillon JF, Kalsekar A, Davies EW, Devine MK, Jordan JB, Landrian AS, Feeny DH. (2015) Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. *Eur J Health Econ* 16(9):1005–1018.
 59. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. (2017) Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol* 13(5):e195–e203.

11. Spis elementów

SPIS TABEL

		10
		10
		10
		10
		11
		11
		11
Tabela 8.	Oceniana interwencja i komparatory	20
Tabela 9.	Charakterystyki początkowe	26
Tabela 10.	Odsetek pacjentów o masie ciała poniżej 80 kg – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości	26
Tabela 11.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)	27
Tabela 12.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON	32
Tabela 13.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla P- CTH, PAPILLON	33
Tabela 14.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON	34
Tabela 15.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS (dostosowanie IPCW) – P-CTH, PAPILLON	36
Tabela 16.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla AMI IV w ramieniu AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON	39
Tabela 17.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla KAR + PMX w ramieniu AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON	39
Tabela 18.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla P-CTH, PAPILLON	40
Tabela 19.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla AMI SC + LAZ, MARIPOSA	42
Tabela 20.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla OZM, MARIPOSA	43
Tabela 21.	Wyniki porównania pośredniego dla AMI SC + LAZ vs ERL/GEF oraz AFA w zakresie PFS	43
Tabela 22.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla AMI SC + LAZ, MARIPOSA	46
Tabela 23.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla OZM, MARIPOSA	48
Tabela 24.	Wyniki porównania pośredniego dla AMI SC + LAZ vs ERL/GEF oraz AFA w zakresie OS	48
Tabela 25.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla AMI SC w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA	51
Tabela 26.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla LAZ w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA	52
Tabela 27.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla OZM, MARIPOSA	53
Tabela 28.	Wyniki porównania pośredniego dla AMI SC + LAZ vs ERL/GEF oraz AFA w zakresie TTDD	53
Tabela 29.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2	56
Tabela 30.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (BICR) dla P- CTH, MARIPOSA-2	57
Tabela 31.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2	59

Tabela 32.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla P-CTH, MARIPOSA-2	59
Tabela 33.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2	61
Tabela 34.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTDD dla P-CTH, MARIPOSA-2	62
Tabela 35.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych interwencji	63
Tabela 36.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych w ramach P-CTH	65
Tabela 37.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych w ramach P-CTH – analiza wrażliwości	66
Tabela 38.	Rozpowszechnienie terapii EGFR TKI I generacji uwzględnione w analizie	66
		67
		67
		68
		68
		69
		69
		69
Tabela 46.	Dawkowanie interwencji i komparatorów uwzględnione w analizie	71
Tabela 47.	Dawkowanie substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia	74
Tabela 48.	Czas trwania drugiej oraz trzeciej linii leczenia – populacja EGFRex20 1L oraz cEGFR 1L	75
Tabela 49.	Czas trwania kolejnych linii leczenia – populacja cEGFR 2L+	75
Tabela 50.	Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji	76
Tabela 51.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem AMI IV + KAR + PMX lub AMI SC + LAZ oraz komparatorami	78
Tabela 52.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stosowanym po progresji choroby	79
Tabela 53.	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z badań RCT dla wnioskowanej interwencji	80
Tabela 54.	Użyteczności stanów zdrowia z uwzględnieniem podziału na pacjentów z przerzutami do OUN i bez przerzutów	80
Tabela 55.	Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości – scenariusz U	81
Tabela 56.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	81
Tabela 57.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku	82
		83
Tabela 59.	Ceny jednostkowe substancji zaczerpnięte z komunikatu DGL	84
Tabela 60.	Ceny jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie	85
Tabela 61.	Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na liście C WLR	86
Tabela 62.	Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na liście A WLR	86
Tabela 63.	Leki stosowane w premedykacji nierefundowane w analizowanym wskazaniu	86
Tabela 64.	Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków	87
Tabela 65.	Jednostkowe koszty monitorowania terapii	88
Tabela 66.	Tygodniowe koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie	88
Tabela 67.	Koszt leczenia biegunki i neutropenii	89
Tabela 68.	Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie	90
Tabela 69.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów stosujących ocenianą interwencję lub komparatory	91
Tabela 70.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stosowanym po progresji choroby	91
Tabela 71.	Koszty leczenia kolejnych linii w zależności od stosowanej interwencji – populacja EGFRex20 1L oraz cEGFR 1L	91

Tabela 72.	Koszty leczenia kolejnych linii w zależności od stosowanej interwencji – populacja cEGFR 2L+	92
Tabela 73.	Koszty leczenia po progresji choroby	92
Tabela 74.	Koszt opieki terminalnej.....	93
Tabela 75.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	93
Tabela 76.	Koszt leczenia w związku z wystąpieniem przerzutów do OUN – populacja cEGFR 2L+, scenariusz OUN	94
		95
		96
		97
		99
		100
		102
		102
		103
		105
		107
		109
		110
		112
		113
		114
		115
		117
Tabela 94.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	119
		124
		126
		126
		129
		129
		132
		132
		135

Tabela 103. Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji – populacja EGFRex20 1L	136
Tabela 104. Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji – populacja cEGFR 2L+	137
Tabela 105. Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie – populacja EGFRex20 1L	137
.....	140
.....	140
.....	140
.....	140
.....	141
.....	141
.....	141
Tabela 113. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	158
.....	160
.....	161
.....	162
.....	164
.....	165
.....	165
.....	166
.....	168
.....	169
.....	171
.....	172
.....	174
.....	175
.....	176
.....	177
.....	177
.....	178
.....	179
.....	181
.....	182

	184
	185
Tabela 136. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	186
Tabela 137. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	186
Tabela 138. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)	187
Tabela 139. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed	189
Tabela 140. Kryteria włączenia/wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	189
Tabela 141. Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	191
Tabela 142. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	192
Tabela 143. Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS (dostosowanie TSE) – P-CTH, PAPILLON	195
Tabela 144. Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych IC-PFS dla AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2	197
Tabela 145. Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych IC-PFS dla P-CTH, MARIPOSA-2	199

