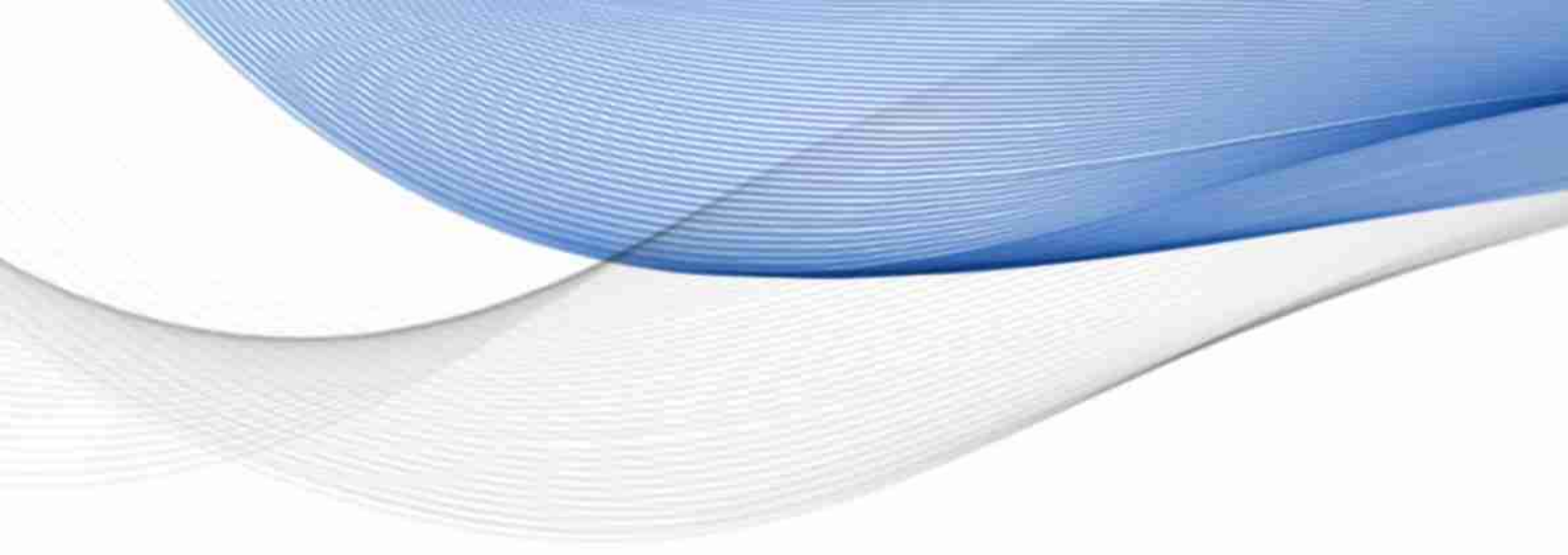




Tepotynib (Tepmetko[®]) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *MET*ex14

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2026

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Merck Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Merck Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy	12
2.3 Horyzont czasowy	12
2.4 Populacja	12
2.5 Model.....	13
2.6 Komparator.....	14
2.7 Parametry kliniczne.....	14
2.7.1 Przeżycie całkowite	14
2.7.1.1 Porównanie z docetakselem	14
2.7.1.2 Porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem	19
2.7.2 Przeżycie wolne od progresji.....	23
2.7.2.1 Porównanie z docetakselem	24
2.7.2.2 Porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem	28
2.7.3 Czas trwania leczenia	32
2.7.3.1 Porównanie z docetakselem	33
2.7.3.2 Porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem	36
2.7.4 Zdarzenia niepożądane	38
2.7.5 Ryzyko zgonu	40
2.8 Koszty	40
2.8.1 Koszty leków.....	40
2.8.1.1 Koszt tepotynibu	40
2.8.1.2 Koszt docetakselu	42
2.8.1.3 Koszt nintedanibu	42
2.8.2 Koszty podania leków	43
2.8.3 Koszty monitorowania leczenia	44
2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL	44
2.8.3.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią	44
2.8.3.3 Badania obrazowe	45
2.8.3.4 Monitorowanie po zakończeniu leczenia.....	45
2.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	46
2.8.5 Koszty kolejnych linii leczenia	48

2.8.6	Koszty opieki terminalnej	49
2.9	Użyteczności stanu zdrowia	50
2.9.1	Użyteczności stanów zdrowia	50
2.9.2	Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	53
2.9.3	Zmniejszenie użyteczności związane z wiekiem	56
2.10	Zestawienie parametrów modelu	56
2.11	Analiza progowa	57
2.12	Analiza wrażliwości	58
2.13	Analiza probabilistyczna	58
2.14	Dyskontowanie	59
2.15	Walidacja	59
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	59
2.15.2	Walidacja konwergencji	59
2.15.3	Walidacja zewnętrzna	59
3	Wyniki	64
3.1	Scenariusz podstawowy	64
3.2	Analiza wrażliwości	68
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	68
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	77
4	Ograniczenia	80
5	Dyskusja	81
5.1	Dostępne dane i zastosowane metody	81
5.2	Wyniki innych analiz	82
6	Wnioski	84
7	Aneks	85
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	85
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	90
7.3	Tablice trwania życia	94
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	95
	Spis rycin	98
	Spis tabel	100
	Bibliografia	103

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike information criteria</i>)
AK	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BOR	Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>best overall response</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Pełna odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LCHP	Wykres logarytmu skumulowanego hazardu (ang. <i>log-cumulative hazard plot</i>)
LMM	Liniowe modele mieszane (ang. <i>linear mixed model</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	Powierzchnia ciała
PD	Postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)

PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	Program lekowy
PR	Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSM	Parametryczne modele przeżycia (ang. <i>parametric survival model</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RDI	Średnia intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TK	Tomografia komputerowa
ToT	Czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
TTD	Czas do zgonu (ang. <i>time-to-death</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego, monoterapię tepotynibem porównano z zastosowaniem docetakselu w monoterapii oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich trójstanowy model przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon) dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową monoterapii tepotynibem porównano z efektywnością kosztową zastosowania docetakselu w monoterapii oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Źródłem parametrów klinicznych w modelu było nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne II fazy VISION, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo tepotynibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją MET. Nie zidentyfikowano badań, w których w sposób bezpośredni porównano tepotynib z docetaksem w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem. Model ekonomiczny umożliwia porównanie tepotynibu z wymienionymi komparatorami w oparciu o analizę MAIC. W analizie MAIC uwzględniono jedno badanie dot. tepotynibu - nierandomizowane i jednoramienne badanie VISION, jedno badanie randomizowane dla docetakselu w monoterapii (REVEL) oraz jedno badanie randomizowane dla nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem (LUME-Lung 1), obejmujące pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy przyjmowali uprzednio leczenie immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny. Parametry kliniczne w modelu ekonomicznym obejmują dane dotyczące wyników przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji (PFS), czasu trwania leczenia (ToT) oraz dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu VISION.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL, wedle których oszacowano koszty leków. Z uwagi na fakt, że wnioskowane leczenie tepotynibem w monoterapii miałoby być dołączone do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

Zastosowanie tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, wiąże się z [REDACTED]. W porównaniu z zastosowaniem docetakselu w monoterapii,

■. W porównaniu z zastosowaniem nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem, ■

Dla porównania z docetakselem w monoterapii, w wariancie z RSS terapia tepotinibem (Tepmetko®) wiąże się z ■

■. W wariancie bez RSS, terapia tepotinibem (Tepmetko®) wiąże się z dodatkowymi wydatkami ok. 487 tys. zł. Wartość ICUR wyniosła 368 987,88 zł/QALY.

Dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, w wariancie z RSS terapia tepotinibem (Tepmetko®) wiąże się z ■

■. W wariancie bez RSS, terapia tepotinibem (Tepmetko®) wiąże się z dodatkowymi wydatkami ok. 439 tys. zł. Wartość ICUR wyniosła 370 084,42 zł/QALY.

Wnioski

Zastosowanie tepotinibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny wiąże się z

■
■
■
■

■. Pozytywna decyzja refundacyjna dla tepotinibu (Tepmetko®) zapewni dostęp do terapii dla dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *METex14* i progresją po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tepotinibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie monoterapii tepotinibem (Tepmetko®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Szczegółowe informacje dotyczące tepotinibu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane), opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2026).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci docetakselu w monoterapii oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2026).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem trójstanowego modelu, w którym pacjenci przechodzą pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia (przed progresją, progresja, zgon). W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty związane z zastosowaniem terapii, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze stanu zdrowia. Źródłem parametrów klinicznych w modelu było nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne II fazy VISION, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo tepotinibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją *MET*.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (<i>METex14</i>) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z progresją po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny, leczenie w drugiej i kolejnych liniach, zgodnie z proponowanymi zapisami Programu Lekowego.
Interwencja	Tepmetko® (tepotynib) w monoterapii, stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oraz z proponowanymi zapisami w Programie Lekowym.
Komparator	• Docetaksel w monoterapii, • Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem.
Wyniki	• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY), • Koszt leczenia, • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania tepotynibu (Tepmetko®) zostały ocenione w nierandomizowanym, otwartym, kohortowym badaniu klinicznym II fazy: VISION. Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP (stadium IIIB/IV) z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny (VISION, AK 2026).

W badaniu VISION, pierwszorzędowym punktem końcowym była potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response*, OR), oceniana zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1, na podstawie oceny przeprowadzonej przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Obiektywna odpowiedź została zdefiniowana jako liczba uczestników z potwierdzoną pełną odpowiedzią (ang. *complete response*, CR) lub częściową odpowiedzią (ang. *partial response*, PR) od pierwszego podania leczenia do pierwszej obserwacji postępującej choroby (ang. *progressive disease*, PD). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź ocenianą przez badacza, czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) oceniany przez IRC i badacza, przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniane przez IRC i badacza oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), wersja 4.03.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu pochodzące z połączonej analizy kohorty A i C, stratyfikowane według metody biopsji (pozytywna biopsja płynna [L+]/pozytywna biopsja tkanki guza [T+]), z wyodrębnieniem subpopulacji wcześniej leczonej (2L+), zgodnie z populacją wnioskowaną. Do kategoryzacji linii leczenia wzięto pod uwagę tylko wcześniejsze terapie lekami przeciwnowotworowymi podawane w przypadku choroby zaawansowanej (stadium IIIB/C) lub przerzutowej (stadium IV). Podczas przedstawionej daty odcięcia danych (20 listopad 2022 roku), mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 35,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty A i dłuższej niż 18,0 miesięcy dla pacjentów z kohorty C. Łącznie dla kohorty A+C mediana czasu obserwacji wynosiła 32,6 miesiące (AK 2026).

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9), przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 51,4% (95% CI: 45,8; 57,1). Analizując najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*, BOR) wykazano, że ponad połowa pacjentów (51,1%) osiągnęła częściową odpowiedź na leczenie, a kolejne 24,9% pacjentów zgłosiło stabilizację choroby,
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 76,0% (95% CI: 70,9-80,7) miesiąca,
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wynosiła 18,0 miesięcy (95% CI: 12,4-46,4),
- czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosił 11,2 miesiąca (95% CI: 9,5; 13,8),

- mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 19,6 miesiąca (95% CI: 16,2; 22,9), przy łącznej liczbie 200 zgonów. Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wynosił 72,0% (95% CI: 59; 81), natomiast wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia - 48,0% (95% CI: 35; 59).

W przypadku pacjentów wcześniej leczonych (2L+, n=149):

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 45,0% (95% CI: 36,8; 53,3), w tym 45,7% (95% CI: 35,2-56,4) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii, po jednej wcześniejszej terapii (n=92),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 73,8% (95% CI: 66,0; 80,7), w tym 75,0% (95% CI: 64,9; 83,4) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mDOR) wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,5; 18,5), w tym również 12,6 miesiąca (95% CI: 8,3-18,5) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 8,2; 13,7), w tym 10,9 miesiąca (95% CI: 8,2; 13,8) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii,
- mediana przeżycia całkowitego (mOS) wyniosła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,6; 22,3), w tym 20,0 miesięcy (95% CI: 16,6-24,5) dla pacjentów leczonych jedynie w 2. linii. Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wynosił 68,0% (95% CI: 59; 75), natomiast wskaźnik 24-miesięcznego przeżycia - 38,0% (95% CI: 30; 46) (AK 2026).

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej ponad 32,6 miesięcy (zakres: 0,3; 71,9), przy dacie odcięcia danych 20 listopada 2022 roku, łącznie dla kohorty A i kohorty C:

- większość pacjentów (99,0%) doświadczyła ≥ 1 jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE), z czego 64,9% pacjentów miało TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia,
- redukcje dawkowania z powodu TEAE zgłoszono u 36,1% pacjentów, z czego 33,5% miało co najmniej jedno TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki tepotynibu. Obrzęk obwodowy był najczęstszym TEAE prowadzącym do redukcji dawki (15,7%),
- przerwy w podawaniu leczenia (tymczasowe przerwanie leczenia) z powodu TEAE zgłoszono u 52,7% pacjentów, z czego 43,1% miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia,
- zaprzestanie leczenia z powodu TEAE zgłoszono u 24,9% pacjentów, z czego 14,7% miało co najmniej jedno TEAE związane z leczeniem prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia tepotynibem,
- najczęstszymi TEAE były: obrzęk obwodowy (72,5%), hipoalbuminemia (32,9%), nudności (30,7%), biegunka (28,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (29,1%), duszność (22,0%) i zmniejszony apetyt (21,4%),
- większość pacjentów (91,7%) doświadczyła zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE), przy czym u 34,8% pacjentów miały 3. lub wyższy stopień nasilenia, u 33,5% pacjentów konieczna była redukcja dawki, a 14,7% pacjentów przerwało leczenie z powodu TRAE,

- najczęstszym TRAE był obrzęk obwodowy (n=210; 67,1%). Inne TRAE występujące u ponad 20% pacjentów obejmowały: hipoalbuminemię (n=74; 23,6%), nudności (n=73; 23,3%), biegunkę (n=70; 22,4%) oraz wzrost stężenia kreatyniny we krwi (n=69; 22,0%) i dotyczyły głównie 1-2. stopnia nasilenia,
- ciężkie TEAE wystąpiły u 50,8%. Najczęstszymi poważnymi TEAE (zgłoszonymi u >3% pacjentów) były wysięk opłucnowy (6,1%), zapalenie płuc (5,4%) i postęp choroby (4,2%),
- odnotowano łącznie 200 zgonów (63,9% całej populacji). Większość zgonów była spowodowana postępowaniem choroby (157; 50,2%),
- wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) zaobserwowano występowanie zwiększonej aktywności amylazy i lipazy w surowicy (odpowiednio u 11,2% i 9,3% pacjentów), choroby śródmiąższowej płuc (1,3%) i zapalenia płuc (1,9%) (AK 2026).

Nie zidentyfikowano badań, w których w sposób bezpośredni porównano tepotynib z docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem. W celu oszacowania względnego efektu terapii tepotynibem w porównaniu z wybranymi komparatorami, do analizy zakwalifikowano łącznie trzy badania obejmujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z progresją po wcześniejszej linii leczenia, tj. jedno nierandomizowane badanie kliniczne fazy II dla tepotynibu i po jednym randomizowanym badaniu klinicznym dla docetakselu w monoterapii (REVEL) i docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (LUME-Lung 1) (AK 2026). Wyniki analizy MAIC zostały dostarczone przez wnioskodawcę (Batteson 2024).

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality adjusted life year*, QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o objęcie refundacją, analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ).

W toku analizy kosztowej nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego, aby w pełni uchwycić korzyści oraz koszty wynikające ze stosowania tepotynibu. Przyjęto długość horyzontu równą 30 lat. W modelu wykorzystano długość cyklu równą 7 dni, ponieważ uznano ją za wystarczającą, aby uchwycić różne schematy dawkowania uwzględnione w modelu. Ze względu na krótki czas trwania cyklu, w modelu ekonomicznym nie zastosowano korekty połowy cyklu.

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji typu *MET exon 14 skipping* (METex14).

Wyjściowe charakterystyki pacjentów zastosowane w modelu ekonomicznym zależą od wybranego w analizie komparatora. Dla poszczególnych porównań dostępne są odmienne źródła danych. W analizie podstawowej modelu ekonomicznego, charakterystyki wyjściowe pacjentów oparto na danych z kohort A + C badania VISION oraz na danych pochodzących ze źródeł obejmujących adekwatny komparator (Tab. 2).

Dane z badania VISION zostały wykorzystane do określenia powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) oraz masy ciała pacjentów. Istnieje możliwość ograniczenia analizy wyłącznie do populacji europejskiej, jednak uzyskane wyniki są bardzo zbliżone do wyników dla pełnej populacji badania VISION (1,75 m² i 67,5 kg dla populacji europejskiej vs 1,72 m² i 65,8 kg dla pełnej populacji). W związku z tym w scenariuszu podstawowym analizy wykorzystano dane dotyczące pełnej populacji pacjentów.

Tab. 2 Charakterystyka populacji w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość dla porównania tepotynib vs		Źródło
	Docetaksel	Docetaksel + nintedanib	
Wiek początkowy, lata	61,0	58,5	Garon 2014, TA347
Odsetek kobiet, %	33,6	37,0	
BSA, m ² (SD)	1,72 (0,227)		VISION
Masa ciała, kg (SD)	65,82 (15,2)		

BSA - powierzchnia ciała (ang. *body surface area*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

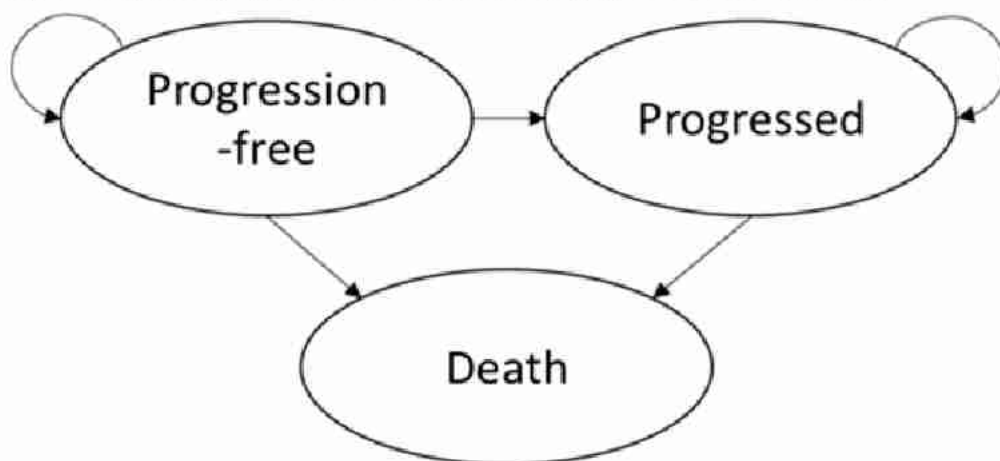
2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę.

Wykorzystano model typu *partitioned survival* z trójstanową strukturą stanów zdrowia: przed progresją choroby, progresja choroby oraz zgon. Struktura modelu opiera się na kluczowych drugorzędowych punktach końcowych badania VISION, tj. przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu wolnym od progresji i jest zgodna z większością wcześniejszych modeli przedkładanych do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) w obszarze zaawansowanego NDRP.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie „przed progresją choroby” i w każdym cyklu mogą przejść do stanu „progresja choroby”, „zgon” lub pozostać w stanie „przed progresją choroby” (Ryc. 1).

Ryc. 1 Charakterystyka modelu ekonomicznego (model ekonomiczny).



Udział pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia opiera się na krzywych OS i PFS oraz jest obliczany w następujący sposób:

- stan „przed progresją choroby” = PFS,
- stan „progresja choroby” = OS - PFS,
- „zgon” = 1 - OS.

Stan „przed progresją choroby” został zaprojektowany w celu odzwierciedlenia relatywnie wyższej jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQL) w okresie stabilnej choroby przed wystąpieniem progresji. Model umożliwia tym samym uchwycenie zmian w jakości życia pomiędzy stanem „przed progresją choroby” a stanem „progresja choroby”.

W modelu ekonomicznym istnieje możliwość przeprowadzenia analizy w podgrupach w oparciu o wcześniejsze linie leczenia: pacjentów nieleczonych, pacjentów leczonych oraz populację ogólną (tj. niezależną od linii leczenia). W ramieniu tepotynibu można wykorzystać dane obejmujące wyłącznie pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji METex14 w tkance nowotworowej („tissue data”), zamiast populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) z badania VISION.

W modelu ekonomicznym w analizie podstawowej przyjęto populację wcześniej leczonych pacjentów z potwierdzoną mutacją w tkance („tissue data”), ponieważ kohorta ta jest najbardziej adekwatna dla krajowych procesów oceny technologii medycznych.

2.6 Komparator

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci docetakselu w monoterapii oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2026).

2.7 Parametry kliniczne

Dane dotyczące skuteczności, które pochodziły z badania VISION, wykorzystano do oszacowania OS, PFS oraz czasu trwania leczenia (ang. *time on treatment*, ToT).

Ze względu na przyjęcie horyzontu czasowego obejmującego całe życie pacjenta, w ramach którego wymagane jest oszacowanie kosztów oraz QALY, konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia. Parametryczne modele przeżycia (ang. *parametric survival model*, PSM) dopasowano do danych OS, PFS oraz ToT z wykorzystaniem rozkładów: wykładniczego, gamma, uogólnionego gamma, Gompertza, log-logistycznego, log-normalnego oraz Weibulla, w celu ekstrapolacji wyników w całym horyzoncie życia.

Przeprowadzono ocenę założenia proporcjonalnych hazardów pomiędzy tepotynibem a komparatorami, która nie wykazała jednoznacznych podstaw do jego przyjęcia. W związku z tym w modelu ekonomicznym zastosowano niezależne modele przeżycia dla wszystkich ramion leczenia.

Wybór najbardziej odpowiedniego rozkładu przeżycia został dokonany zgodnie z wytycznymi NICE (NICE DSU 2013). W celu oceny zmian hazardu w czasie sporządzono wykresy logarytmu skumulowanego hazardu. Następnie, na podstawie oceny wizualnej oraz porównania kryterium informacyjnego Akaikiego (ang. *Akaike information criteria*, AIC) i bayesowskiego kryterium informacyjnego (ang. *Bayesian information criterion*, BIC), określono rozkłady najlepiej dopasowane do danych Kaplana-Meiera (KM). Długoterminowe wyniki poddano następnie ocenie pod kątem ich wiarygodności klinicznej oraz porównano z danymi pochodzącymi ze źródeł zewnętrznych.

2.7.1 Przeżycie całkowite

W porównaniach z docetaksem oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetaksem, dane pochodzące z badania VISION zostały zważone względem opublikowanych badań dotyczących wybranych komparatorów, w związku z czym skuteczność tepotynibu oparto na skorygowanych danych z badania VISION. W konsekwencji krzywe przeżycia dla tepotynibu różnią się w zależności od zastosowanego porównania.

2.7.1.1 Porównanie z docetaksem

Tepotynib

W celu oszacowania przeżycia całkowitego dla tepotynibu w porównaniu z docetakselem, dane dotyczące wcześniej leczonych pacjentów z populacji tkankowej badania VISION (kohorty A + C) zostały dopasowane do danych pochodzących z badania REVEL. Parametryczne modele przeżycia dopasowano do ważonych danych OS i PFS z wykorzystaniem rozkładów: wykładniczego, uogólnionego gamma, gamma, Gompertza, log-logistycznego, log-normalnego oraz Weibulla, w celu ekstrapolacji wyników w horyzoncie całego życia.

Następnie, na podstawie dopasowania wizualnego, wartości kryteriów AIC i BIC oraz oceny wiarygodności klinicznej długoterminowych estymacji, wybrano najbardziej odpowiednią krzywą do scenariusza podstawowego. Wyniki statystycznej oceny dopasowania przedstawiono w Tab. 3.

Na podstawie wartości AIC, najlepsze dopasowanie zapewniał rozkład log-normalny, natomiast według kryterium BIC, najlepszym dopasowaniem charakteryzował się rozkład wykładniczy. Pozostałe rozkłady również wykazywały porównywalne dopasowanie (różnice w AIC nieprzekraczające trzech punktów), dlatego zostały dodatkowo porównane wizualnie (Ryc. 2).

Wszystkie krzywe dobrze odwzorowywały dane do około dwóch lat obserwacji, natomiast po tym okresie miały trudności z uchwyceniem dużych skoków widocznych na krzywych Kaplana-Meiera, co prawdopodobnie wynika z zastosowanego ważenia danych z badania VISION. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych oczekuje się, że pacjenci leczeni tepotynibem będą charakteryzowali się istotnie dłuższym całkowitym przeżyciem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi docetaksel.

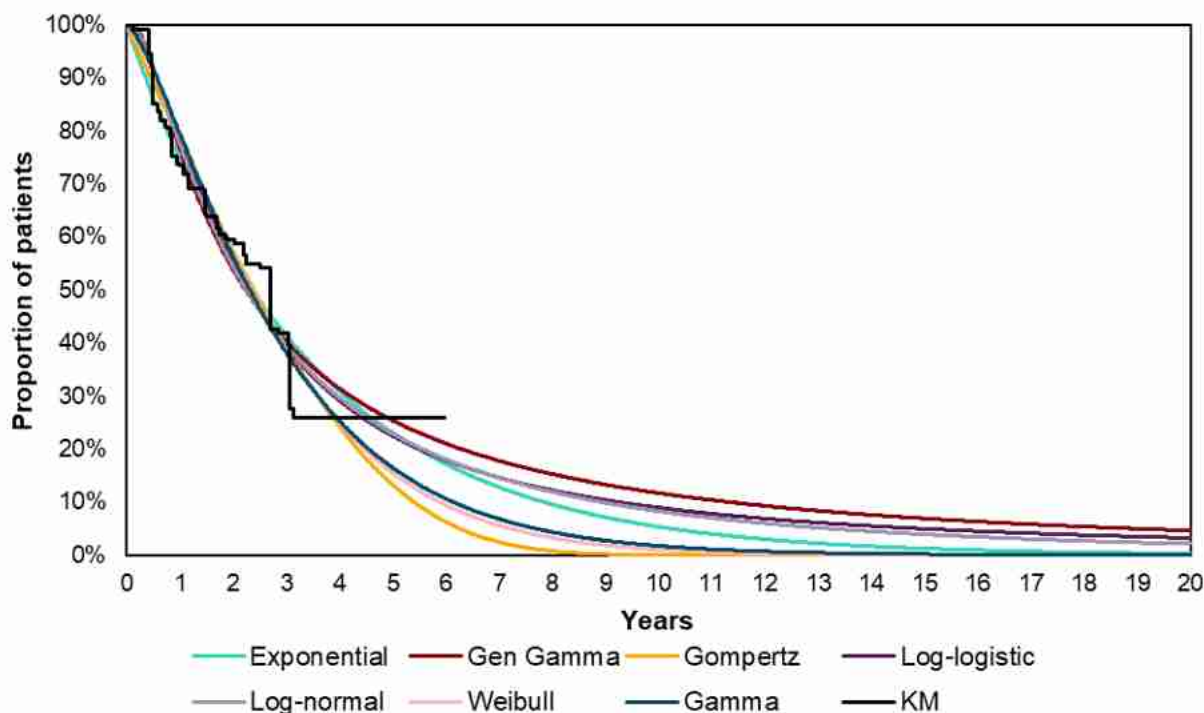
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz, do analizy podstawowej OS wybrano rozkład wykładniczy, który zapewniał bardziej realistyczne długoterminowe oszacowania dla tepotynibu w porównaniu z docetakselem oraz charakteryzował się najlepszym dopasowaniem według kryterium BIC.

Tab. 3 Statystyki dopasowania dla OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	174	177	2	1
Gamma	175	180	3	3
Uogólniony gamma	176	183	7	7
Gompertza	176	181	6	6
Log-logistyczny	175	180	4	4
Log-normalny	174	179	1	2
Weibulla	175	180	5	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Ryc. 2 Modele parametryczne dopasowane do danych OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.



KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Docetaksel

W celu oszacowania przeżycia całkowitego dla docetakselu oraz przeprowadzenia ekstrapolacji przeżycia, wykorzystano dane z badań klinicznych zobrazowane na podstawie publikacji Garon 2014. Następnie, przy użyciu algorytmu Guyot'a, wygenerowano pseudodane na poziomie pojedynczego pacjenta.

W celu oceny zasadności dopasowania parametrycznych modeli przeżycia opartych na założeniu proporcjonalnych hazardów, tj. rozkładów wykładniczego oraz Weibull'a, sporządzono wykres logarytmu skumulowanego hazardu (ang. *log-cumulative hazard plot*, LCHP; Ryc. 3A). Nachylenie krzywej na LCHP wydaje się względnie stałe w czasie co wskazuje, że modele wykładniczy lub Weibull'a mogą zapewniać dobre dopasowanie do danych.

W celu oceny przydatności modelu log-logistycznego, sporządzono wykres funkcji logitowej przeżycia (logarytm ilorazu szans funkcji przeżycia) względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-logistyczny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 3B przedstawiono wykres logitowy przeżycia, na którym zaobserwowano względnie prostoliniowy przebieg co sugeruje, że model log-logistyczny może odpowiednio opisywać dane.

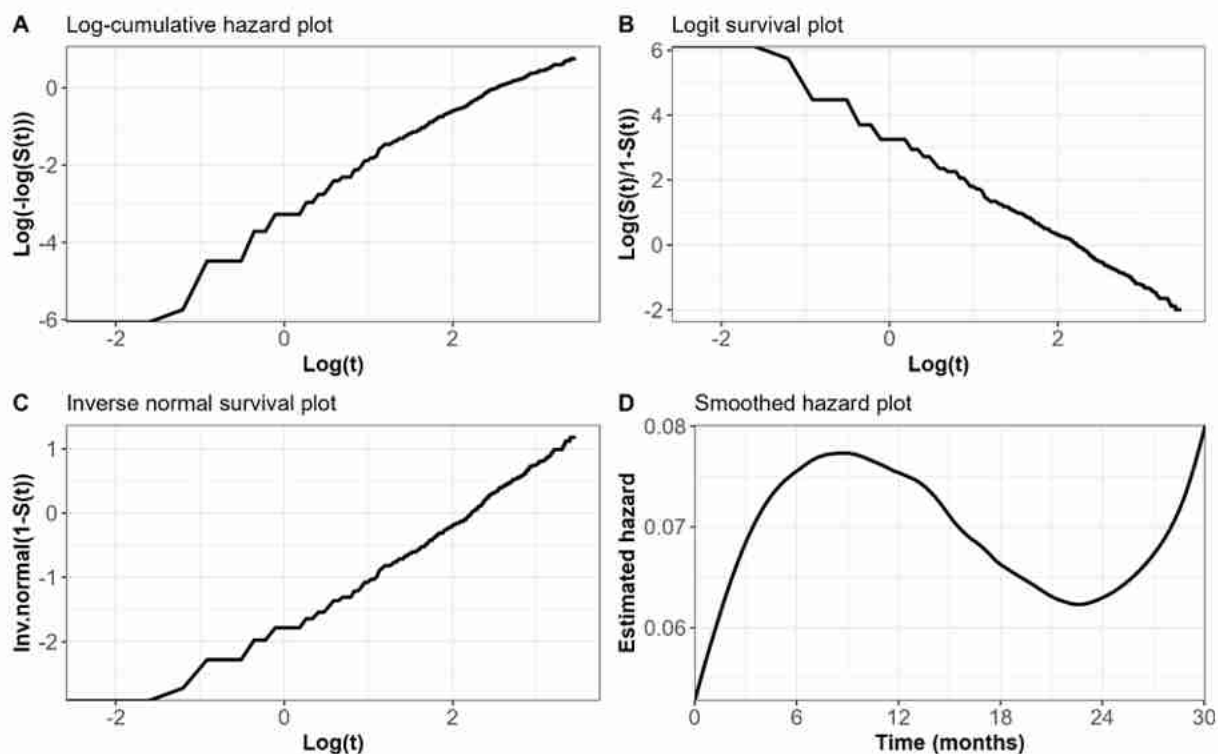
W celu oceny przydatności modelu log-normalnego sporządzono wykres odwrotnej funkcji normalnej skumulowanego rozkładu prawdopodobieństwa zastosowanej do prawdopodobieństwa zgonu w czasie względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-normalny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 3C przedstawiono wykres odwrotnej funkcji normalnej przeżycia, na którym zaobserwowano

względnie prostoliniowy przebieg, co wskazuje, że model log-normalny może zapewniać odpowiednie dopasowanie do danych.

Ostatecznym etapem diagnostycznej oceny danych dotyczących przeżycia była analiza wygładzonego wykresu hazardu. Przy sporządzaniu tego wykresu przyjęto maksymalny czas odpowiadający liczbie $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku, ponieważ estymacje hazardu obarczone są znaczną niepewnością i stają się niestabilne przy małej liczbie pacjentów pozostających w obserwacji. Wygładzony wykres hazardu (Ryc. 3D) wskazuje, że ryzyko zgonu gwałtownie wzrasta do około 6. miesiąca, a następnie ulega zmniejszeniu przez większość dalszego okresu obserwacji. Punkt zwrotny sugeruje, że modele Weibull'a, gamma lub Gompertz'a mogą nie zapewniać dobrego dopasowania do danych. Ponadto, ponieważ krzywa nie jest stała w czasie, wykres ten dostarcza przesłanek wskazujących, że model wykładniczy również może nie zapewniać dobrego dopasowania do danych.

Na podstawie wykresów diagnostycznych nie wykluczono żadnego parametrycznego modelu przeżycia. W konsekwencji dostępnych było łącznie siedem wariantów ekstrapolacji OS, które mogły zostać wykorzystane w ramieniu docetakselu w ramach modelu ekonomicznego. Parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych OS z wykorzystaniem rozkładów: wykładniczego, uogólnionego gamma, gamma, Gompertz'a, log-logistycznego, log-normalnego oraz Weibull'a, w celu ekstrapolacji wyników w horyzoncie całego życia. Następnie, na podstawie dopasowania wizualnego, wartości kryteriów AIC i BIC oraz opinii klinicznej dotyczącej wiarygodności długoterminowych estymacji, wybrano najbardziej odpowiednią krzywą do analizy podstawowej.

Ryc. 3 Wykresy diagnostyczne OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.



OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); $S(t)$ - funkcja przeżycia; t - czas.

- **Wykres A:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład Weibull’a; jeżeli nachylenie wynosi około 1, funkcja przeżycia ma charakter wykładniczy.
- **Wykres B:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-logistyczny.
- **Wykres C:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-normalny.
- **Wykres D:** punkty zwrotne wskazują na konieczność zastosowania parametrycznych modeli przeżycia zdolnych do odwzorowania niemonotonicznych funkcji hazardu. Do obliczenia wygładzonej estymacji hazardu w pakiecie R „muhaz” zastosowano domyślną maksymalną liczbę $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku.

Wyniki statystycznej oceny jakości dopasowania przedstawiono w Tab. 4. Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC, najlepsze dopasowanie zapewniał rozkład log-logistyczny, a niewiele gorsze - rozkłady log-normalny oraz uogólniony gamma (różnice nieprzekraczające pięciu punktów), w związku z czym zostały one dodatkowo porównane wizualnie na Ryc. 4. Wszystkie krzywe dobrze odwzorowywały dane.

Większość klinicystów oczekiwała, że odsetek przeżyć pacjentów z NDRP typu *wild-type* leczonych docetakselem będzie wynosił około 1-3% po 5 latach oraz 0% po 10 latach obserwacji. Rozkłady wykładniczy, Gompertz’a oraz uogólniony gamma były najbliższe temu klinicznie wiarygodnemu zakresowi.