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera PFS (BICR) – badanie PAPILLON	31
Wykres 2. Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI IV + KAR + PMX , PAPILLON	31
Wykres 3. Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – P-CTH, PAPILLON	32
Wykres 4. Krzywe Kaplana Meiera – OS, badanie PAPILLON	33
Wykres 5. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI IV + KAR + PMX , PAPILLON	34
Wykres 6. Krzywe KM dla P-CTH i P-CTH po dostosowaniu metodą RPSFT bez ponownego cenzorowania, TSE bez ponownego cenzorowania i IPCW dla OS, gdzie n=78, PAPILLON	35
Wykres 7. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS (dostosowanie IPCW) – P-CTH, PAPILLON	36
Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie PAPILLON	37
Wykres 9. Osobne krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie PAPILLON	37
Wykres 10. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI IV w ramieniu AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON	38
Wykres 11. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – KAR + PMX w ramieniu AMI IV + KAR + PMX, PAPILLON	38
Wykres 12. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – P-CTH, PAPILLON	40
Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera PFS (BICR) – badanie MARIPOSA	41
Wykres 14. Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI SC + LAZ, MARIPOSA	42
Wykres 15. Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – OZM, MARIPOSA	43
Wykres 16. Krzywe KM i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI SC + LAZ, OZM, ERL/GEF oraz AFA – populacja cEGFR 1L	44
Wykres 17. Krzywe Kaplana-Meiera OS – badanie MARIPOSA	45
Wykres 18. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI SC +LAZ, MARIPOSA	46
Wykres 19. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI SC +LAZ, MARIPOSA, punkt odcięcia danych sierpień 2023 r. oraz grudzień 2024 r.	46
Wykres 20. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – OZM, MARIPOSA	47
Wykres 21. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – OZM, MARIPOSA, punkt odcięcia danych sierpień 2023 r. oraz grudzień 2024 r.	48

Wykres 22.	Krzywe KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI SC + LAZ, OZM, ERL/GEF oraz AFA – populacja cEGFR 1L	49
Wykres 23.	Krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie MARIPOSA	50
Wykres 24.	Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI SC w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA.....	51
Wykres 25.	Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – LAZ w ramieniu AMI SC + LAZ, MARIPOSA	52
Wykres 26.	Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – OZM, MARIPOSA	53
Wykres 27.	Krzywe KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI SC, LAZ, OZM, ERL/GEF oraz AFA – populacja cEGFR 1L	54
Wykres 28.	Krzywe Kaplana-Meiera PFS (BICR) – badanie MARIPOSA-2.....	55
Wykres 29.	Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2	56
Wykres 30.	Krzywa KM (BICR) i dopasowane krzywe parametryczne PFS – P-CTH, MARIPOSA-2.....	57
Wykres 31.	Krzywe Kaplana-Meiera OS – badanie MARIPOSA-2.....	58
Wykres 32.	Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – AMI IV+ KAR + PMX, MARIPOSA-2	58
Wykres 33.	Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS – P-CTH, MARIPOSA-2	59
Wykres 34.	Krzywe Kaplana-Meiera TTDD – badanie MARIPOSA-2	60
Wykres 35.	Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2	61
Wykres 36.	Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne TTDD – P-CTH, MARIPOSA-2	62
		97
		98
		98
		99
		103
		104
		105
		106
		107
		108
		108
		109
		110
		111
		112
		113
		115
		116

	117
	118
Wykres 57. Porównanie przyjętej ekstrapolacji krzywej OS dla P-CTH w populacji EGFRex20 1L z wynikami badania obserwacyjnego NECTAR	138
	161
	162
	162
	163
	166
	167
	167
	168
	169
	170
	170
	171
	172
	173
	173
	174
	182
	183
	183
	184
Wykres 78. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne OS (dostosowanie TSE bez ponownego cenzorowania) – P-CTH, PAPILLON	194
Wykres 79. Krzywe Kaplana-Meiera IC-PFS – badanie MARIPOSA-2	196
Wykres 80. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne IC-PFS – AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2	197
Wykres 81. Porównanie przebiegu krzywej OS i IC-PFS dla AMI IV + KAR + PMX – MARIPOSA-2	198
Wykres 82. Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne IC-PFS – P-CTH, MARIPOSA-2	198

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu PSM	19
---------------------------------	----

12. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 113.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. A.1
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 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. Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. □
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.2.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5, rozdz. A.1
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