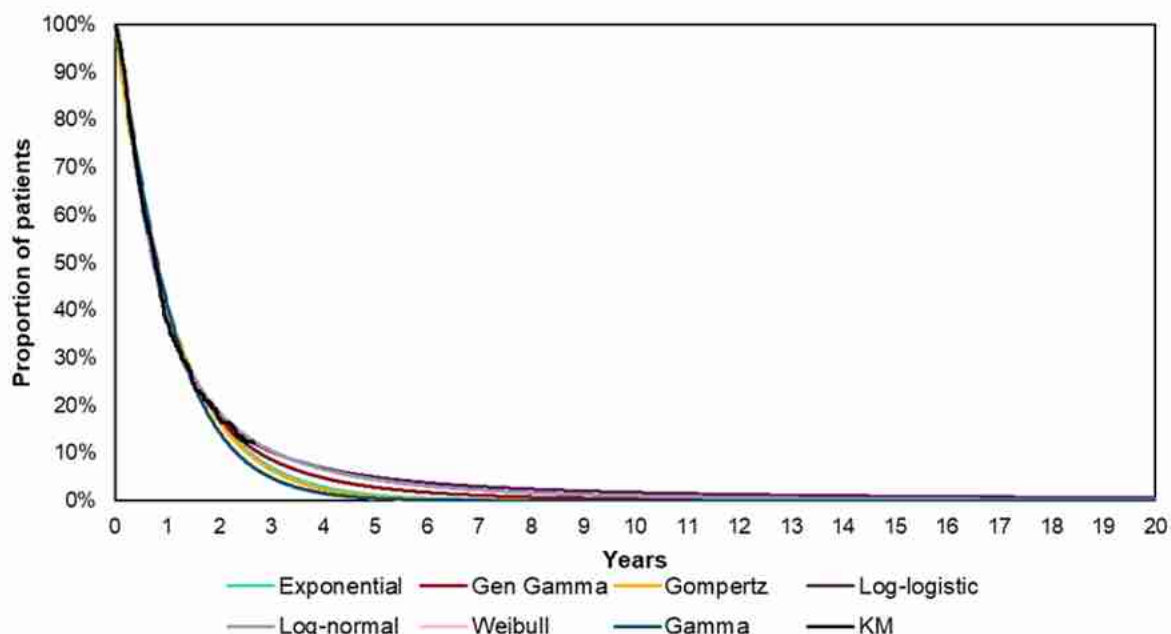
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz, do analizy podstawowej OS wybrano rozkład uogólniony gamma.

Tab. 4 Statystyki dopasowania dla OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	3 263	3 267	6	6
Gamma	3 250	3 259	4	4
Uogólniony gamma	3 236	3 250	2	3
Gompertz’a	3 265	3 274	7	7
Log-logistyczny	3 235	3 244	1	1
Log-normalny	3 238	3 247	3	2
Weibull’a	3 256	3 264	5	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Ryc. 4 Modele parametryczne dopasowane do danych OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.



KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

2.7.1.2 Porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem

Tepotynib

W celu oszacowania przeżycia całkowitego dla tepotynibu w porównaniu z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, dane dotyczące wcześniej leczonych pacjentów z populacji tkankowej badania VISION (kohorty A + C) zostały dopasowane do danych z badania LUME-Lung 1. Parametryczne modele przeżycia dopasowano do ważonych danych OS i PFS z wykorzystaniem rozkładów: wykładniczego, uogólnionego gamma, gamma, Gompertza, log-logistycznego, log-normalnego oraz Weibulla, w celu ekstrapolacji wyników w horyzoncie całego życia.

Następnie, na podstawie dopasowania wizualnego, wartości kryteriów AIC i BIC oraz oceny wiarygodności klinicznej długoterminowych estymacji, wybrano najbardziej odpowiednią krzywą do analizy podstawowej. Wyniki statystycznej oceny dopasowania przedstawiono w Tab. 5.

Na podstawie wartości AIC i BIC, najlepsze dopasowanie zapewniały odpowiednio rozkłady uogólniony gamma oraz wykładniczy, jednak pozostałe krzywe również wykazywały porównywalne dopasowanie (różnice nieprzekraczające pięciu punktów), w związku z czym zostały poddane dodatkowej ocenie wizualnej na Ryc. 5.

Z wyjątkiem rozkładu uogólnionego gamma, wszystkie krzywe do około dwóch lat obserwacji stosunkowo dobrze odwzorowywały dane, co było związane z większymi skokami krzywych Kaplana-Meiera. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych oczekuje się, że pacjenci leczeni tepotynibem będą charakteryzowali się istotnie dłuższym całkowitym przeżyciem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi nintedanib w skojarzeniu z docetakselem. Rozkłady

log-normalny, log-logistyczny oraz wykładniczy mieściły się w tym klinicznie wiarygodnym zakresie.

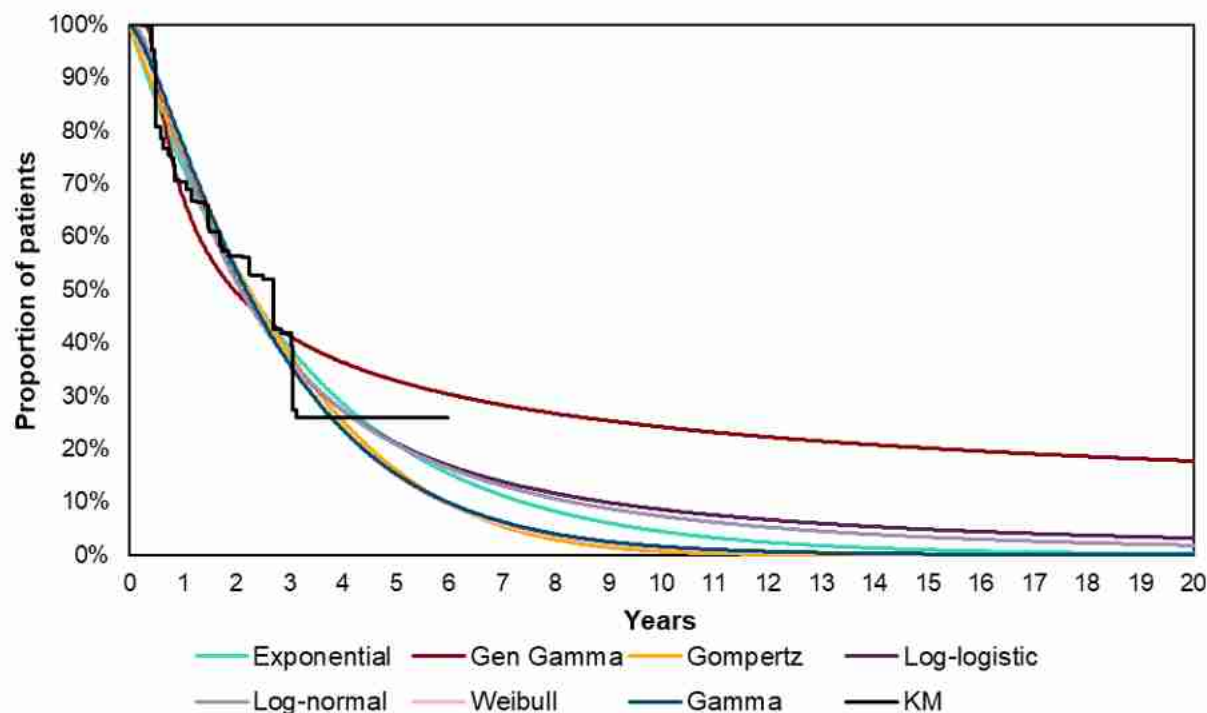
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz, do analizy podstawowej OS wybrano rozkład log-normalny, który był również drugim najlepiej dopasowanym rozkładem pod względem statystycznym.

Tab. 5 Statystyki dopasowania dla OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	148	150	3	1
Gamma	148	154	5	5
Uogólniony gamma	145	153	1	3
Gompertz'a	149	155	7	7
Log-logistyczny	148	153	4	4
Log-normalny	147	152	2	2
Weibull'a	149	154	6	6

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Ryc. 5 Modele parametryczne dopasowane do danych OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.



KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem

W celu oszacowania skuteczności leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem oraz przeprowadzenia ekstrapolacji przeżycia, wykorzystano dane pochodzące z badania klinicznego LUME-Lung 1 dotyczące populacji pacjentów z gruczolakorakiem. Dane te zostały zobrazowane, a następnie przy użyciu algorytmu Guyot’a, wygenerowano pseudodane na poziomie pojedynczego pacjenta.

W celu oceny zasadności dopasowania parametrycznych modeli przeżycia opartych na założeniu proporcjonalnych hazardów, tj. rozkładów wykładniczego oraz Weibull’a, sporządzono wykres LCHP (Ryc. 6A). Nachylenie krzywej na wykresie LCHP wydaje się względnie stałe w czasie co wskazuje, że modele wykładniczy lub Weibull’a mogą zapewniać dobre dopasowanie do danych.

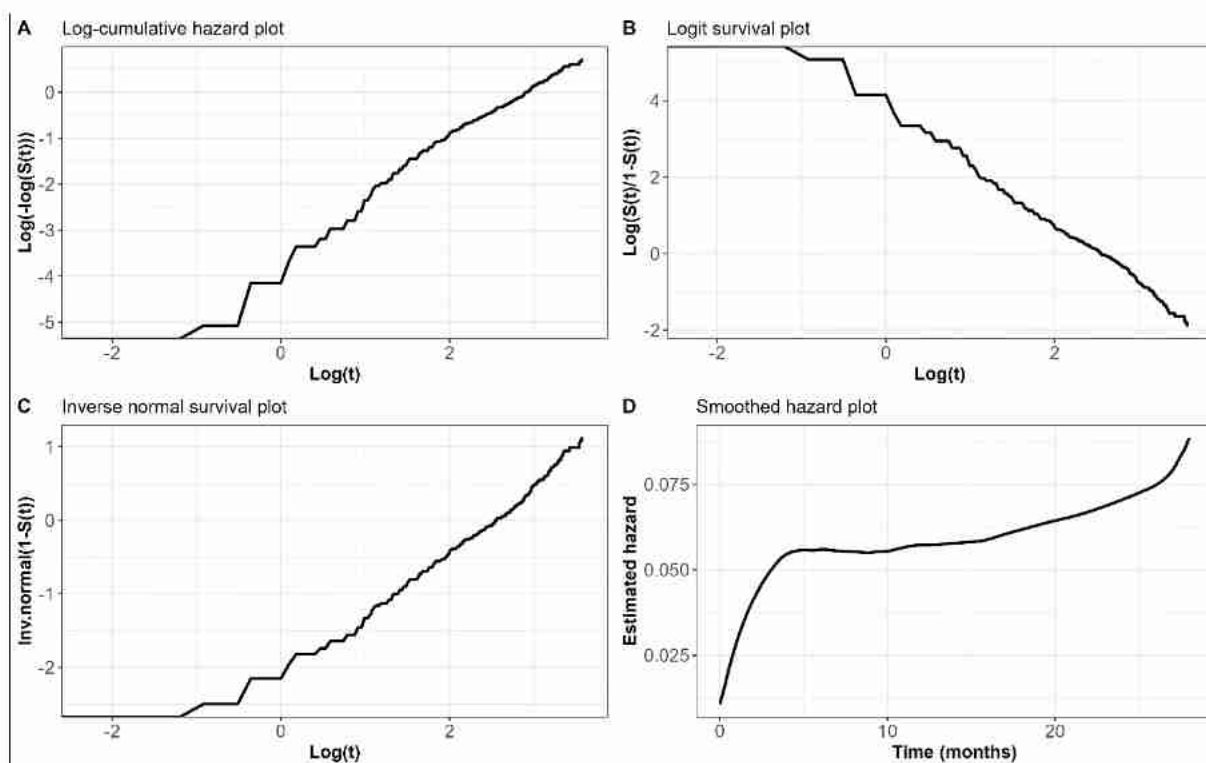
W celu oceny przydatności parametrycznego modelu log-logistycznego sporządzono wykres funkcji logitowej przeżycia (logarytm ilorazu szans funkcji przeżycia) względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-logistyczny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 6B przedstawiono wykres logitowy przeżycia, na którym zaobserwowano względnie prostoliniowy przebieg co sugeruje, że model log-logistyczny może odpowiednio odwzorowywać dane.

W celu oceny przydatności parametrycznego modelu log-normalnego sporządzono wykres odwrotnej funkcji normalnej skumulowanego rozkładu prawdopodobieństwa zastosowanej do prawdopodobieństwa zgonu w czasie względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-normalny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 6C przedstawiono wykres odwrotnej funkcji normalnej przeżycia, na którym zaobserwowano względnie prostoliniowy przebieg co wskazuje, że model log-normalny może zapewniać wystarczające dopasowanie do danych.

Ostatnim etapem diagnostycznej oceny danych dotyczących przeżycia była analiza wygładzonego wykresu hazardu. Przy jego sporządzaniu przyjęto maksymalny czas odpowiadający liczbie $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku, ponieważ estymacje hazardu są obciążone znaczną niepewnością i stają się niestabilne przy niewielkiej liczbie pacjentów pozostających w obserwacji. Wygładzony wykres hazardu (Ryc. 6D) wykazał, że ryzyko zgonu nie jest stałe w czasie: wzrasta do około 5. miesiąca, następnie ulega stabilizacji, po czym ponownie wzrasta od około 15. miesiąca. Sugeruje to, że modele wykładniczy, Weibull’a, gamma oraz Gompertz’a prawdopodobnie nie zapewniają dobrego dopasowania do danych, ponieważ hazard nie jest ani stały, ani monotoniczny.

Na podstawie wykresów diagnostycznych nie wykluczono żadnego parametrycznego modelu przeżycia. W konsekwencji dostępnych było łącznie siedem wariantów ekstrapolacji OS do wykorzystania w ramieniu leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w ramach modelu ekonomicznego. Parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych OS z wykorzystaniem rozkładów: wykładniczego, uogólnionego gamma, gamma, Gompertz’a, log-logistycznego, log-normalnego oraz Weibull’a, w celu ekstrapolacji wyników w horyzoncie całego życia. Następnie, na podstawie dopasowania wizualnego, wartości kryteriów AIC i BIC oraz opinii klinicznej dotyczącej wiarygodności długoterminowych estymacji, wybrano najbardziej odpowiednią krzywą do analizy podstawowej.

Ryc. 6 Wykresy diagnostyczne OS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.



OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); $S(t)$ - funkcja przeżycia; t - czas.

- **Wykres A:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład Weibull'a; jeżeli nachylenie wynosi około 1, funkcja przeżycia ma charakter wykładniczy.
- **Wykres B:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-logistyczny.
- **Wykres C:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-normalny.
- **Wykres D:** punkty zwrotne wskazują na konieczność zastosowania parametrycznych modeli przeżycia zdolnych do odwzorowania niemonotonicznych funkcji hazardu. Do obliczenia wygładzonej estymacji hazardu w pakiecie R „muhaz” zastosowano domyślną maksymalną liczbę $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku.

Wyniki statystycznej oceny jakości dopasowania przedstawiono w Tab. 6. Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC, najlepsze dopasowanie zapewniały odpowiednio rozkłady uogólniony gamma oraz gamma, a niewiele gorsze - rozkłady log-logistyczny oraz Weibull'a (różnice nieprzekraczające dziesięciu punktów), w związku z czym zostały one dodatkowo porównane wizualnie na Ryc. 7.

Wszystkie krzywe dobrze odwzorowywały dane. Większość klinicystów oczekiwała, że przeżycie pacjentów z NDRP typu *wild-type* leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem będzie zbliżone do przeżycia pacjentów leczonych samym docetakselem, tj. na poziomie około 1-3% po 5 latach oraz 0% po 10 latach obserwacji. Rozkłady Gompertza, Weibulla oraz gamma mieściły się w tym klinicznie wiarygodnym zakresie, podczas gdy pozostałe krzywe przewidywały wyższe wartości przeżycia dla tej populacji.

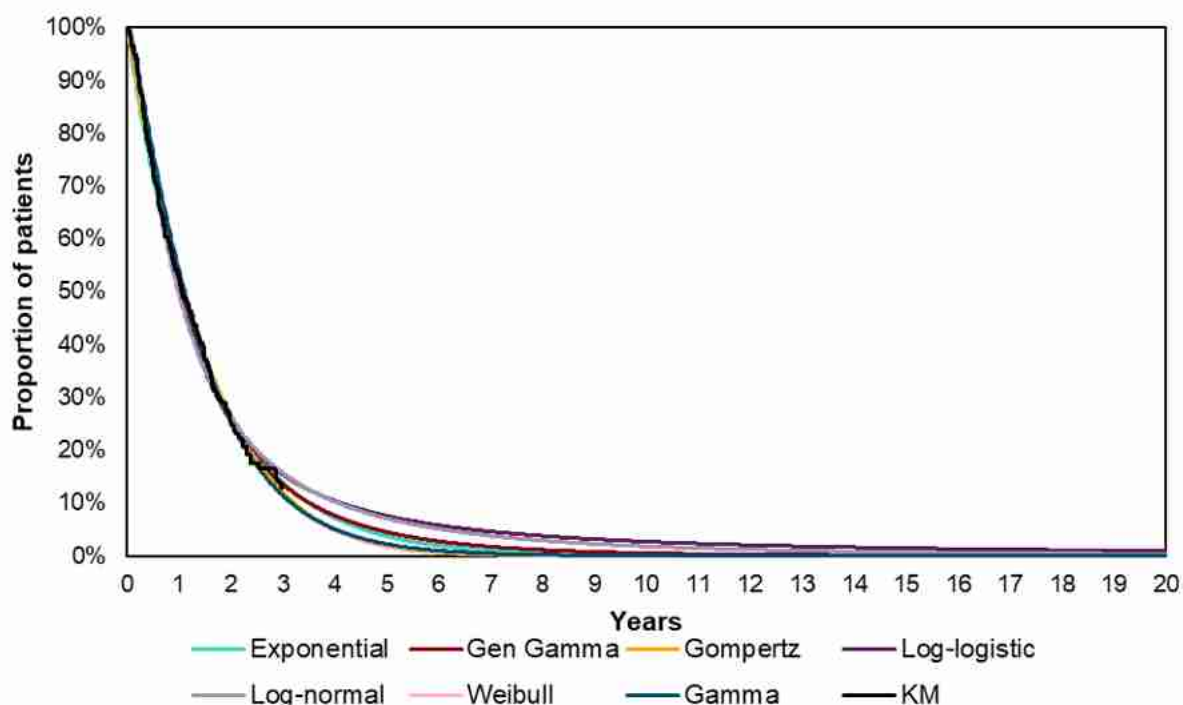
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz klinicznych, do analizy podstawowej OS wybrano rozkład gamma.

Tab. 6 Statystyki dopasowania dla OS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej le-
czeni pacjenci z populacji tkankowej.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	2 007	2 011	6	6
Gamma	2 000	2 007	2	1
Uogólniony gamma	1 997	2 009	1	4
Gompertz'a	2 007	2 015	7	7
Log-logistyczny	2 000	2 008	3	2
Log-normalny	2 000	2 008	4	3
Weibull'a	2 002	2 010	5	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kry-
terium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Ryc. 7 Modele parametryczne dopasowane do danych OS nintedanibu w skojarzeniu z docetakse-
lem - wcześniej le-
czeni pacjenci z populacji tkankowej.



KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

2.7.2 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji było drugorzędowym punktem końcowym badania VISION i zo-
stało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki leczenia w badaniu do

wcześniejszego z następujących zdarzeń: progresji choroby lub zgonu. W badaniu VISION dostępne są dwie definicje progresji choroby: ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego oraz ocena badacza. W analizie ekonomicznej zastosowano definicję PFS opartą na ocenie badacza.

2.7.2.1 Porównanie z docetakselem

Tepotynib

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji dla tepotynibu w porównaniu z docetakselem, dane dotyczące wcześniej leczonych pacjentów z populacji tkankowej badania VISION (kohorty A + C) zostały dopasowane do danych z badania REVEL.

Wyniki statystycznej oceny jakości dopasowania przedstawiono w Tab. 7. Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC, najlepsze dopasowanie zapewniały odpowiednio rozkłady log-normalny oraz wykładniczy, przy czym pozostałe krzywe również wykazywały porównywalne dopasowanie (różnice nieprzekraczające pięciu punktów). W związku z tym krzywe zostały dodatkowo porównane wizualnie na Ryc. 8. Wszystkie krzywe do około półtora roku obserwacji w sposób zadowalający odwzorowywały dane, natomiast po tym czasie zaczynały się rozchodzić w miejscu dużego skoku obserwowanego na krzywej Kaplana-Meiera.

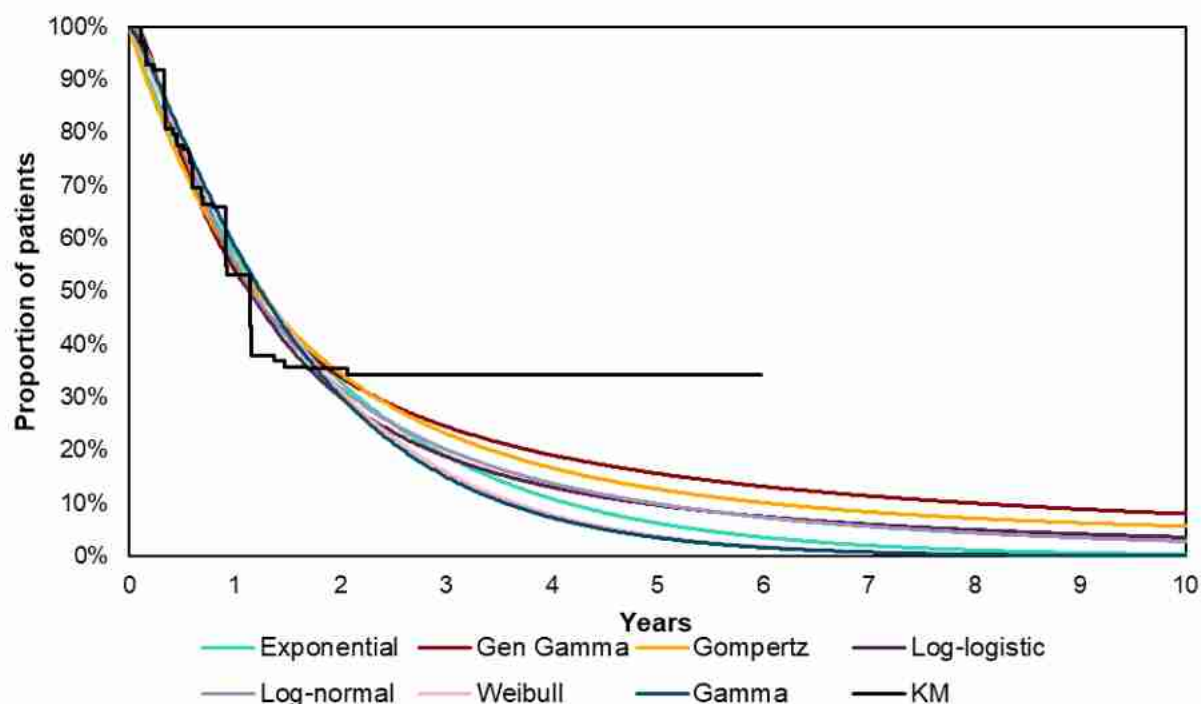
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz, do analizy podstawowej PFS wybrano krzywą log-normalną, która była również jednym z najlepiej dopasowanych rozkładów według kryterium AIC.

Tab. 7 Statystyki dopasowania dla PFS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	162	165	4	1
Gamma	164	169	5	4
Uogólniony gamma	162	170	3	7
Gompertz'a	164	169	7	6
Log-logistyczny	161	167	2	3
Log-normalny	161	166	1	2
Weibull'a	164	169	6	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Ryc. 8 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.



KM - Kaplan-Meier; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Docetaksel

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji dla docetakselu, dane z badań klinicznych zostały zobrazowane na podstawie publikacji Garon 2014. Następnie, przy użyciu algorytmu Guyot'a, wygenerowano pseudodane na poziomie pojedynczego pacjenta.

W celu oceny zasadności dopasowania parametrycznych modeli przeżycia opartych na założeniu proporcjonalnych hazardów, tj. rozkładów wykładniczego oraz Weibull'a, sporządzono wykres LCHP (Ryc. 9A). Nachylenie krzywej na wykresie LCHP wydaje się względnie stałe w czasie co wskazuje, że modele wykładniczy lub Weibull'a mogą zapewniać dobre dopasowanie do danych.

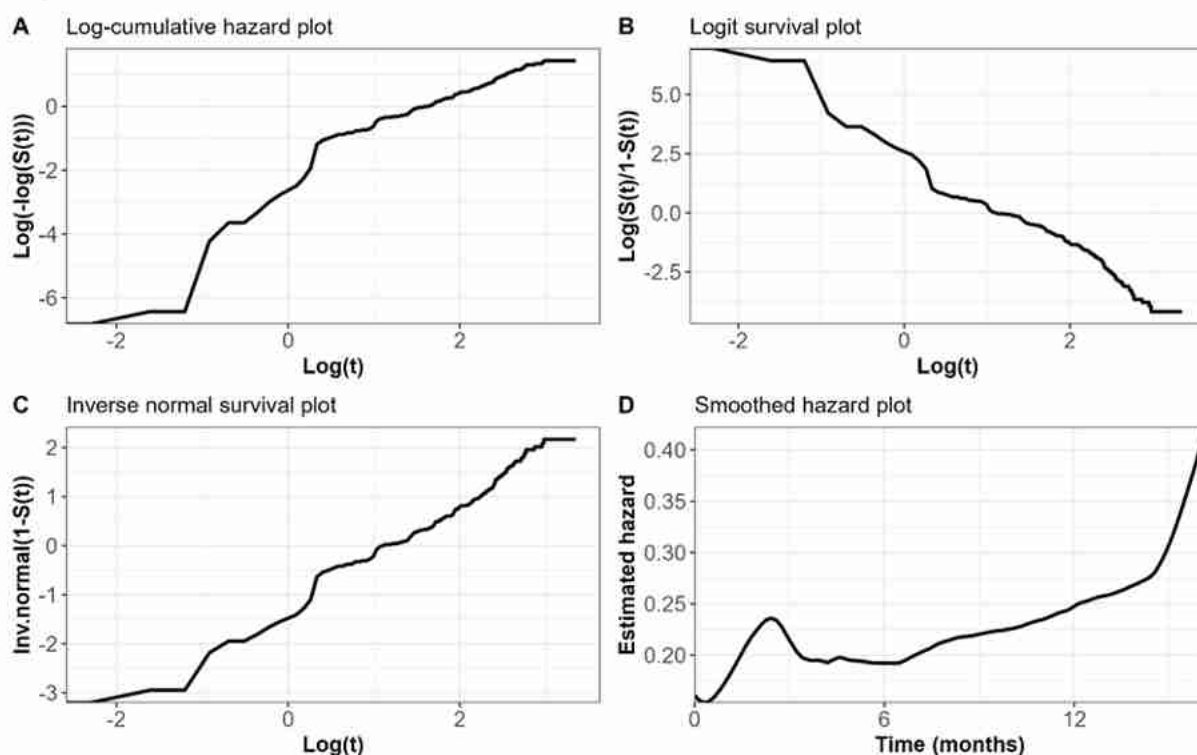
W celu oceny przydatności parametrycznego modelu log-logistycznego, sporządzono wykres funkcji logitowej przeżycia (logarytm ilorazu szans funkcji przeżycia) względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-logistyczny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 9B przedstawiono wykres logitowy przeżycia, na którym zaobserwowano względnie prostoliniowy przebieg co sugeruje, że model log-logistyczny może zapewniać zadowalające dopasowanie do danych.

W celu oceny przydatności parametrycznego modelu log-normalnego sporządzono wykres odwrotnej funkcji normalnej skumulowanego rozkładu prawdopodobieństwa zastosowanej do prawdopodobieństwa zgonu w czasie względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-normalny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 9C przedstawiono wykres odwrotnej funkcji normalnej przeżycia, na którym

zaobserwowano względnie prostoliniowy przebieg, co wskazuje, że model log-normalny może być wystarczający do zapewnienia odpowiedniego dopasowania do danych.

Ostatnim etapem diagnostycznej oceny danych dotyczących przeżycia była analiza wygładzonego wykresu hazardu. Przy jego sporządzaniu przyjęto maksymalny czas odpowiadający liczbie $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku, ponieważ estymacje hazardu są obciążone znaczną niepewnością i stają się niestabilne przy niewielkiej liczbie pacjentów pozostających w obserwacji. Wygładzony wykres hazardu (Ryc. 9D) wykazał, że ryzyko zgonu nie jest stałe w czasie co sugeruje, że model wykładniczy prawdopodobnie nie zapewnia dobrego dopasowania do danych. Krzywa wykazuje wahania do około 5. miesiąca, po czym następuje jej wzrost. Punkty zwrotne wskazują, że modele Weibull'a, gamma oraz Gompertz'a mogą nie być wystarczająco elastyczne, aby zapewnić odpowiednie dopasowanie do danych.

Ryc. 9 Wykresy diagnostyczne PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.



PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); $S(t)$ - funkcja przeżycia; t - czas.

- **Wykres A:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład Weibull'a; jeżeli nachylenie wynosi około 1, funkcja przeżycia ma charakter wykładniczy.
- **Wykres B:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-logistyczny.
- **Wykres C:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-normalny.
- **Wykres D:** punkty zwrotne wskazują na konieczność zastosowania parametrycznych modeli przeżycia zdolnych do odwzorowania niemonotonicznych funkcji hazardu. Do obliczenia wygładzonej estymacji hazardu w pakiecie R „muhaz” zastosowano domyślną maksymalną liczbę $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku.

W konsekwencji dostępnych było łącznie siedem wariantów ekstrapolacji PFS do wykorzystania w ramieniu leczenia docetakselem w modelu ekonomicznym. Wyniki statystycznej oceny jakości dopasowania przedstawiono w Tab. 8. Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC najlepsze dopasowanie zapewniał rozkład log-normalny, a niewiele gorsze - rozkład uogólniony gamma (różnice nieprzekraczające pięciu punktów). W związku z tym krzywe zostały dodatkowo porównane wizualnie na Ryc. 10.

Wszystkie krzywe dobrze odwzorowywały dane. Zdaniem klinicystów, odsetek pacjentów z NDRP typu *wild-type* pozostających bez progresji choroby podczas leczenia docetakselem wynosi około 1-1,5% po 5 latach, przy czym po 10 latach wszyscy pacjenci doświadczają progresji choroby lub zgonu. Wszystkie krzywe, z wyjątkiem rozkładu log-logistycznego wskazywały, że u wszystkich pacjentów progresja występuje do 5. roku obserwacji.

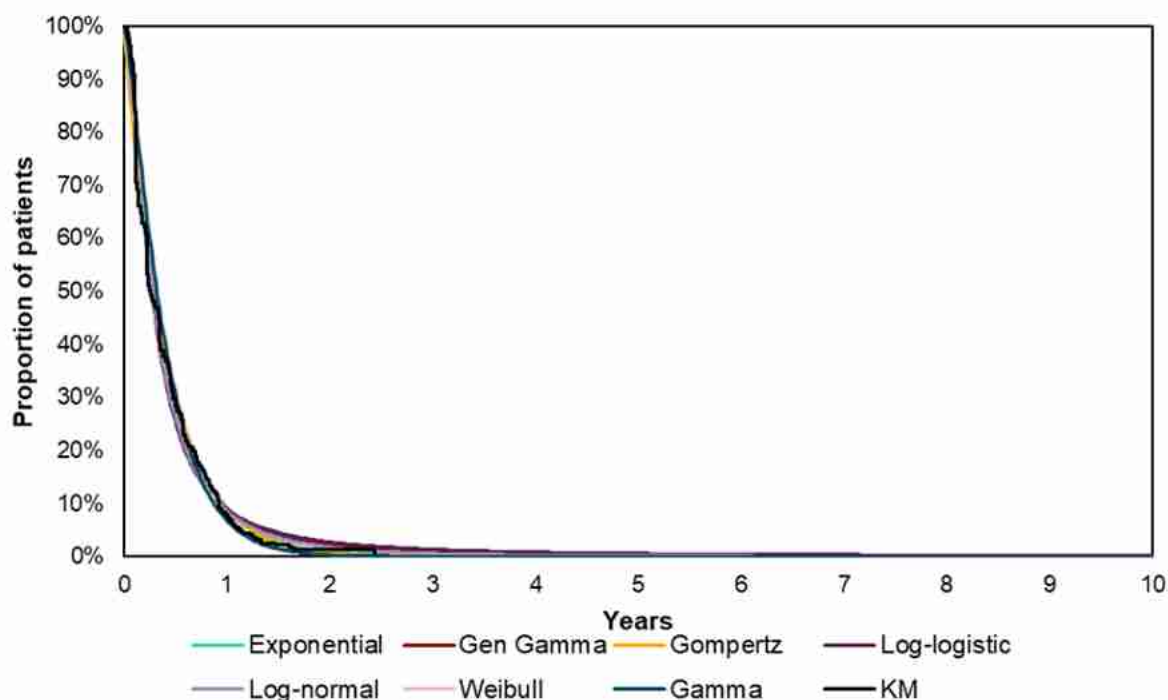
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz, do analizy podstawowej PFS wybrano rozkład log-logistyczny.

Tab. 8 Statystyki dopasowania dla PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	2 978	2 983	6	6
Gamma	2 947	2 956	4	4
Uogólniony gamma	2 895	2 909	2	2
Gompertz'a	2 980	2 989	7	7
Log-logistyczny	2 920	2 929	3	3
Log-normalny	2 894	2 903	1	1
Weibull'a	2 962	2 971	5	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Ryc. 10 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.



KM - Kaplan-Meier; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

2.7.2.2 Porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem

Tepotynib

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji dla tepotynibu w porównaniu z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, dane dotyczące wcześniej leczonych pacjentów z badania VISION (kohorta A + C) zostały dopasowane do danych z badania LUME-Lung 1.

Wyniki statystycznej oceny jakości dopasowania przedstawiono w Tab. 9. Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC, najlepsze dopasowanie zapewniały rozkłady log-normalny oraz wykładniczy, przy czym wszystkie krzywe charakteryzowały się zbliżonym stopniem dopasowania (różnice nieprzekraczające czterech punktów). W związku z tym krzywe zostały dodatkowo porównane wizualnie na Ryc. 11. Wszystkie krzywe dobrze odwzorowywały dane, z wyjątkiem końcowego fragmentu krzywej Kaplana-Meiera, gdzie obserwowano duże plateau wynikające z cenzurowania danych.