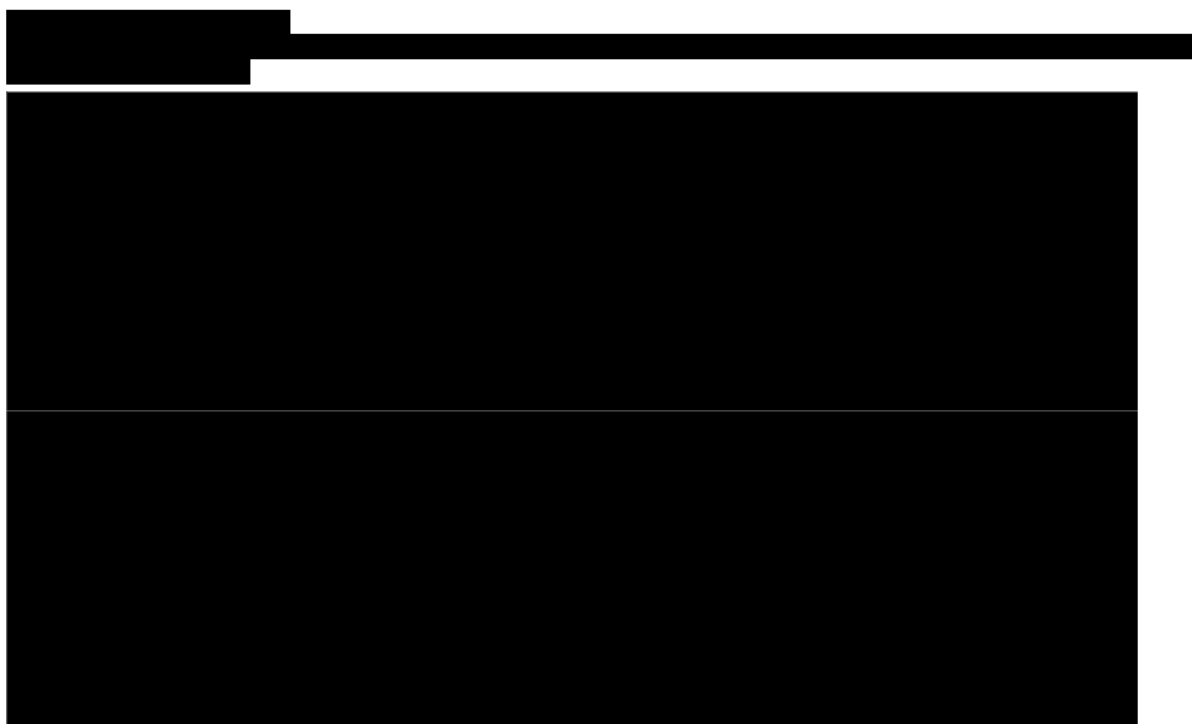
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Table 1: Summary of Data								
Category	Group A			Group B				
	Sub-Category 1	Sub-Category 2	Sub-Category 3	Sub-Category 4	Sub-Category 5	Sub-Category 6	Sub-Category 7	Sub-Category 8
Item 1	Value 1.1	Value 1.2	Value 1.3	Value 1.4	Value 1.5	Value 1.6	Value 1.7	Value 1.8
Item 2	Value 2.1	Value 2.2	Value 2.3	Value 2.4	Value 2.5	Value 2.6	Value 2.7	Value 2.8
Item 3	Value 3.1	Value 3.2	Value 3.3	Value 3.4	Value 3.5	Value 3.6	Value 3.7	Value 3.8
Item 4	Value 4.1	Value 4.2	Value 4.3	Value 4.4	Value 4.5	Value 4.6	Value 4.7	Value 4.8
Item 5	Value 5.1	Value 5.2	Value 5.3	Value 5.4	Value 5.5	Value 5.6	Value 5.7	Value 5.8
Item 6	Value 6.1	Value 6.2	Value 6.3	Value 6.4	Value 6.5	Value 6.6	Value 6.7	Value 6.8
Item 7	Value 7.1	Value 7.2	Value 7.3	Value 7.4	Value 7.5	Value 7.6	Value 7.7	Value 7.8
Item 8	Value 8.1	Value 8.2	Value 8.3	Value 8.4	Value 8.5	Value 8.6	Value 8.7	Value 8.8
Item 9	Value 9.1	Value 9.2	Value 9.3	Value 9.4	Value 9.5	Value 9.6	Value 9.7	Value 9.8
Item 10	Value 10.1	Value 10.2	Value 10.3	Value 10.4	Value 10.5	Value 10.6	Value 10.7	Value 10.8
Item 11	Value 11.1	Value 11.2	Value 11.3	Value 11.4	Value 11.5	Value 11.6	Value 11.7	Value 11.8
Item 12	Value 12.1	Value 12.2	Value 12.3	Value 12.4	Value 12.5	Value 12.6	Value 12.7	Value 12.8
Item 13	Value 13.1	Value 13.2	Value 13.3	Value 13.4	Value 13.5	Value 13.6	Value 13.7	Value 13.8
Item 14	Value 14.1	Value 14.2	Value 14.3	Value 14.4	Value 14.5	Value 14.6	Value 14.7	Value 14.8
Item 15	Value 15.1	Value 15.2	Value 15.3	Value 15.4	Value 15.5	Value 15.6	Value 15.7	Value 15.8
Item 16	Value 16.1	Value 16.2	Value 16.3	Value 16.4	Value 16.5	Value 16.6	Value 16.7	Value 16.8
Item 17	Value 17.1	Value 17.2	Value 17.3	Value 17.4	Value 17.5	Value 17.6	Value 17.7	Value 17.8
Item 18	Value 18.1	Value 18.2	Value 18.3	Value 18.4	Value 18.5	Value 18.6	Value 18.7	Value 18.8
Item 19	Value 19.1	Value 19.2	Value 19.3	Value 19.4	Value 19.5	Value 19.6	Value 19.7	Value 19.8
Item 20	Value 20.1	Value 20.2	Value 20.3	Value 20.4	Value 20.5	Value 20.6	Value 20.7	Value 20.8

Table 1: Summary of Data by Region and Category												
Region	North America			Europe			Asia-Pacific					
	Category A	Category B	Category C	Category A	Category B	Category C	Category A	Category B	Category C	Category D	Category E	
North America	100	200	300	150	250	350	200	300	400	500	600	700
Europe	120	220	320	170	270	370	220	320	420	520	620	720
Asia-Pacific	140	240	340	190	290	390	240	340	440	540	640	740
South America	160	260	360	210	310	410	260	360	460	560	660	760
Africa	180	280	380	230	330	430	280	380	480	580	680	780
Oceania	200	300	400	250	350	450	300	400	500	600	700	800
Global Total	700	1400	2100	1000	1500	2200	1200	1700	2400	3000	3600	4200

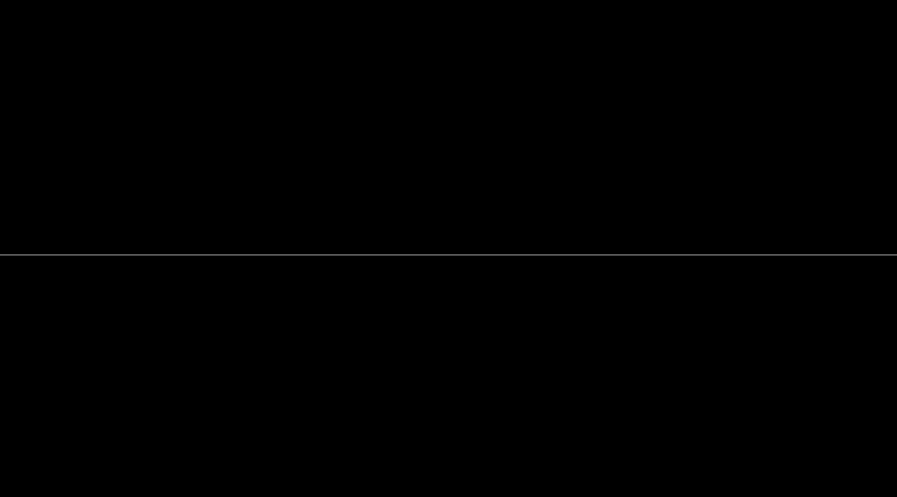
[illegible]

Lp	Leczenie skojarzone z chemioterapią					Leczenie skojarzone z lazertynibem			
	Wzrost	Ciężar ciała	Stwierdzona liczba podjętych działań	Wzrost	Ciężar ciała	Stwierdzona liczba podjętych działań	Wzrost	Ciężar ciała	Stwierdzona liczba podjętych działań
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									