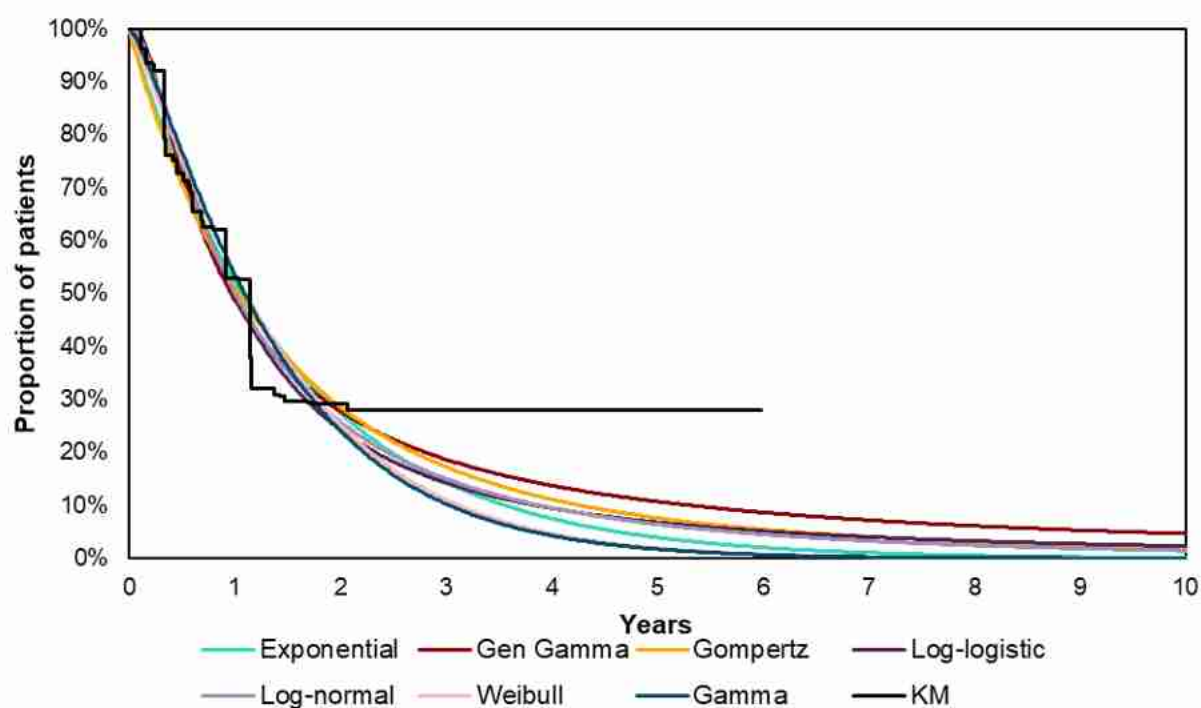
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz, do analizy podstawowej PFS wybrano rozkład log-normalny, który był również najlepiej dopasowany według kryterium AIC.

Tab. 9 Statystyki dopasowania dla PFS tepotinibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	146	148	4	1
Gamma	147	152	5	4
Uogólniony gamma	145	153	3	7
Gompertz'a	147	153	7	6
Log-logistyczny	144	150	2	3
Log-normalny	144	149	1	2
Weibull'a	147	152	6	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Ryc. 11 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS tepotinibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.



KM - Kaplan-Meier; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji dla leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, dane z badania klinicznego zostały zobrazowane na podstawie populacji pacjentów z gruczolakorakiem w badaniu LUME-Lung 1. Następnie, przy użyciu algorytmu Guyo'ta, wygenerowano pseudodane na poziomie pojedynczego pacjenta.

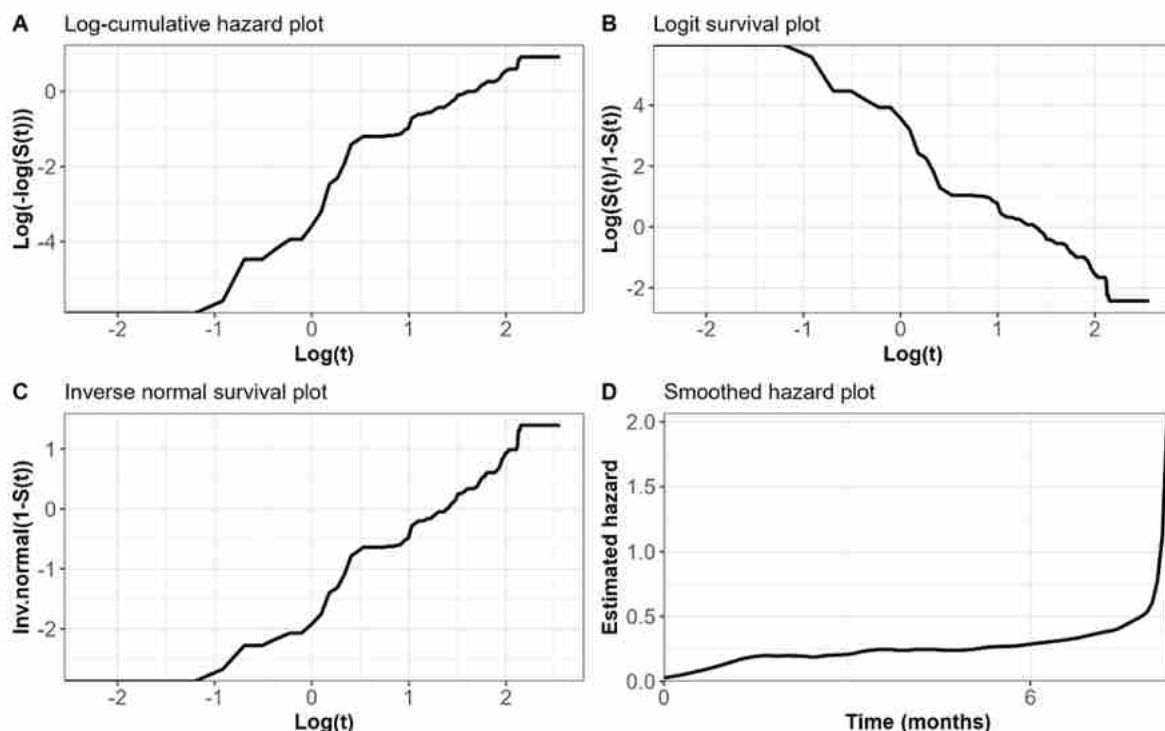
W celu oceny zasadności dopasowania parametrycznych modeli przeżycia opartych na założeniu proporcjonalnych hazardów, tj. rozkładów wykładniczego oraz Weibull'a, sporządzono wykres LCHP (Ryc. 12A). Nachylenie krzywej na wykresie LCHP wydaje się względnie stałe w czasie co wskazuje, że modele wykładniczy lub Weibull'a mogą zapewniać dobre dopasowanie do danych.

W celu oceny przydatności parametrycznego modelu log-logistycznego sporządzono wykres funkcji logitowej przeżycia (logarytm ilorazu szans funkcji przeżycia) względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-logistyczny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 12B przedstawiono wykres logitowy przeżycia, na którym zaobserwowano względnie prostoliniowy przebieg co sugeruje, że model log-logistyczny może zapewniać zadowalające dopasowanie do danych.

W celu oceny przydatności parametrycznego modelu log-normalnego sporządzono wykres odwrotnej funkcji normalnej skumulowanego rozkładu prawdopodobieństwa zastosowanej do prawdopodobieństwa zgonu w czasie względem logarytmu czasu. Jeżeli obserwuje się w przybliżeniu liniowy przebieg, model log-normalny może zapewniać dobre dopasowanie do danych. Na Ryc. 12C przedstawiono wykres odwrotnej funkcji normalnej przeżycia, na którym zaobserwowano względnie prostoliniowy przebieg co wskazuje, że model log-normalny może być wystarczający do zapewnienia odpowiedniego dopasowania do danych.

Ostatnim etapem diagnostycznej oceny danych dotyczących przeżycia była analiza wygładzonego wykresu hazardu. Przy jego sporządzaniu przyjęto maksymalny czas odpowiadający liczbie $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku, ponieważ estymacje hazardu obarczone są znaczną niepewnością i stają się niestabilne przy niewielkiej liczbie pacjentów pozostających w obserwacji. Wygładzony wykres hazardu (Ryc. 12D) wykazał, że ryzyko zgonu nie jest stałe w czasie co sugeruje, że model wykładniczy prawdopodobnie nie zapewnia dobrego dopasowania do danych. Krzywa wykazuje niewielkie wahania do około 5. miesiąca, a następnie wzrasta. Punkty zwrotne wskazują, że modele Weibull'a, gamma oraz Gompertz'a mogą nie być wystarczająco elastyczne, aby zapewnić odpowiednie dopasowanie do danych.

Ryc. 12 Wykresy diagnostyczne PFS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.



PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); $S(t)$ - funkcja przeżycia; t - czas.

- **Wykres A:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład Weibull'a; jeżeli nachylenie wynosi około 1, funkcja przeżycia ma charakter wykładniczy.
- **Wykres B:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-logistyczny.
- **Wykres C:** w przybliżeniu liniowy przebieg wskazuje na rozkład log-normalny.
- **Wykres D:** punkty zwrotne wskazują na konieczność zastosowania parametrycznych modeli przeżycia zdolnych do odwzorowania niemonotonicznych funkcji hazardu. Do obliczenia wygładzonej estymacji hazardu w pakiecie R „muhaz” zastosowano domyślną maksymalną liczbę $n = 10$ pacjentów pozostających w ryzyku.

W konsekwencji dostępnych było łącznie siedem wariantów ekstrapolacji PFS do wykorzystania w ramieniu leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w modelu ekonomicznym. Wyniki statystycznej oceny jakości dopasowania przedstawiono w Tab. 10. Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC, najlepsze dopasowanie zapewniał rozkład log-normalny, a niewiele gorsze - rozkład uogólniony gamma, który również charakteryzował się zbliżonym stopniem dopasowania. W związku z tym krzywe zostały dodatkowo porównane wizualnie na Ryc. 13.

Wszystkie krzywe dobrze odwzorowywały dane. Zdaniem klinicystów, PFS pacjentów z NDRP typu *wild-type* leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem powinno być zbliżone do PFS obserwowanego przy leczeniu samym docetakselem, tj. na poziomie około 1-1,5% po 5 latach, przy czym po 10 latach wszyscy pacjenci doświadczają progresji choroby lub zgonu. Wszystkie krzywe, z wyjątkiem rozkładu log-logistycznego wskazywały, że u wszystkich pacjentów progresja występuje do 5. roku obserwacji.

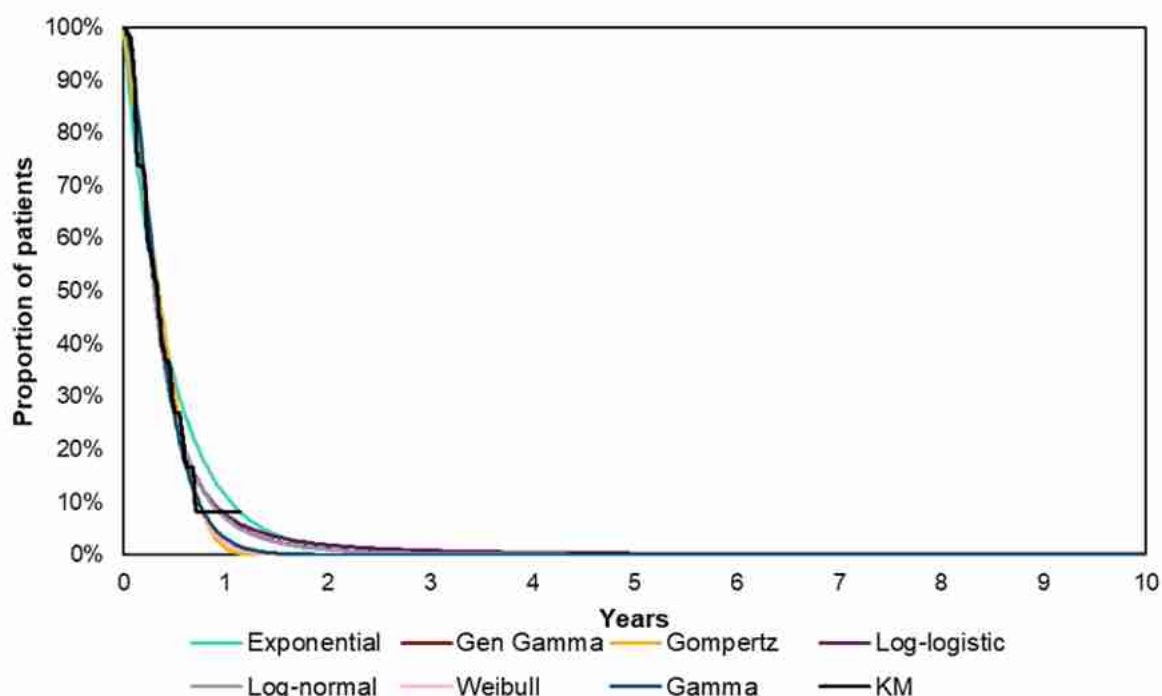
Biorąc pod uwagę jakość dopasowania, ocenę wizualną oraz wiarygodność długoterminowych prognoz, do analizy podstawowej PFS wybrano rozkład log-logistyczny.

Tab. 10 Statystyki dopasowania dla PFS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	847	851	7	7
Gamma	801	808	3	3
Uogólniony gamma	796	807	2	2
Gompertz'a	828	835	6	6
Log-logistyczny	801	808	4	4
Log-normalny	794	801	1	1
Weibull'a	807	814	5	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikiego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Ryc. 13 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.



KM - Kaplan-Meier; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

2.7.3 Czas trwania leczenia

W celu oszacowania odsetka pacjentów otrzymujących tepotynib w poszczególnych cyklach modelu, wykorzystano dane dotyczące czasu trwania leczenia z badania VISION. Dane

Kapłana-Meiera zostały oszacowane, a następnie poddane ekstrapolacji z zastosowaniem parametrycznych krzywych przeżycia.

2.7.3.1 Porównanie z docetakselem

Tepotynib

W celu oszacowania czasu trwania leczenia tepotynibem w porównaniu z docetakselem, dane dotyczące wcześniej leczonych pacjentów z populacji tkankowej badania VISION (kohorty A + C) zostały dopasowane do danych z badania REVEL.

W Tab. 11 przedstawiono statystyki jakości dopasowania AIC i BIC dla ekstrapolacji ToT opartych na danych z badania VISION dopasowanych do badania REVEL. Model log-logistyczny wydaje się zapewniać najlepsze dopasowanie do danych, charakteryzując się najniższą wartością AIC oraz drugą najniższą wartością BIC. Dopasowania modeli parametrycznych do danych ToT przedstawiono na Ryc. 14.

Wszystkie modele do około 18. miesiąca obserwacji wykazują zadowalające dopasowanie do danych, natomiast po tym okresie mają trudności z odwzorowaniem dużych skoków obserwowanych na krzywych Kapłana-Meiera, co prawdopodobnie wynika z ważenia danych dla tepotynibu oraz niskiej efektywnej liczebności próby.

Poszczególne modele generują istotnie różne prognozy czasu trwania leczenia, przy czym model Weibull'a dostarcza bardziej konserwatywnych długoterminowych oszacowań w porównaniu z modelami log-logistycznym i log-normalnym. Krzywe log-logistyczna i log-normalna przewidują zbyt wysoki odsetek pacjentów pozostających na leczeniu po pięciu latach, co uznano za klinicznie nieprawdopodobne.

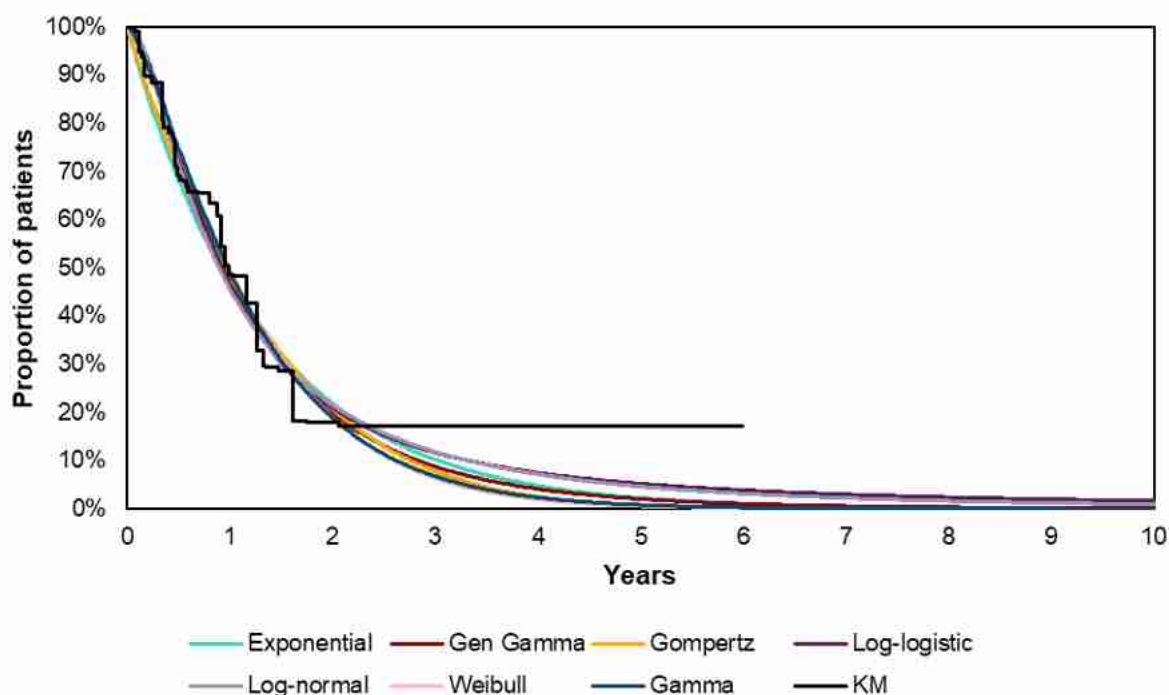
Ponieważ oczekuje się, że niemal wszyscy pacjenci zakończą leczenie do 5. roku obserwacji, przy jednoczesnym utrzymaniu niewielkiej liczby pacjentów kontynuujących terapię, w analizie podstawowej wybrano parametryczny model przeżycia oparty na rozkładzie gamma.

Tab. 11 Statystyki dopasowania dla ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	208	211	3	1
Gamma	208	213	2	3
Uogólniony gamma	210	217	6	7
Gompertz'a	210	215	7	6
Log-logistyczny	208	213	1	2
Log-normalny	208	214	4	4
Weibull'a	208	214	5	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); ToT - czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

Ryc. 14 Modele parametryczne dopasowane do danych ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.



KM - Kaplan-Meier; ToT - czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

Docetaksel

Dane dotyczące czasu trwania leczenia dla kohort opartych na danych rzeczywistych oraz pozostałych komparatorów były ograniczone, dlatego w modelu ekonomicznym uwzględniono kilka opcji szacowania odsetka pacjentów pozostających na leczeniu w poszczególnych cyklach dla komparatorów:

- **opcja 1:** oszacowanie ToT na podstawie danych z piśmiennictwa oraz ekstrapolacja przy założeniu rozkładu wykładniczego,
- **opcja 2:** przyjęcie założenia, że ToT = PFS,
- **opcja 3:** oszacowanie krzywej ToT z wykorzystaniem oszacowanej różnicy pomiędzy ToT a PFS na podstawie danych z badania VISION ($HR_{\{PFS \text{ vs ToT}\}}$: 0,77; 95% CI: 0,61-0,96).

Wszystkie opisane opcje mają ograniczenia, ponieważ nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistego czasu trwania leczenia odpowiadającego skuteczności wykorzystywanej w analizach PFS i OS. Biorąc pod uwagę fakt, że poszczególne terapie charakteryzują się różnym czasem trwania leczenia, opcja 1 umożliwia uchwycenie tych różnic i w związku z tym została zastosowana w analizie podstawowej. Pozostałe opcje zostały ocenione w ramach analiz scenariuszowych.

Mediana lub średni czas trwania leczenia został pozyskany z piśmiennictwa i poddany ekstrapolacji przy założeniu rozkładu wykładniczego. Podejście to może nie być w pełni adekwatne dla wszystkich terapii, jednak umożliwia uwzględnienie szacunkowego czasu trwania leczenia w modelu. W niektórych przypadkach prowadziło to do sytuacji, w której odsetek

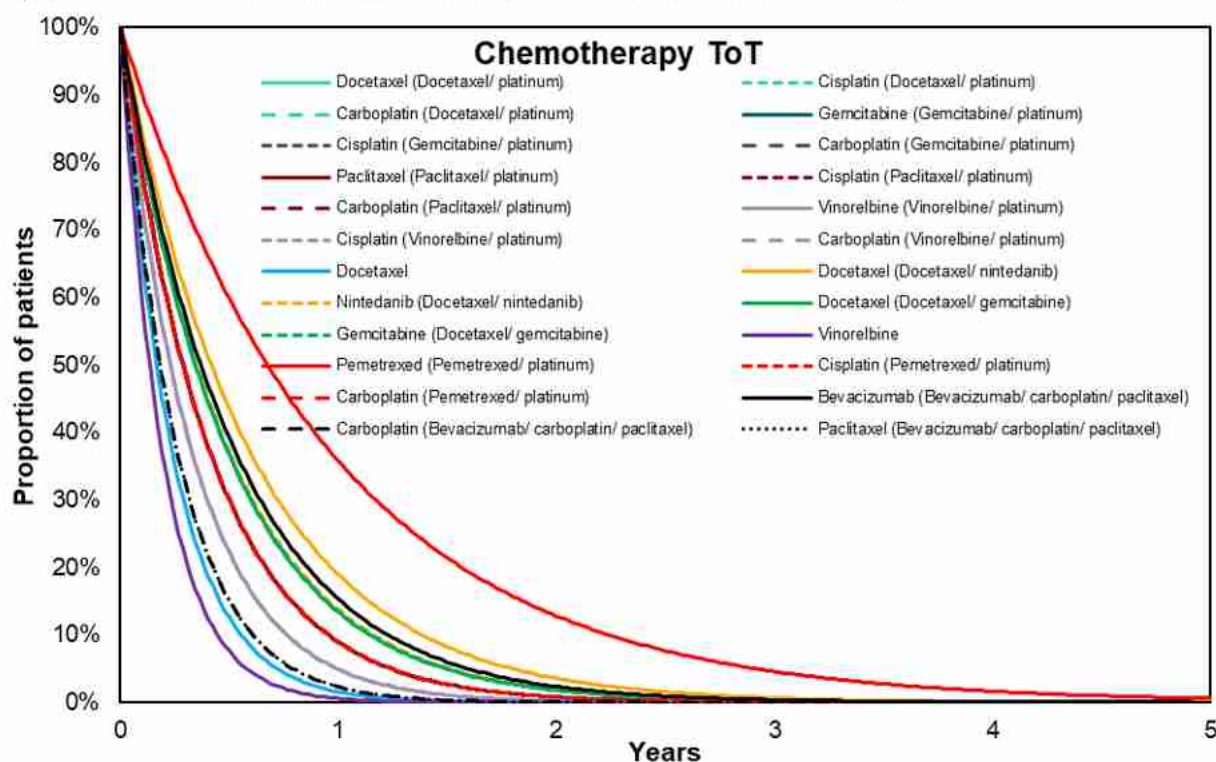
pacjentów pozostających na leczeniu był większy niż odsetek pacjentów pozostających bez progresji choroby. W praktyce klinicznej większość terapii jest kontynuowana do momentu progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia, jednak w niektórych przypadkach leczenie może zostać przerwane z innych przyczyn, takich jak toksyczność. W związku z tym oczekuje się, że ToT będzie zbliżony, lecz nieco krótszy niż PFS. Z tego względu ToT został ograniczony do poziomu PFS, aby zapewnić, że żaden pacjent nie pozostaje na leczeniu po wystąpieniu progresji choroby.

W Tab. 12 przedstawiono medianę lub średni czas trwania leczenia wykorzystany do modelowania ToT dla komparatorów. Krzywe wynikowe, uzyskane przy założeniu rozkładu wykładniczego i ograniczeniu do PFS, zaprezentowano poniżej (Ryc. 15, Ryc. 16).

Tab. 12 Mediana lub średni czas trwania leczenia.

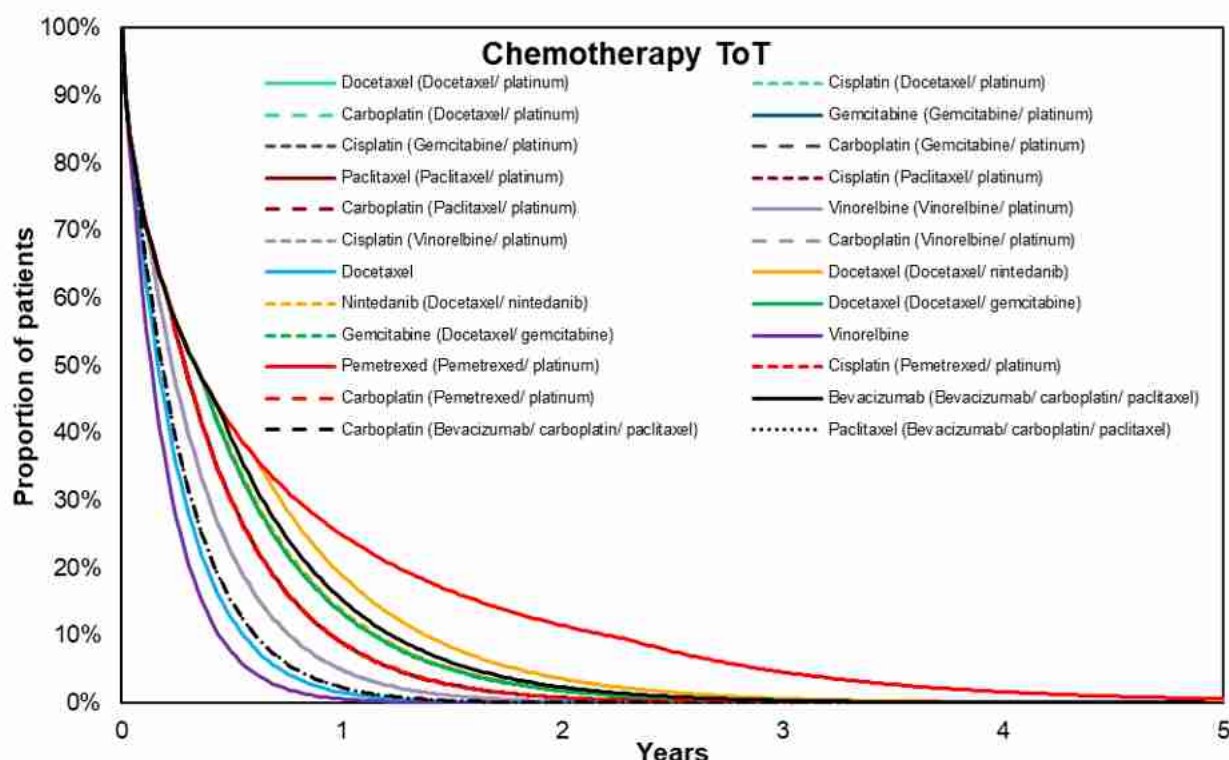
Komparator	Substancja czynna	Czas trwania leczenia - miesiące	Mediana/średnia	Źródło
Docetekasel w monoterapii	Docetaksel	2,0	Średnia	Herbst 2021

Ryc. 15 Dane ToT chemioterapii - bez zastosowania ograniczenia do PFS.



PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*), ToT - czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

Ryc. 16 Dane ToT chemioterapii - z zastosowaniem ograniczenia do PFS.



PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*), ToT - czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

2.7.3.2 Porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem

Tepotynib

W celu oszacowania czasu trwania leczenia tepotynibem w porównaniu z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, dane dotyczące wcześniej leczonych pacjentów z badania VISION (kohorta A + C) zostały dopasowane do danych z badania LUME-Lung 1.

W Tab. 13 przedstawiono statystyki jakości dopasowania AIC i BIC dla ekstrapolacji ToT opartych na danych z badania VISION dopasowanych do badania LUME-Lung 1. Modele log-logistyczny oraz wykładniczy zapewniały najlepsze dopasowanie do danych, charakteryzując się odpowiednio najniższą wartością AIC oraz BIC. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT przedstawiono na Ryc. 17.

Wszystkie modele wykazują zadowalające dopasowanie do około 18. miesiąca obserwacji, po czym ekstrapolacje nieznacznie przeszacowują czas trwania leczenia obserwowany na krzywych Kaplana-Meiera. Jest to jednak najprawdopodobniej związane z próbą kompensacji przez modele długiego plateau obserwowanego w późniejszej części krzywej KM, wynikającego z dużego stopnia cenzorowania danych.

Modele generują nieco odmienne prognozy czasu trwania leczenia, przy czym model Weibull'a dostarcza bardziej konserwatywnych oszacowań w porównaniu z modelami log-logistycznym i log-normalnym. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, rozkłady uogólniony gamma, gamma, wykładniczy oraz Gompertz'a dostarczają najbardziej wiarygodnych klinicznie estymacji po 5 latach. Pozostałe krzywe przewidywały zbyt wysoki odsetek

pacjentów pozostających na leczeniu po pięciu latach, co uznano za klinicznie nieprawdopodobne na podstawie opinii ekspertów.

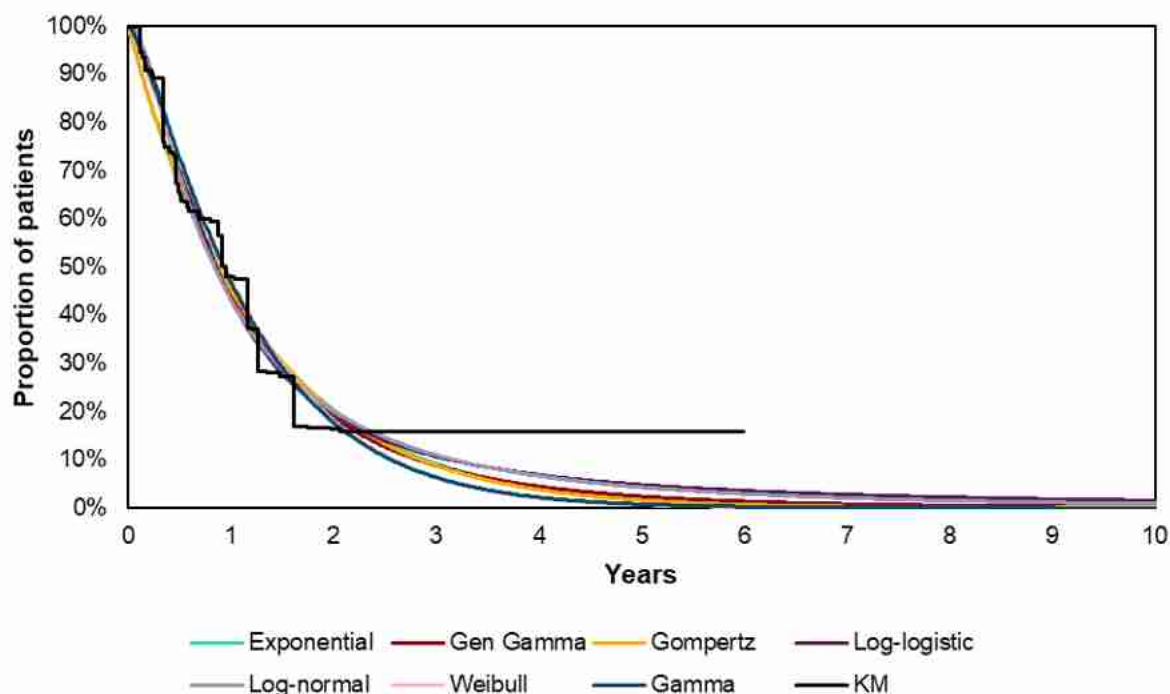
Biorąc pod uwagę dopasowanie wizualne i statystyczne, jako wariant podstawowy wybrano parametryczny model przeżycia oparty na rozkładzie wykładniczym, który charakteryzował się również najlepszym dopasowaniem według kryterium BIC.

Tab. 13 Statystyki dopasowania dla ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Rozkład	Dopasowanie		Ranga	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	177	179	2	1
Gamma	177	182	4	4
Uogólniony gamma	178	186	6	7
Gompertz'a	179	184	7	6
Log-logistyczny	176	181	1	2
Log-normalny	177	182	3	3
Weibull'a	178	183	5	5

AIC - kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); ToT - czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

Ryc. 17 Modele parametryczne dopasowane do danych ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.



KM - Kaplan-Meier; ToT - czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem

Mediana lub średni czas trwania leczenia został pozyskany z piśmiennictwa i poddany ekstrapolacji przy założeniu rozkładu wykładniczego. Podejście to może nie być w pełni adekwatne dla wszystkich terapii, jednak umożliwia uwzględnienie szacunkowego czasu trwania leczenia w modelu. W niektórych przypadkach prowadziło to do sytuacji, w której odsetek pacjentów pozostających na leczeniu był większy niż odsetek pacjentów pozostających bez progresji choroby. W praktyce klinicznej większość terapii jest kontynuowana do momentu progresji choroby lub osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia, jednak w niektórych przypadkach leczenie może zostać przerwane z innych przyczyn, takich jak toksyczność. W związku z tym oczekuje się, że ToT będzie zbliżony, lecz nieco krótszy niż PFS. Z tego względu ToT został ograniczony do poziomu PFS, aby zapewnić, że żaden pacjent nie pozostaje na leczeniu po wystąpieniu progresji choroby.

W Tab. 14 przedstawiono medianę lub średni czas trwania leczenia wykorzystany do modelowania ToT dla komparatorów. Krzywe wynikowe, uzyskane przy założeniu rozkładu wykładniczego i ograniczeniu do PFS, zaprezentowano powyżej (Ryc. 15, Ryc. 16).

Tab. 14 Mediana lub średni czas trwania leczenia.

Komparator	Substancja czynna	Czas trwania leczenia - miesiące	Mediana/średnia	Źródło
Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem	Docetaksel	5,0	Mediana	TA347
	Nintedanib	4,2	Mediana	

2.7.4 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanymi terapiami zostały uwzględnione w celu odzwierciedlenia dodatkowych kosztów wynikających z toksyczności leczenia. Do modelu ekonomicznego włączono zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 , których częstość występowania przekraczała 5% w badaniu VISION lub w przypadku któregoś z komparatorów. Próg 5% został przyjęty w celu uwzględnienia wszystkich klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych przy jednoczesnym ograniczeniu ich liczby do akceptowalnego poziomu.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dla tepotynibu pochodziły z badania VISION. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa w zbiorach danych wykorzystanych do oceny skuteczności komparatorów, zdarzenia niepożądane dla poszczególnych komparatorów uwzględniono na podstawie wcześniejszych ocen przeprowadzonych w NDRP lub na podstawie opublikowanego piśmiennictwa.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zastosowanych w analizie podstawowej modelu ekonomicznego podsumowano w Tab. 15.

Ograniczeniem podejścia polegającego na wykorzystaniu danych literaturowych jest ograniczone raportowanie niektórych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z tepotynibem, dla którego możliwe było uwzględnienie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu VISION. W związku z tym zastosowane podejście ma charakter konserwatywny, biorąc pod uwagę oczekiwany korzystniejszy profil bezpieczeństwa tepotynibu w porównaniu z innymi terapiami, w szczególności chemioterapiami. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dla chemioterapii odnoszą się do szerszej

populacji pacjentów z NDRP, ponieważ nie jest jasne, w jakim stopniu profil bezpieczeństwa różniły się w populacji pacjentów z mutacją *MET* exon 14 *skipping*.

Tab. 15 Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Zdarzenie niepożądane	Częstość zdarzeń niepożądanych (%)		
	Tepotynib	Docetaksel	Nintedanib + docetaksel
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaminowej	4,1%	-	10,3%
Łysienie	-	0,6%	-
Zwiększenie aktywności amylazy	3,1%	-	-
Anemia	4,1%	1,6	2,5%
Astenia	1,0%	1,9%	-
Zwiększenie stężenia bilirubiny	-	3,2%	15,9%
Niewydolność serca	2,1%	-	-
Kaszel	1,0%	-	-
Biegunka	1,0%	8,1% ^a	34,1% ^a
Duszność	5,2%	-	-
Zmęczenie	1,0%	3,6%	2,2%
Gorączka neutropeniczna	-	4,9%	7,2%
Hipoalbuminemia	6,2%	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	2,1%	-	4,1%
Infekcje	3,1%	-	6,6%
Zwiększenie aktywności lipazy	1,0%	-	-
Zmniejszenie liczby limfocytów	1,0%	-	-
Nudności	-	0,3%	1,5%
Neutropenia	1,0%	12,3%	9,1%
Zmniejszenie liczby neutrofili	3,1%	6,1%	-
Obrzęk obwodowy/inny	17,5%	-	-
Wysięk opłucnowy	4,1%	-	-
Zapalenie płuc/pneumonitis	2,1%	-	-
Infekcje płuc/dróg oddechowych	1,0%	-	-
Małopłytkowość	-	-	1,3%
Wymioty	1,0%	0,6%	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek	1,0%	3,2%	-
Źródło danych	VISION	TA428	TA347

^aW przypadku docetakselu oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem, raportowana częstość występowania biegunki dotyczyła zdarzeń o stopniu nasilenia ≥ 2 .