Leczenie skojarzone z chemioterapią											
Lp	Wzrost			Ciężar ciała			Stwierdzona liczba podjętych działań			Wzrost	
	Wzrost	Ciężar ciała	Stwierdzona liczba podjętych działań	Wzrost	Ciężar ciała	Stwierdzona liczba podjętych działań	Wzrost	Ciężar ciała	Stwierdzona liczba podjętych działań	Wzrost	Ciężar ciała
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											

[illegible]

Country	2010				2011			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
USA	100	100	100	100	100	100	100	100
China	100	100	100	100	100	100	100	100
India	100	100	100	100	100	100	100	100
Japan	100	100	100	100	100	100	100	100
Germany	100	100	100	100	100	100	100	100
France	100	100	100	100	100	100	100	100
UK	100	100	100	100	100	100	100	100
Italy	100	100	100	100	100	100	100	100
Spain	100	100	100	100	100	100	100	100
South Korea	100	100	100	100	100	100	100	100



1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30
31	32	33	34	35
36	37	38	39	40
41	42	43	44	45
46	47	48	49	50
51	52	53	54	55
56	57	58	59	60
61	62	63	64	65
66	67	68	69	70
71	72	73	74	75
76	77	78	79	80
81	82	83	84	85
86	87	88	89	90
91	92	93	94	95
96	97	98	99	100

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Table 1: Summary of Data by Region and Category													
Region	North America			Europe			Asia-Pacific						
	Category A	Category B	Category C	Category A	Category B	Category C	Category A	Category B	Category C	Category D	Category E	Category F	Category G
North America	10	20	30	15	25	35	20	30	40	50	60	70	80
Europe	12	22	32	17	27	37	22	32	42	52	62	72	82
Asia-Pacific	14	24	34	19	29	39	24	34	44	54	64	74	84
South America	11	21	31	16	26	36	21	31	41	51	61	71	81
Africa	9	19	29	14	24	34	19	29	39	49	59	69	79
Oceania	13	23	33	18	28	38	23	33	43	53	63	73	83
Global Total	100	200	300	150	250	350	200	300	400	500	600	700	800
North America	10	20	30	15	25	35	20	30	40	50	60	70	80
Europe	12	22	32	17	27	37	22	32	42	52	62	72	82
Asia-Pacific	14	24	34	19	29	39	24	34	44	54	64	74	84
South America	11	21	31	16	26	36	21	31	41	51	61	71	81
Africa	9	19	29	14	24	34	19	29	39	49	59	69	79
Oceania	13	23	33	18	28	38	23	33	43	53	63	73	83
Global Total	100	200	300	150	250	350	200	300	400	500	600	700	800
North America	10	20	30	15	25	35	20	30	40	50	60	70	80
Europe	12	22	32	17	27	37	22	32	42	52	62	72	82
Asia-Pacific	14	24	34	19	29	39	24	34	44	54	64	74	84
South America	11	21	31	16	26	36	21	31	41	51	61	71	81
Africa	9	19	29	14	24	34	19	29	39	49	59	69	79
Oceania	13	23	33	18	28	38	23	33	43	53	63	73	83
Global Total	100	200	300	150	250	350	200	300	400	500	600	700	800

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [47],
- AOTMiT [48],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [49],
- CDA (*Canada's Drug Agency*) [50],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*); wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [51],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [52],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [53],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [54].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 136). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 136.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja: amiwantamab; • Populacja: dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP: - dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecną aktywną insercją/duplikacją w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L), - dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z cEGFR (populacja cEGFR 1L), - dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI (populacja cEGFR 2L+); • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.	• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż amiwantamab, • Niezgodność populacji.

Tabela 137.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	2 038 080

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	Rybrevant OR amivantamab	175
#3	#1 AND #2	6
Data przeszukania: 12 luty 2025 r.		

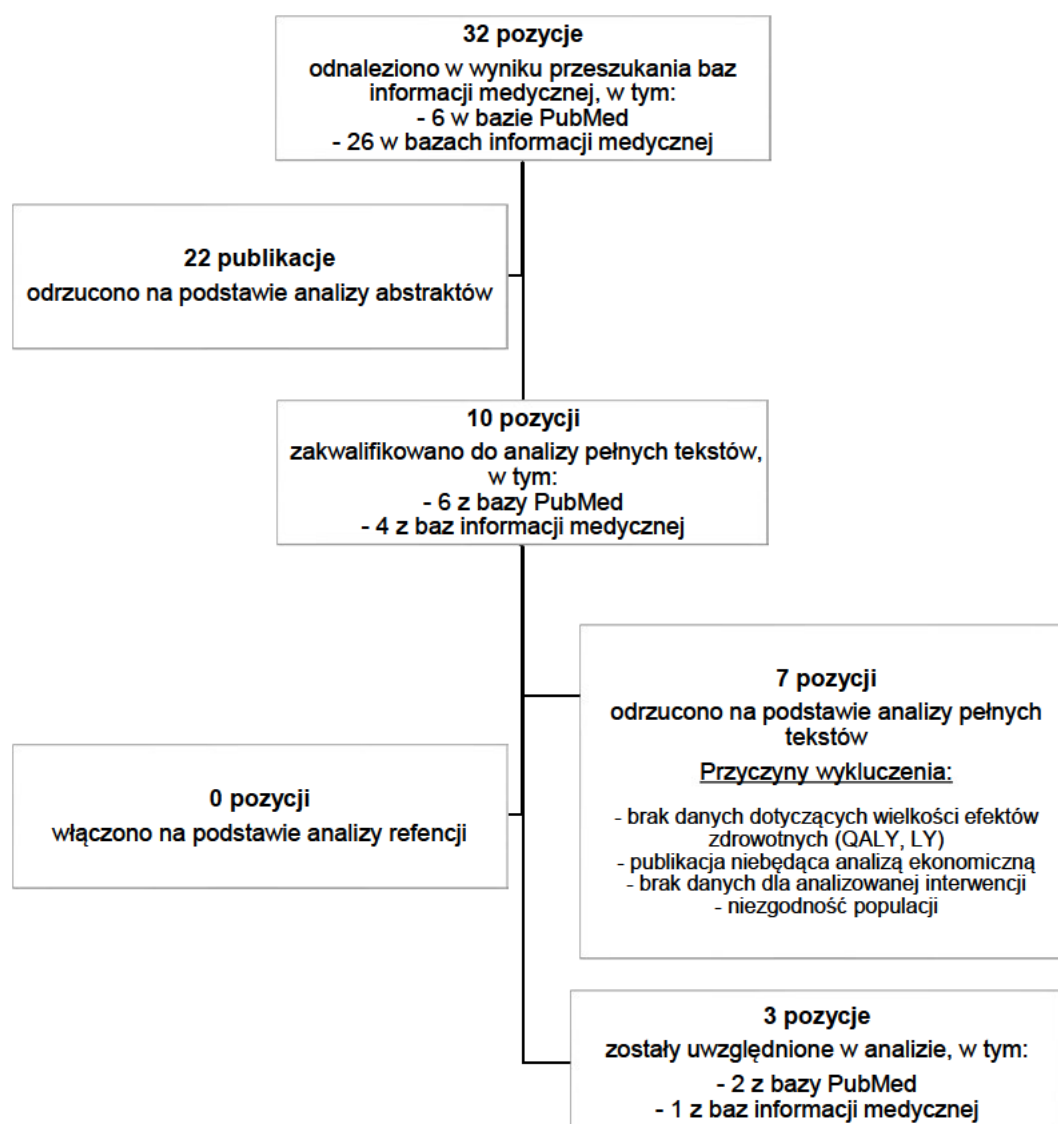
Tabela 138.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>amiwantamb, Rybrevant</i>	1	1
CADTH	Search: <i>amivantamab, Rybrevant</i> Result type: <i>Reports</i>	4	1
CRD	Search Any field: <i>amivantamab OR Rybrevant</i>	0	0
HAS	Les médicaments: <i>Rybrevant</i>	1	0
ISPOR	Keyword: <i>amivantamab, Rybrevant</i>	12	2
NICE	Search: <i>amivantamab</i> Document type: <i>Guidance</i>	6	0
SMC	Medicines advice: <i>amivantamab</i>	2	0
Łącznie		26	4
Data przeszukania: 14 stycznia 2025 r.			