2.7.5 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2024 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2024).

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Koszt tepotinibu

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie tepotinibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego PL B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” i w ramach nowej grupy limitowej. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2026).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Tepmetko®:

- tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 sztuk.

Każde opakowanie zawiera tabletki tepotinibu w postaci chlorowodorku uwodnionego o mocy 250 mg, co odpowiada 225 mg tepotinibu.

Wnioskowana cena zbytu netto tepotinibu (Tepmetko®) wynosi [REDACTED] (Tab. 16).

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), zobowiązując się do [REDACTED]

[REDACTED]. Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 16.

Zgodnie z ChPL Tepmetko®, w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, pacjentom należy podawać:

- produkt leczniczy Tepmetko® w dawce 450 mg (2 tabletki) raz na dobę (ChPL Tepmetko®).

Średnia intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*, RDI) tepotinibu uwzględniona w modelu ekonomicznym wynosi [REDACTED].

Tab. 16 Koszt tepotinibu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Liczba mg tepotinibu w postaci chlorowodoru w opakowaniu	Koszt NFZ za opakowanie [zł]
Bez RSS							
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	██████	██████	██████	██████	bezpłatnie	██████	██████
Z RSS							
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	██████	██████	██████	██████	bezpłatnie	██████	██████

2.8.1.2 Koszt docetakselu

Docetaksel jest obecnie refundowany w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Zgodnie z ChPL, u pacjentów z NDRP po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii, w postaci jednogodzinnej infuzji dożylniej raz na trzy tygodnie (ChPL Docetaxel Accord®).

Średni koszt za mg docetakselu uzyskano z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych (DGL 2025, październik 2025). Koszt za mg docetakselu wynosił 1,23 zł.

W obliczeniach, wartość średniej powierzchni ciała przyjęto za badaniem VISION na poziomie 1,72 m². Przyjęta w modelu ekonomicznym RDI docetakselu w monoterapii wynosiła [REDACTED] a RDI docetakselu stosowanego wraz z nintedanibem była równa [REDACTED].

2.8.1.3 Koszt nintedanibu

Nintedanib jest obecnie refundowany w leczeniu NDRP w ramach PL B.6. Zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.6, chorzy na NDRP o typie gruczolowym otrzymują nintedanib w ramach leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii). Nintedanib stosowany jest wraz z docetakselem. Kryteria kwalifikacji do terapii nintedanibem w ramach PL B.6 obejmują dorosłych pacjentów z rozpoznaniem histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczolowym płuca, wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* oraz stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z ChPL, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem (ChPL Vargatef®).

Średni koszt za mg nintedanibu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za II kwartał 2025 r. oraz raportu refundacyjnego za okres od stycznia do czerwca 2025 r. (Uchwała Rady NFZ, Raport refundacyjny).

Do oszacowania liczby rozliczonych mg nintedanibu wykorzystano dane z trzech PL, w których jest refundowany (Tab. 17).

Średni koszt NFZ za mg nintedanibu oszacowano w Tab. 18.

Przyjęta w modelu ekonomicznym średnia intensywność dawkowania nintedanibu wynosiła [REDACTED].

Tab. 17 Oszacowanie liczby rozliczonych mg nintedanibu refundowanego w ramach programów lekowych w II kwartale 2025 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.6	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	4 615 000
B.87	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc	41 814 100

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.135	Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc	31 885 450
	SUMA	78 314 550

Tab. 18 Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji nintedanibu (Raport refundacyjny).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-czerw. 2025 r. [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
78 314 550	39 077 296,41	0,50

2.8.2 Koszty podania leków

Podanie tepotinibu (Tepmetko®) oraz nintedanibu (Vargatef®) nie generuje kosztów – podanie doustne.

Podanie dożylnie docetakselu stosowanego w monoterapii odbywa się w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia. Podanie docetakselu będzie rozliczane w ramach świadczenia: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 19.

Tab. 19 Koszt hospitalizacji związanej z podaniem docetakselu w monoterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 7/2026/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	729,30

*Średnia wartość punktu wynosi 1,87 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla „Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym” (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.).

Docetaksel stosowany wraz z nintedanibem finansowany jest w ramach PL B.6, w związku z czym koszty jego podania będą rozliczane w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 20.

Tab. 20 Koszt hospitalizacji związanej z podaniem docetakselu stosowanego w skojarzeniu z nintedanibem zgodnie z Zarządzeniem nr 107/2025/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	910,17

*Średnia wartość punktu wynosi 1,87 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla leczenia szpitalnego „Program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej” (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.).

2.8.3 Koszty monitorowania leczenia

2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie tepotinibu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego PL B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w modelu ekonomicznym założono, że koszty diagnostyki i monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.6.

Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem jest obecnie refundowany w PL B.6 w leczeniu chorych na NDRP o typie gruczolowym w ramach leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii), w związku z czym koszty diagnostyki i monitorowania chorych leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem są równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.6.

Oszacowanie kosztu diagnostyki i monitorowania w PL przedstawiono w Tab. 21.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.6 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Tepmetko® oraz lekiem Vargatef® w skojarzeniu z docetakselem, nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Z uwagi na doustną drogę podania tepotinibu założono, że wydawanie leku będzie odbywało się w ramach porady ambulatoryjnej z częstotnością raz na miesiąc, tj. zakładając, że jedno opakowanie leku Tepmetko® wystarcza na miesiąc leczenia.

Tab. 21 Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6 dla leku Tepmetko® oraz leku Vargatef® w skojarzeniu z docetakselem (Zarządzenie nr 107/2025/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00	7 343,49
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	202,26

*Średnia wartość punktu wynosi 1,87 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla "Program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej" (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.).

2.8.3.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią

Monitorowanie leczenia docetakselem odbywać się będzie w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 22). Zgodnie z zarządzeniem, monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Zgodnie z obowiązującymi zapisami PL B.6, badania służące monitorowaniu skuteczności leczenia wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy założono, że częstotliwość monitorowania w ramach leczenia docetakselem odbywać się będzie raz na trzy miesiące.

Tab. 22. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie nr 7/2026/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	514,84

*Średnia wartość punktu wynosi 1,90 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „Świadczenia w zakresie onkologii” (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.).

2.8.3.3 Badania obrazowe

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL B.6, monitorowanie skuteczności leczenia odbywa się z wykorzystaniem badania TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub z wykorzystaniem innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

Dla tepotynibu i nintedanibu stosowanego w skojarzeniu z docetakselem, koszty badań pokrywane są w ramach diagnostyki w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej. Leczenie docetakselem nie jest finansowane w ramach PL B.6 w związku z czym przyjęto założenie, że pacjenci stosujący terapię docetakselem, koszty związane z badaniem TK będą mieli naliczane dodatkowo. Przyjęto założenie, że badanie TK będzie wykonywane jak w PL B.6 - co 3 miesiące.

Tab. 23 Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	203,00	306,53
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	369,00	557,19
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	468,00	706,68
Średni koszt [zł]		346,67	523,47

*Średnia wartość punktu wynosi 1,51 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „Badania tomografii komputerowej (TK)” (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.).

2.8.3.4 Monitorowanie po zakończeniu leczenia

W ramach kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę koszty związane z wizytami specjalistycznymi.

W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że wizyty specjalistyczne będą odbywały się co 3 miesiące. Koszt obejmujący wizyty kontrolne oszacowano jako koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 24).

Tab. 24. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	142,80

*Średnia wartość punktu wynosi 1,90 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „Świadczenia w zakresie onkologii” (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw – mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.).

2.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia tepotynibem, docetakselem w monoterapii oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2024) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 25).

Tab. 25. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2024).

Zdarzenie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	5 624,21
Łysienie	Nie wiąże się z hospitalizacją	-
Zwiększenie aktywności amylazy	G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	5 624,21
Anemia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	11 058,61*
Astenia	Nie wiąże się z hospitalizacją	-
Zwiększenie stężenia bilirubiny	G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	5 624,21
Niewydolność serca	E02 Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 rż, E05G Pomostowanie naczyń wieńcowych z PW >=2 E33 Wszczepienie/ wymiana układu z funkcją resynchronizującą serca (CRT) E34 Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego E36 Wszczepienie/ wymiana CRT-D > 17 rż,	12 055,11*

Zdarzenie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
	E37 Reperacja/ repozycja/ rewizja/ wymiana elektrody/ układu stymulującego/ kardiowertera-defibrylatora E37G Wymiana elektrod do całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD]- jednojamowego lub dwujamowego E37H Wymiana elektrod do całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji z funkcją resynchronizacji [CRT-D] E44 Diagnostyka inwazyjna zaburzeń rytmu serca E50 Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK E52 Zaawansowana niewydolność krążenia E53G Niewydolność krążenia E59 Nagłe zatrzymanie krążenia	
Kaszel	Nie wiąże się z hospitalizacją	-
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	4 184,89
Duszność	D37F Inne choroby układu oddechowego <66 r.ż.	3 462,09
Zmęczenie	Nie wiąże się z hospitalizacją	-
Gorączka neutropeniczna	S52 Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	7 364,24
Hipoalbuminemia	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	5 078,61
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparagianowej	G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	5 624,21
Infekcje	S57 Inne choroby wirusowe S60 choroby zakaźne niewirusowe S56 Posocznica o ciężkim przebiegu S55F gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	11 376,00*
Zwiększenie aktywności lipazy	G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	5 624,21
Zmniejszenie liczby limfocytów	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	11 058,61*
Nudności	F46 Choroby jamy brzusznej	4 184,89
Neutropenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11 058,61*

Zdarzenie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	
Zmniejszenie liczby neutrofili	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	11 058,61*
Obrzęk obwodowy/inny	J39 Duże choroby dermatologiczne	3 006,42
Wysięk opłucnowy	D26 Wyсіękowe zapalenie opłucnej	6 745,17
Zapalenie płuc/pneumonitis	D17 Ropień płuc, ropowica D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe D47 Zapalenie płuc z PW D48 Zapalenie płuc bez PW	7 473,22*
Infekcje płuc/dróg oddechowych	D48 Zapalenie płuc bez PW	4 113,39
Małopłytkowość	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	11 058,61*
Wymioty	F46 Choroby jamy brzusznej	4 184,89
Zmniejszenie liczby białych krwinek	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	11 058,61*

*Wartość hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji oraz udziałem w grupie.

2.8.5 Koszty kolejnych linii leczenia

W modelu uwzględniono koszty kolejnych linii leczenia jako średni koszt przypadający na pacjenta, naliczany w momencie przejścia ze stanu zdrowia „przed progresją choroby” do stanu „progresja choroby”.

Zgodnie z założeniami opisanymi w raporcie technicznym do modelu przyjęto założenie, że

[Redacted text block]

Koszty terapii docetakselem oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem opisano w rozdziałach powyżej (patrz rozdział 2.8.1.2 oraz 2.8.1.3).

2.8.6 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 26) przyjęto koszt opieki paliatywnej.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2024 roku (Hospicjum 2024). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominęto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu, opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ, taryfikacji świadczeń wg AOTMiT z 2024 roku oraz Informatora o umowach NFZ (Tab. 27; Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ, AOTMiT 2024, Informator o umowach NFZ).

Tab. 26. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2024 (Hospicjum 2024).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2024 roku	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2024 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	74 750	849	88	89%	11 245
Opieka stacjonarna	8 793	346	25	11%	21 689
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					12 343,91

Tab. 27. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Taryfa [pkt.]*	Koszt [zł]**
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	7,19	853,47
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,08	127,71

*Taryfa uwzględniona na podstawie załącznika do Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 28 marca 2024 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna oraz załącznika do Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 28 marca 2024 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej (AOTMiT 2024).

**Średnia wartość punktu za osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosi 118,70 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla opieki paliatywnej i hospicyjnej „Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym” (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie,

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Taryfa [pkt.]*	Koszt [zł]**
-----------------	-------------------	-----------	----------------	--------------

małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.). Średnia wartość punktu za osobodzień w hospicjum domowym wynosi 118,25 zł, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (wycena punktu). Wycena punktowa dla opieki paliatywnej i hospicyjnej „Świadczenia w hospicjum domowym” (po jednej umowie o największej wartości za 2025 r. z pięciu województw - mazowieckie, pomorskie, wielkopolskie, małopolskie, lubelskie; dostęp 26.01.2026 r.) (Informator o umowach NFZ).

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

2.9.1 Użyteczności stanów zdrowia

W badaniu VISION, do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, zastosowano kwestionariusze EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Kwestionariusze były wypełniane co sześć tygodni od 1. dnia 1. cyklu do 9. miesiąca, a następnie co 12 tygodni do momentu progresji choroby, zgonu lub wycofania zgody. Po wystąpieniu progresji zbieranie danych kwestionariuszowych kontynuowano przez okres do 30 dni.

W analizie podstawowej zastosowano algorytm *crosswalk* opracowany przez van Hout i wsp., który umożliwia mapowanie danych EQ-5D-5L na odpowiedzi EQ-5D-3L w oparciu o brytyjski zestaw wartości (van Hout 2012).

W celu wsparcia interpretacji zmian użyteczności w zależności od progresji choroby (wg oceny badacza), do danych użyteczności dopasowano regresje liniowych modeli mieszanych (ang. *linear mixed model*, LMM). Zastosowanie LMM umożliwia uwzględnienie zależności w danych (tj. skorelowanych, powtarzanych pomiarów u tych samych pacjentów) przy jednoczesnym określeniu ogólnego średniego wzorca zmian w czasie.

Dodatkowo przeanalizowano i uwzględniono w modelu podejście czasu do zgonu (ang. *time-to-death*, TTD) do definiowania stanów zdrowia na potrzeby obliczania wartości użyteczności na podstawie danych z badania VISION. W tym celu skonstruowano liniowe mieszane modele regresji umożliwiające różnicowanie użyteczności w zależności od okresu poprzedzającego zgon. Wcześniejsze zgłoszenia do NICE w obszarze NDRP również uwzględniały użyteczności oparte na podejściu TTD. Przeprowadzono analizę eksploracyjną, w której zastosowano arbitralne punkty odcięcia wykorzystywane w poprzednich ocenach:

- TA584 (atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna) oraz TA520 (atezolizumab po chemioterapii) uwzględniały następujące stany zdrowia definiowane czasem do zgonu:
 - ≤ 5 tygodni do zgonu,
 - 5 do ≤ 15 tygodni do zgonu,
 - 15 do ≤ 30 tygodni do zgonu,
 - 30 tygodni do zgonu,
- TA428 (pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel), TA531 (pembrolizumab w monoterapii), TA683 (pembrolizumab + pemetreksed + platyna) oraz TA600 (pembrolizumab po chemioterapii) uwzględniały następujące stany zdrowia:
 - < 30 dni do zgonu,
 - ≥ 30 do < 180 dni do zgonu,

- ≥ 180 do < 360 dni do zgonu,
- ≥ 360 dni do zgonu.

Ponieważ model ekonomiczny wykorzystuje tygodniową długość cyklu (7 dni), stany zdrowia TTD z ocen TA428, TA532, TA683 oraz TA600 zostały dostosowane do długości cyklu modelu. Wyniki regresji LMM przedstawiono w Tab. 28.

Średnie wartości użyteczności wyprowadzone z modeli przedstawiono w Tab. 29.

Użyteczności oparte na progresji choroby zostały wybrane do analizy podstawowej, ponieważ są zgodne ze strukturą modelu. Użyteczności TTD oceniano w ramach analiz scenariuszowych.

Tab. 28 Wyniki regresji liniowych modeli mieszanych - crosswalk UK - populacja tkankowa.

Współczynnik	Wartość	SE	p-value
Model oparty na progresji			
Wyraz wolny	0,7388	0,0135	<0,001
Po progresji	-0,0763	0,0100	<0,001
Model 1 czasu do zgonu			
Wyraz wolny	0,5986	0,0267	<0,001
>5 do ≤ 15 tyg. do zgonu	0,0603	0,0278	0,0303
>15 do ≤ 30 tyg. do zgonu	0,0818	0,0262	0,0018
>30 tyg. do zgonu	0,1490	0,0248	<0,001
Model 2 czasu do zgonu			
Wyraz wolny	0,5882	0,0302	<0,001
≥ 28 do < 182 dni do zgonu	0,0823	0,0291	0,0048
≥ 182 do < 364 dni do zgonu	0,1399	0,0293	<0,001
≥ 364 dni do zgonu	0,1628	0,0287	<0,001

Tab. 29 Średnie wartości użyteczności w modelu - populacja tkankowa.

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności
Model oparty na progresji	
Wyraz wolny	0,739
Po progresji	0,662
Model 1 czasu do zgonu	
Wyraz wolny	0,599
>5 do ≤ 15 tyg. do zgonu	0,659
>15 do ≤ 30 tyg. do zgonu	0,680
>30 tyg. do zgonu	0,748
Model 2 czasu do zgonu	
Wyraz wolny	0,588
≥ 28 do < 182 dni do zgonu	0,671

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności
≥182 do <364 dni do zgonu	0,728
≥364 dni do zgonu	0,751

W celu oceny alternatywnych wartości użyteczności dla pacjentów z zaawansowanym NDRP przeprowadzono ukierunkowane przeszukiwanie piśmiennictwa w celu identyfikacji wyników raportowanych we wcześniejszych zgłoszeniach do NICE. Spośród raportowanych wartości HRQoL wykorzystanych w poprzednich ocenach NICE do modelu ekonomicznego, na potrzeby analiz scenariuszowych, przyjęto wartości użyteczności dla stanów „przed progresją” oraz „po progresji” (Tab. 30).