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 32 rekordy (6 w bazie PubMed oraz 26 w bazach informacji medycznej). Do analizy pełnych tekstów włączono 10 publikacji. Po przeanalizowaniu publikacji pełnotekstowych do dalszej analizy włączono 3 publikacje.

Schemat 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych na temat użyteczności stanów zdrowia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D, a w dalszej kolejności za pomocą skal generycznych i kwestionariuszy typowych dla chorób onkologicznych, opublikowanych w przeciągu 5 lat od daty przeszukania. Takie zawężenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia/wykluczenia badań zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 139.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Lung cancer	464 790
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR EORTC OR "EORTC QLQ-C30"	65 004
#3	Systematic review	380 184
#4	#1 AND #2 AND #3	39
#5	#1 AND #2 AND #3 Filters: in the last 5 years	24
Data ostatniego przeszukania: 12 luty 2025		

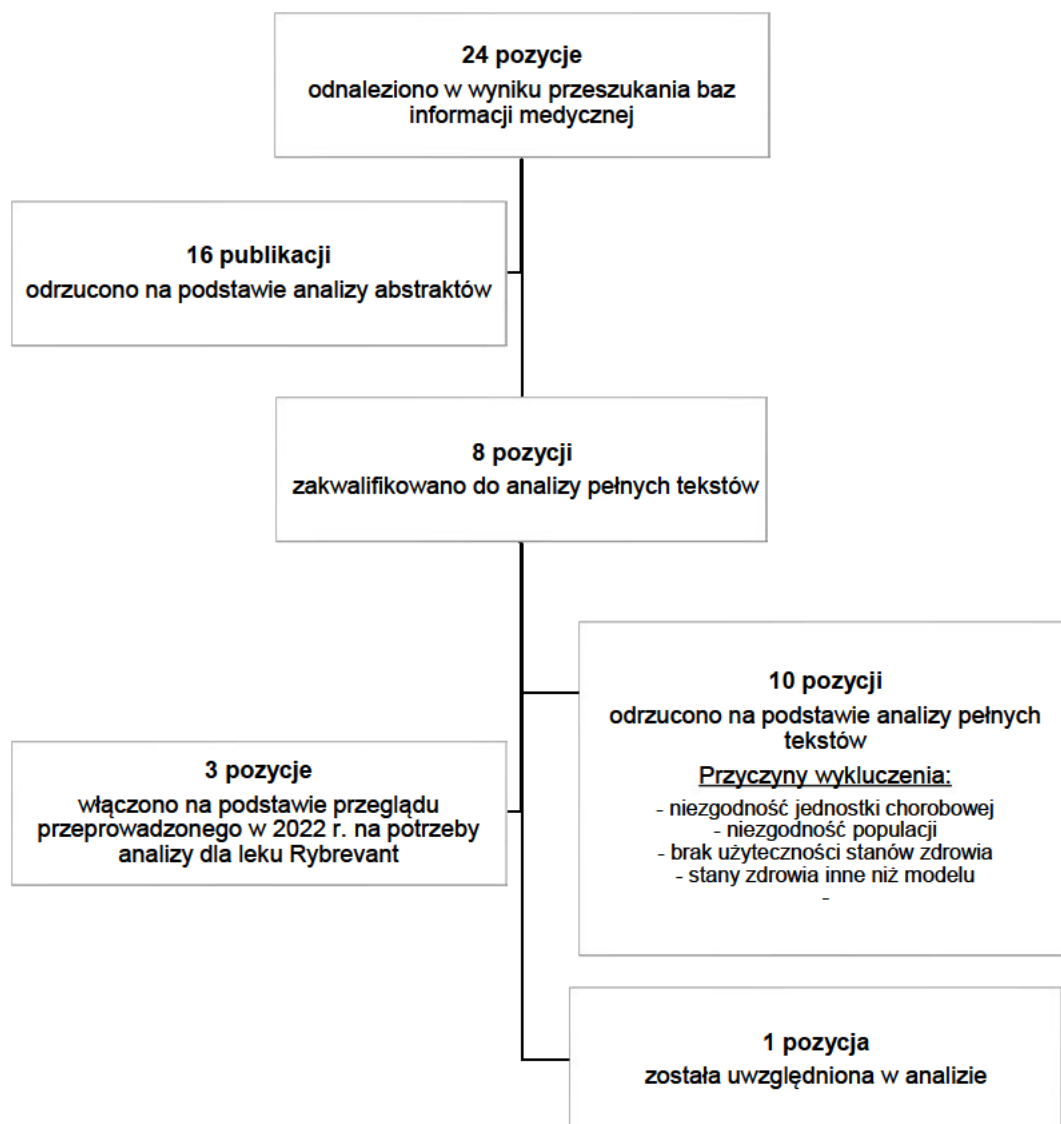
Tabela 140.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Publikacja będąca przeglądem systematycznym; • Populacja z NDRP; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych.	• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Spośród 24 otrzymanych wyników, 16 publikacji zostało odrzuconych na podstawie analizy abstraktów. Pozostałe 8 artykułów zostało poddanych analizie pełnotekstowej. Po analizie pełnych tekstów żadna z publikacji nie została uwzględniona w analizie. W związku z tym przeprowadzono wyszukiwanie w bazie AOTMiT. W wyniku tego procesu zidentyfikowano analizę ekonomiczną dla leku Rybrevant® (amiwantamab) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z 2022 roku [55]. Zamieszczony w niej przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: „progresja choroby”, „brak progresji choroby”. Poszukiwano pierwotnych badań użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L, zalecana przez wytyczne AOTMiT). W wyniki przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Rybrevant przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 publikacje: Jiang 2019 [56], Bertranou 2017 [57] oraz Chouaid 2013 [21]. Ze względu na fakt, iż niniejszy wniosek dotyczy kilku wskazań, w szczególności leczenia pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii oraz pacjentów uprzednio nieleczonych, finalnie w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane z publikacji Chouaid 2013 [21]. Była to jedyna spośród wymienionych trzech publikacji, w której użyteczności przedstawiono z podziałem na linie leczenia.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku.

Schemat 2.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



W badaniu Chouaid 2013 zostało uwzględnionych 263 pacjentów z zaawansowanym NDRP (stadium IIIb/IV) z różnych krajów, w tym z krajów Europy, Kanady, Australii i Turcji. Średnia wieku pacjentów wynosiła 64,7 lat (SD = 10,1). Większość badanej populacji stanowili mężczyźni (61,2%). Większość pacjentów była w stadium IV choroby (82,1%). Do oceny jakości życia zastosowano kwestionariusz EQ-5D oraz wizualną skalę analogową EQ-VAS. Szczegółową charakterystykę publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 141.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Wyniki*
Chouaid 2013	EQ-5D. EQ-VAS	Cel: ocena jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP Badana grupa: chorzy leczeni w ramach I, II, III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu Charakterystyka grupy: 263 osoby, 61,2% mężczyzn, wiek ≥ 18 lat, z NDRP stopnia IIIB/IV, ze statusem 0-2 wg ECOG Państwo: badanie wieloośrodkowe (Europa, Canada, Australia, Turcja)	Wszyscy pacjenci (N = 255) średnia: 0,66 (SD=0,29); pierwsza linia PF (n = 111) średnia: 0,71 (SD=0,24); pierwsza linia PD (n = 26) średnia: 0,67 (SD=0,2); druga linia PF (n = 44) średnia: 0,74 (SD=0,18); druga linia PD (n = 17) średnia: 0,59 (SD=0,34); trzecia/czwarta linia PF (n = 24) średnia: 0,62 (SD=0,29); trzecia/czwarta linia PD (n = 21) średnia: 0,46 (SD=0,38); Ogółem: PF (n = 182) średnia: 0,70 (SD=0,25); PD (n = 64) średnia: 0,58 (SD=0,32)

*Wyniki tylko dla skali EQ-5D

A.3. Odnalezienie analizy ekonomiczne

Tabela 142.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Użyteczności	Wyniki	Stopa dyskontowa
Cao 2024 [44]	Uprzednio nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (badanie PAPILLON)	AMI + KAR + PMX vs KAR + PMX	3-stanowy <i>Partitionel Survival Model</i> , CUA	Dożywotni (20 lat), 3 tygodnie	PF=0,84; PD=0,166 (Matza 2015 [58])	AMI + KAR + PMX : QALY=1,82; KAR + PMX : QALY=0,70 ICUR/QALY: 432 401,16	3%
Yue 2024 [45]	Uprzednio nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (badanie PAPILLON)	AMI + KAR + PMX vs KAR + PMX	3-stanowy model Markova, CUA	5 lat, 3 tygodnie	PF=0,71; PD=0,67 (Nafees 2017 [59])	AMI + KAR + PMX : QALY=1,904; LY=2,973 KAR + PMX : QALY=1,423; LY=2,161 ICUR/QALY= \$765 223,6; ICER/LY= \$453 291,3	3%
Sales 2024 [46]	Uprzednio nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (badanie PAPILLON)	AMI + CTH vs CTH	bd	bd	bd	AMI + CTH: QALY=1,23 CTH: QALY=1,06	bd
	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex19 lub L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (badanie MARIPOSA-2)	AMI + CTH vs CTH	bd	bd	bd	AMI + CTH: QALY=1,04 CTH: QALY=0,91	bd

PF – brak progresji choroby; PD – progresja choroby; bd – brak danych

A.4. Korekta danych OS ze względu na *cross-over* w badaniu PAPILLON

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

██████████

[REDACTED]

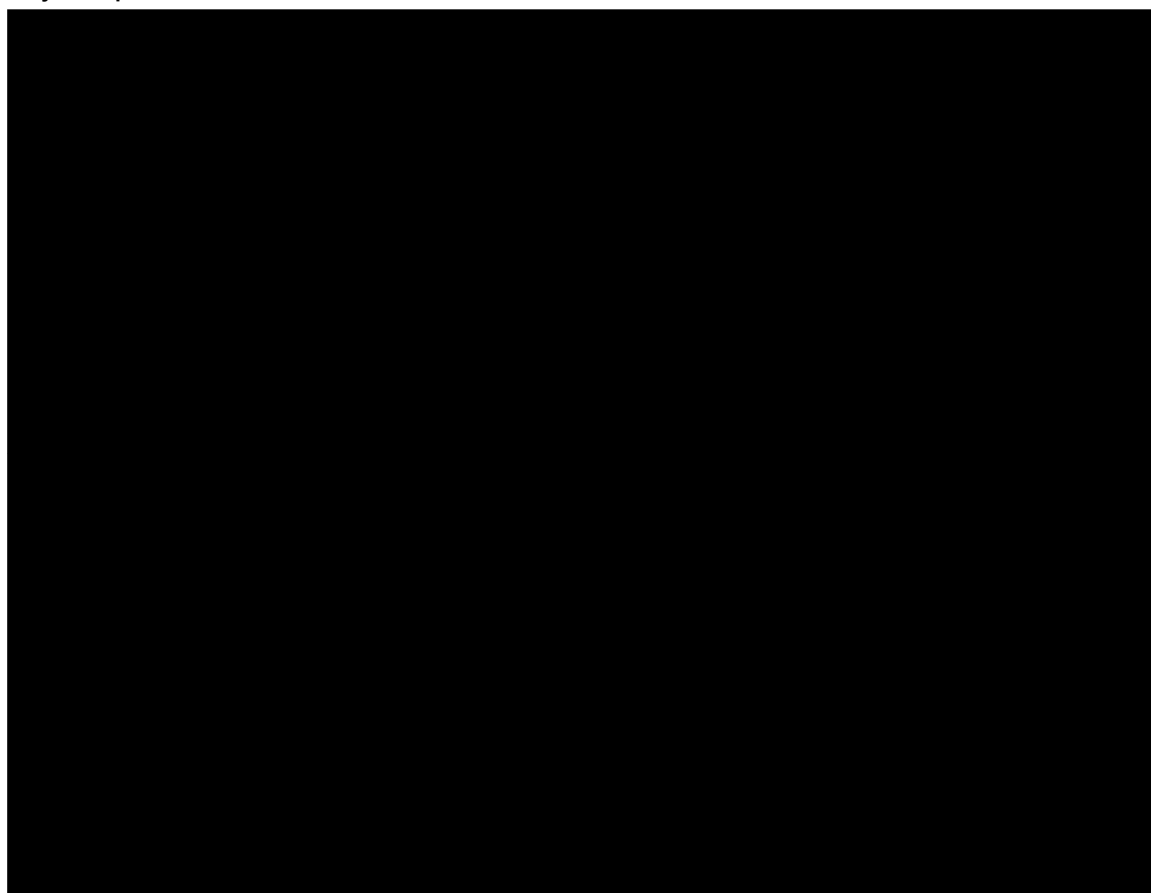
[illegible]

A.5. Progresja wewnątrzczaszkowa

W modelu dla populacji cEGFR 2L+ istnieje możliwość rozróżnienia między pacjentami z progresją na pacjentów z przerzutami do OUN lub bez przerzutów. Stan „progresja choroby” jest dzielony na progresję choroby z przerzutami do OUN i progresję choroby bez przerzutów do OUN na podstawie danych dotyczących czasu do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-PFS) z badania MARIPOSA-2. Progresja wewnątrzczaszkowa definiowana była jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej. Krzywe Kaplana-Meiera dla AMI IV oraz P-CTH przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 79.

Krzywe Kaplana-Meiera IC-PFS – badanie MARIPOSA-2



Ami+Chemo – amiwantamab + karboplatyna + pemetreksed, Chemo – karboplatyna + pemetreksed

AMI IV + KAR + PMX

Krzywą Kaplana-Meiera IC-PFS wraz z ekstrapolowanymi krzywymi parametrycznymi przedstawiono na poniższym wykresie. W tabeli poniżej zamieszczono wartości kryteriów informacyjnych dla oszacowanych modeli.

Wykres 80.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne IC-PFS – AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2

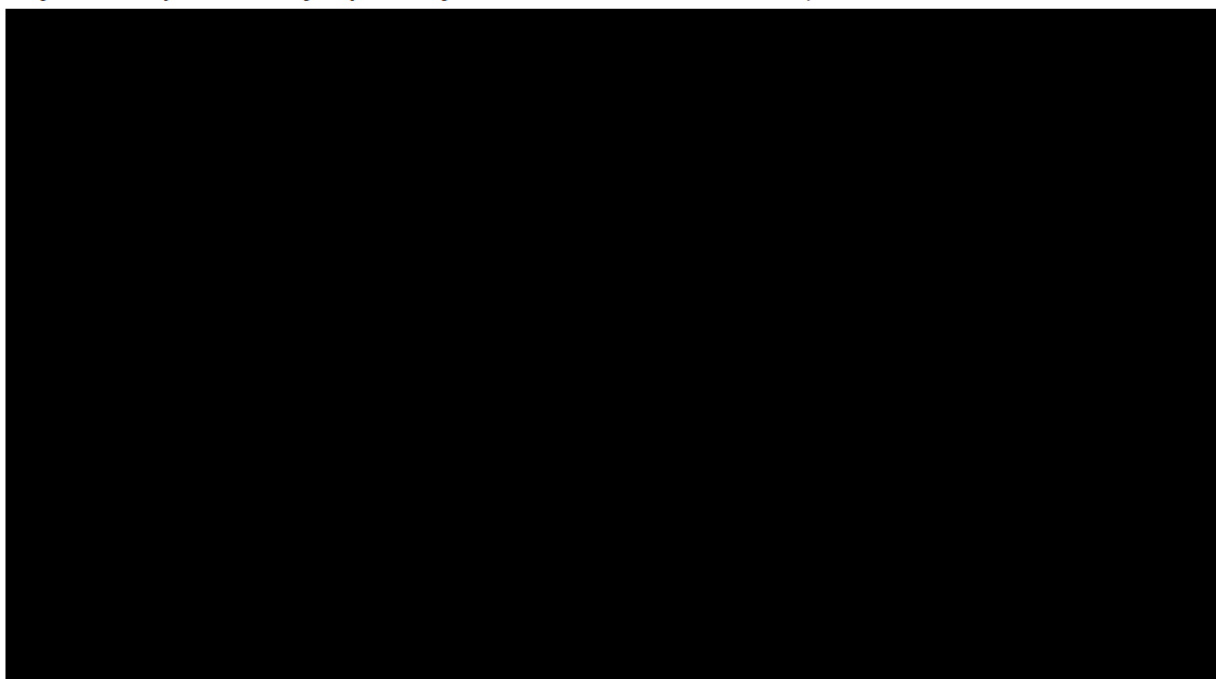


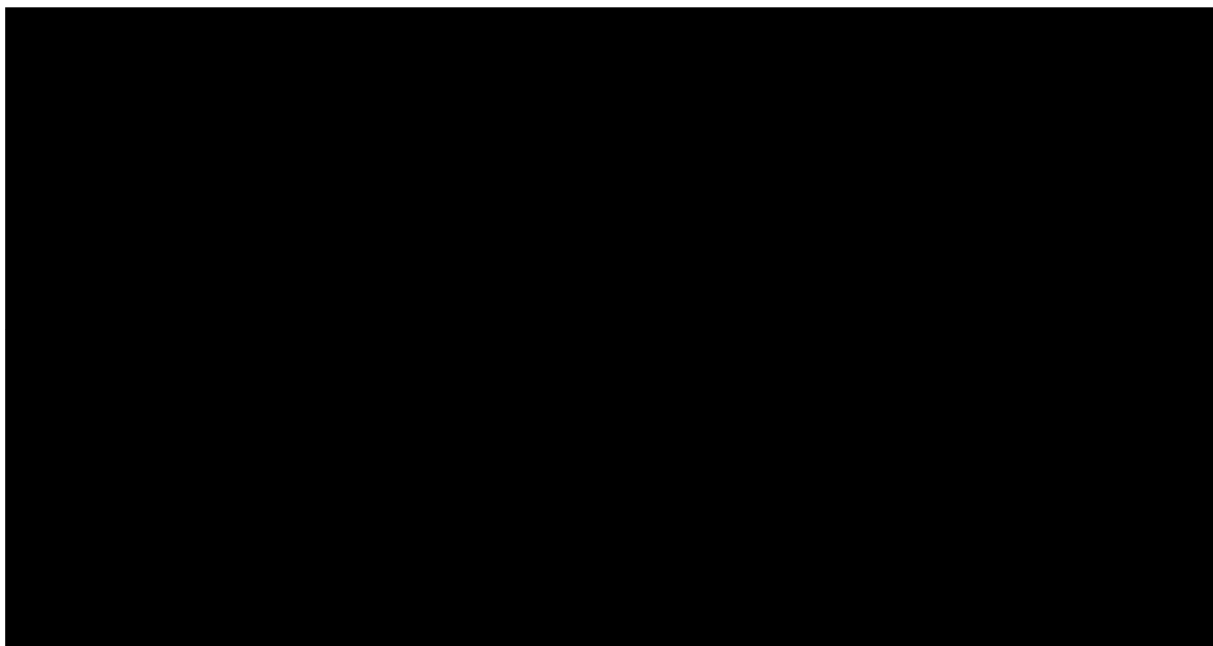
Tabela 144.

Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych IC-PFS dla AMI IV + KAR + PMX, MARIPOSA-2

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC I BIC	5-letni IC- PFS	10-letni IC- PFS	Mediana IC- PFS (mies.)
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████
Uogólniony Gamma	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████

Wykres 81.

Porównanie przebiegu krzywej OS i IC-PFS dla AMI IV + KAR + PMX – MARIPOSA-2



Wykres po lewej dla OS, wykres po prawej dla IC-PFS

P-CTH

Krzywą Kaplana-Meiera IC-PFS wraz z ekstrapolowanymi krzywymi parametrycznymi przedstawiono na poniższym wykresie. W tabeli poniżej zamieszczono wartości kryteriów informacyjnych dla oszacowanych modeli. [redacted]

[redacted]
[redacted]

Wykres 82.

Krzywa KM i dopasowane krzywe parametryczne IC-PFS – P-CTH, MARIPOSA-2

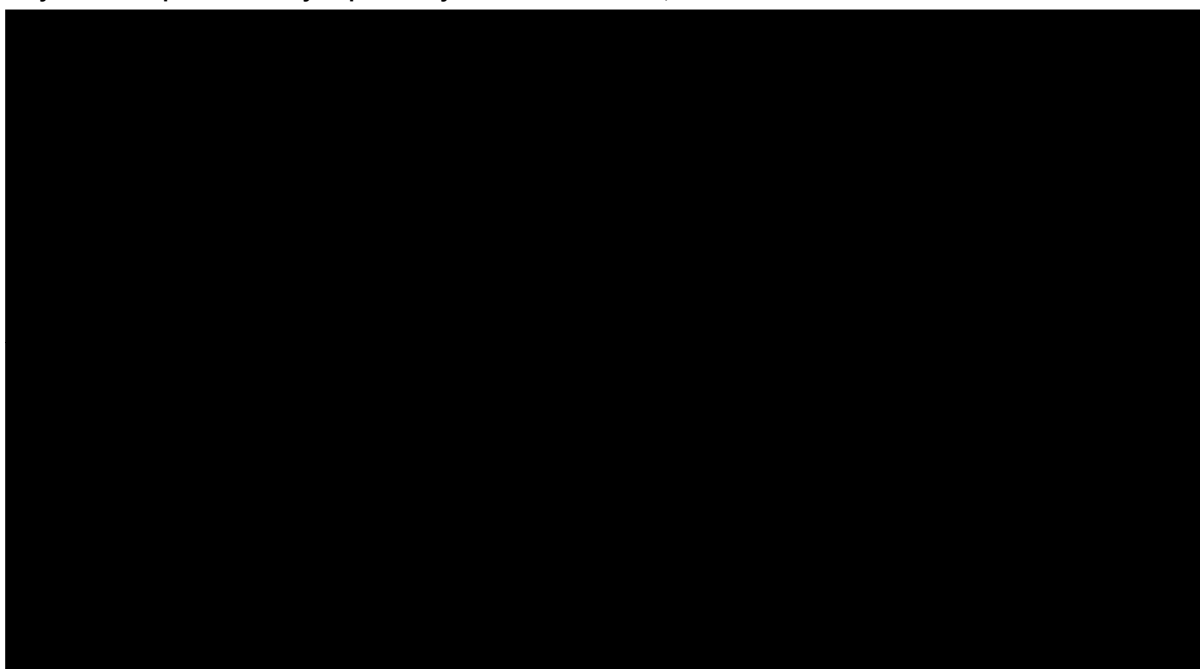


Tabela 145.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych IC-PFS dla P-CTH, MARIPOSA-2

Rozkład	AIC	BIC	Suma AIC I BIC	5-letni IC- PFS	10-letni IC- PFS	Mediana IC- PFS (mies.)
Wykładniczy						
Weibulla						
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Uogólniony Gamma						
Gamma						
Gompertza						