Oprócz użyteczności pochodzących z kluczowych badań klinicznych, w większości zgłoszeń wykorzystywano dwie kluczowe publikacje:

- Nafees 2008 - badanie raportujące oszacowania HRQoL u pacjentów z przerzutowym NDRP w drugiej linii leczenia,
- Chouaid 2013 - badanie prospektywne oceniające stany zdrowia u pacjentów z zaawansowanym NDRP (263 pacjentów z 25 ośrodków, w tym w Wielkiej Brytanii) z wykorzystaniem EQ-5D oraz EQ-VAS.

Tab. 30 Badania jakości życia związanej ze zdrowiem na podstawie przeglądu literatury.

Źródło	Wartość użyteczności (SE) - przed progresją	Wartość użyteczności (SE) - po progresji
Nafees 2008	0,67	0,47
Chouaid 2013		
1L	0,71 (0,24)	0,67 (0,20)
2L	0,74 (0,18)	0,59 (0,34)
3L/4L	0,62 (0,29)	0,46 (0,38)
TA584 - atezolizumab w skojarzeniu (1L), IMpower	0,71	0,69
TA531 - pembrolizumab (1L, PD-L1 >50%), KEYNOTE-024	0,85	0,74
TA428 - pembrolizumab (PD-L1 >50%, 2L+), KEYNOTE-010	0,75	0,66
TA484 - niwolumab (niepłaskonabłonkowy, 2L+), CheckMate 057 (preferencja komitetu)	0,74 (0,23) 0,71	0,69 (0,30) 0,57
TA655 - niwolumab (płaskonabłonkowy, 2L+), CheckMate 017 (preferencja komitetu)	0,75 (0,23) 0,69	0,59 (0,32) 0,51

1L - pierwsza linia; 2L - druga linia; 2L+ - pacjenci wcześniej leczeni; 3L/4L - trzecia/czwarta linia; HRQoL - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

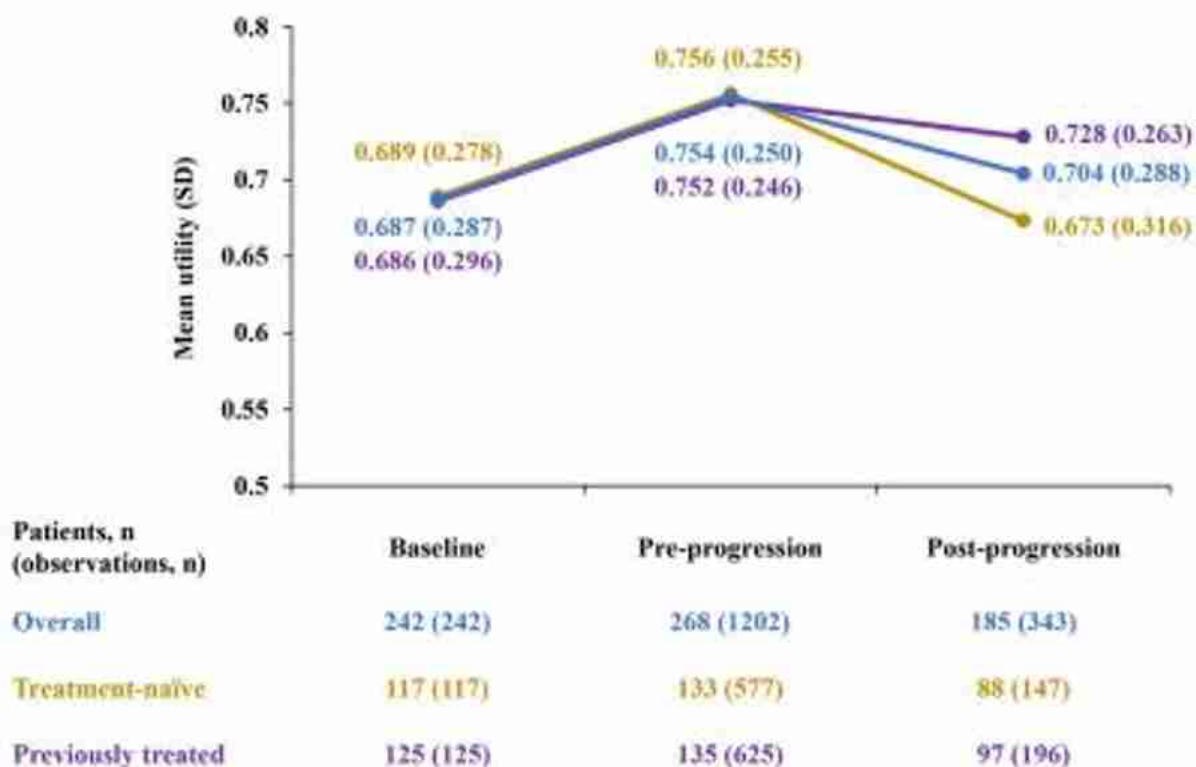
W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazie PubMed, odnaleziono badanie Yang 2023, w którym przeprowadzono analizę użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników

raportowanych przez pacjentów w badaniu VISION. Kwestionariusz EQ-5D w wersji 5-poziomowej (EQ-5D-5L) był wypełniany na początku leczenia, co 6-12 tygodni podczas terapii, a także na zakończenie leczenia i podczas wizyty oceniającej bezpieczeństwo. Wartości użyteczności oszacowano z wykorzystaniem *value set* dla Stanów Zjednoczonych, Kanady, Wielkiej Brytanii oraz Tajwanu (jeśli były dostępne). Dane analizowano z użyciem liniowych modeli mieszanych, uwzględniających zmienne dotyczące progresji choroby lub czasu do zgonu.

Średnie ($\pm$ SD) wartości użyteczności w populacji pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni wzrosły po rozpoczęciu leczenia tepotinibem z 0,686 (0,296) do 0,752 (0,246) przed progresją choroby ocenianą niezależnie, a następnie obniżyły się po progresji do wartości 0,728 (0,263) (Ryc. 18; Yang 2023).

Ryc. 18 Wartości użyteczności w populacji pacjentów z NDRP METex14, którzy byli wcześniej leczeni (Yang 2023).

A US EQ-5D-5L utilities



2.9.2 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zmniejszenie użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie pozyskano z piśmiennictwa lub z wcześniejszych ocen technologii medycznych przeprowadzonych w obszarze NDRP. Zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi było stosowane w modelu przez przewidywany czas trwania każdego zdarzenia, przy czym dane dotyczące czasu trwania zdarzenia pochodziły z badania VISION. W przypadkach, gdy czas trwania zdarzenia niepożądanego nie mógł zostać oszacowany na podstawie danych z badania VISION, przyjmowano średnią wartość z dostępnych oszacowań czasu

trwania pochodzących z badania VISION lub danych zaczerpniętych z innych ocen przeprowadzonych w obszarze NDRP.

Zmniejszenie użyteczności oraz oczekiwany czas trwania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31 Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło danych dla zmniejszenia użyteczności	Źródło danych dla czasu trwania zdarzenia
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	-0,050	50,5	Założono w oparciu o TA347	VISION
Łysienie	-0,045	37,2	Nafees 2008	Założono w oparciu o średni czas trwania wszystkich AE w badaniu VISION
Zwiększenie aktywności amylazy	-0,050	372,9	Założono, że jest równe zwiększeniu aktywności aminotransferazy alaninowej	VISION
Anemia	-0,073	77,3	Założono, że jest równe zmęczeniu	VISION
Astenia	-0,073	59,0	Założono, że jest równe zmęczeniu	VISION
Zwiększenie stężenia bilirubiny	-0,050	37,2	Założono, że jest równe zwiększeniu aktywności aminotransferazy alaninowej	Założono w oparciu o średni czas trwania wszystkich AE w badaniu VISION
Niewydolność serca	-0,105	62,8	McMurray 2018	VISION
Kaszel	-0,046	22,0	Doyle 2008	VISION
Biegunka	-0,047	5,5	Nafees 2008	VISION
Duszność	-0,050	31,4	Doyle 2008	VISION
Zmęczenie	-0,073	526,7	Nafees 2008	VISION
Gorączka neutropeniczna	-0,090	7,1	Nafees 2008	TA628
Hiperglikemia	-0,122	1,0	Palmer 2016, Currie 2006	VISION
Nadciśnienie tętnicze	-0,030	107,0	Paracha 2018, Nafees 2016	VISION
Hipoalbuminemia	-0,050	486,6	Założono, że jest równe zmniejszeniu liczby białych krwinek	VISION
Hipomagnezemia	-0,003	7,0	CADTH 2020	VISION

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło danych dla zmniejszenia użyteczności	Źródło danych dla czasu trwania zdarzenia
Hipofosfatemia	-0,003	193,3	Założono, że jest równe hipomagnezemii	VISION
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	-0,050	25,1	Założono, że jest równe zwiększeniu aktywności aminotransferazy alaninowej	VISION
Infekcje	-0,050	19,8	Założono w oparciu o TA347	VISION
Leukopenia	-0,090	200,0	Założono, że jest równe neutropenii	VISION
Zwiększenie aktywności lipazy	-0,073	76,8	Założono, że jest równe anemii	VISION
Zmniejszenie liczby limfocytów	-0,050	122,0	Założono, że jest równe zmniejszeniu liczby białych krwinek	VISION
Nudności	-0,048	7,8	Nafees 2008	VISION
Zaburzenia neuro-motoryczne	-0,150	37,2	Tabberer 2006	Założono w oparciu o średni czas trwania wszystkich AE w badaniu VISION
Zaburzenia neuro-sensoryczne	-0,150	37,2	Tabberer 2006	Założono w oparciu o średni czas trwania wszystkich AE w badaniu VISION
Neutropenia	-0,090	87,0	Nafees 2008	VISION
Zmniejszenie liczby neutrofili	-0,090	33,3	Założono, że jest równe neutropenii	TA628
Obrzęk obwodowy/inny	-0,085	311,3	Hagiwara 2018	VISION
Ból	-0,069	31,0	Doyle 2008	VISION
Zmniejszenie liczby płytek krwi	-0,050	370,0	Założono, że jest równe zmniejszeniu liczby białych krwinek	VISION
Wysięk opłucnowy	-0,008	246,6	Założono, że jest równe zapaleniu płuc	VISION
Zapalenie płuc/pneumonitis	-0,008	39,7	Marti 2013	VISION
Infekcje płuc/dróg oddechowych	-0,186	61,9	Hunter 2015	VISION

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło danych dla zmniejszenia użyteczności	Źródło danych dla czasu trwania zdarzenia
Małopłytkowość	-0,003	165,5	Handorf 2012	VISION
Wymioty	-0,048	16,3	Nafees 2008	VISION
Zmniejszenie liczby białych krwinek	-0,050	15,5	Założono w oparciu o TA347	VISION

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

2.9.3 Zmniejszenie użyteczności związane z wiekiem

W analizie podstawowej uwzględniono również zmniejszenie użyteczności związane z wiekiem, w celu odzwierciedlenia naturalnego spadku jakości życia wraz z postępującym wiekiem. W tym celu oszacowano wartości użyteczności dla populacji ogólnej w poszczególnych grupach wiekowych, a następnie wyznaczono mnożnik użyteczności na podstawie algorytmu zaproponowanego przez Ara i Brazier (Ara & Brazier 2010). Mnożnik ten jest stosowany w każdym cyklu w całym horyzoncie czasowym modelu.

Algorytm wykorzystany do oszacowania mnożnika przedstawiono poniżej:

wartość użyteczności populacji ogólnej = $0,9508566 + 0,0212126 \times \text{płeć męska} - 0,0002587 \times \text{wiek} - 0,0000332 \times \text{wiek}^2$.

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 32).

Tab. 32 Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		Dożywotni
Długość cyklu w modelu		7 dni
Populacja		
<i>Tepotynib vs docetaxel</i>		
Wiek początkowy, lata		61,0
Odsetek kobiet, %		33,6
BSA, m ² (SD)		1,72 (0,227)
Masa ciała, kg (SD)		65,82 (15,2)
<i>Tepotynib vs docetaxel + nintedanib</i>		
Wiek początkowy, lata		58,5
Odsetek kobiet, %		37,0
BSA, m ² (SD)		1,72 (0,227)

Parametr		Założenie/Wartość
Masa ciała, kg (SD)		65,82 (15,2)
Parametry kliniczne		
<i>Tepotynib vs docetaksel</i>		
Przeżycie całkowite (OS)		Tepotynib: rozkład wykładniczy Docetaksel: rozkład uogólniony gamma
Przeżycie bez progresji (PFS)		Tepotynib: rozkład log-normalny Docetaksel: rozkład log-logistyczny
Czas trwania leczenia (ToT)		Tepotynib: rozkład gamma Docetaksel: na podstawie danych literaturo- wych
<i>Tepotynib vs docetaksel + nintedanib</i>		
Przeżycie całkowite (OS)		Tepotynib: rozkład log-normalny Docetaksel: rozkład gamma
Przeżycie bez progresji (PFS)		Tepotynib: rozkład log-normalny Docetaksel: rozkład log-logistyczny
Czas trwania leczenia (ToT)		Tepotynib: rozkład wykładniczy Docetaksel: na podstawie danych literaturo- wych
Zdarzenia niepożądane (prawdopodobieństwo)		Tab. 15
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia, rok 2024 (Aneks 7.3)
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto leku Tepmetko®	Z RSS	████████
	Bez RSS	████████
Koszt docetakselu		Rozdział 2.8.1.2
Koszt nintedanibu		Rozdział 2.8.1.3, Tab. 18
Koszty podania leków		Rozdział 2.8.2, Tab. 19 - Tab. 20
Koszty monitorowania leczenia w PL		Rozdział 2.8.3.1, Tab. 21
Koszty monitorowania leczenia poza PL		Rozdział 2.8.3.2 - 2.8.3.4, Tab. 22 - Tab. 24
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Rozdział 2.8.4, Tab. 25
Koszty kolejnych linii leczenia		Rozdział 2.8.5
Koszty opieki terminalnej		Rozdział 2.8.6, Tab. 26
Użyteczności		
W zależności od stanu zdrowia		Rozdział 2.9.1, Tab. 29
Zmniejszenie użyteczności w wyniku zdarzeń niepożądanych		Rozdział 2.9.2, Tab. 31
Zmniejszenie użyteczności związane z wie- kiem		Rozdział 2.9.3

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS, obecnie średni trzyletni PKB wynosi 81 607 zł. Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 244 821 zł/QALY (AOTMiT 2025).

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności, tj. dyskontowanie, horyzont analizy, źródło pochodzenia danych dotyczących wagi pacjentów, wastage, RDI, użyteczności (zmniejszenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszenia użyteczności związanego z wiekiem), źródła danych użyteczności oraz rozkładu dla krzywych OS, PFS i ToT.

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. Szczegółowy opis wykonanych scenariuszy znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości.

2.13 Analiza probabilistyczna

Przeprowadzono analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń, podczas której parametry wejściowe (skuteczność, użyteczności oraz koszty) zostały losowo wybrane z rozkładów określonych w Tab. 33.

Parametry takie jak wiek, powierzchnia ciała (BSA), masa ciała, stężenie kreatyniny w surowicy, intensywność dawki (RDI), koszty takie jak koszty podania i koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych modelowano z użyciem rozkładu normalnego. Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych, udział chorych z rakiem płaskonabłonkowym, odsetek pacjentów o masie powyżej 50 kg, parametry związane z terapią – w tym podział terapii platynowej na schematy zawierające cisplatynę oraz odsetek pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące pemetrekselem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszenie użyteczności z nimi związane odzwierciedlono za pomocą rozkładu beta. W przypadku parametrów klinicznych, takich jak współczynniki hazardu (HR) dla relacji PFS vs ToT w populacji tkankowej, wykorzystano rozkład log-normalny. Użyteczności zostały odwzorowane przy użyciu rozkładu multi-normalnego.

Tab. 33 Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Charakterystyka wyjściowa (wiek, BSA, waga, stężenie kreatyniny w surowicy)	Normalny
Charakterystyka wyjściowa (odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej, odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, odsetek pacjentów o masie > 50 kg)	Beta
Parametry kliniczne (HR populacja tkankowa: PFS vs ToT)	Log-normalny
Terapia (podział terapii platynowej: cisplatyna, odsetek pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące pemetrekselem)	Beta
Użyteczności	Multi-normalny
RDI	Normalny
Dane kosztowe (koszty podania, koszty zdarzeń niepożądanych)	Normalny
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Beta
Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi	Beta

Parametr	Rozkład
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Normalny
Kolejne linie leczenia	Beta

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

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

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Wpisywano wartości skrajne, nie ujawniono błędów w formułach.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych oceniających efektywność kosztową zastosowania tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny dotyczący efektywności kosztowej tepotynibu w porównaniu z docetakselem (Karttunen 2024). Wyniki analizy opisano w rozdziale Dyskusja (rozdział 5.2).

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Do walidacji modelu wykorzystano zewnętrzne źródła danych, które obejmują szereg opublikowanych badań, w tym:

- retrospektywne badania typu *real-world* dotyczące pacjentów z NDRP z mutacją METex14 leczonych immunoterapią lub chemioterapią:
 - Awad 2019: to retrospektywne badanie obejmujące 148 pacjentów z mutacją METex14, leczonych w różnych liniach terapii. Badanie przedstawia wyniki leczenia w rzeczywistej populacji pacjentów z METex14, otrzymujących różne terapie (głównie chemioterapię), ze szczególnym uwzględnieniem oceny, czy inhibitory MET poprawiają wyniki. W badaniu 34 pacjentów nie otrzymało inhibitora MET;
 - Sabari 2018: to retrospektywne badanie obejmujące 147 pacjentów z mutacją METex14, oceniające odpowiedź na immunoterapię. Spośród 147 pacjentów, 24 otrzymało immunoterapię w różnych liniach leczenia;

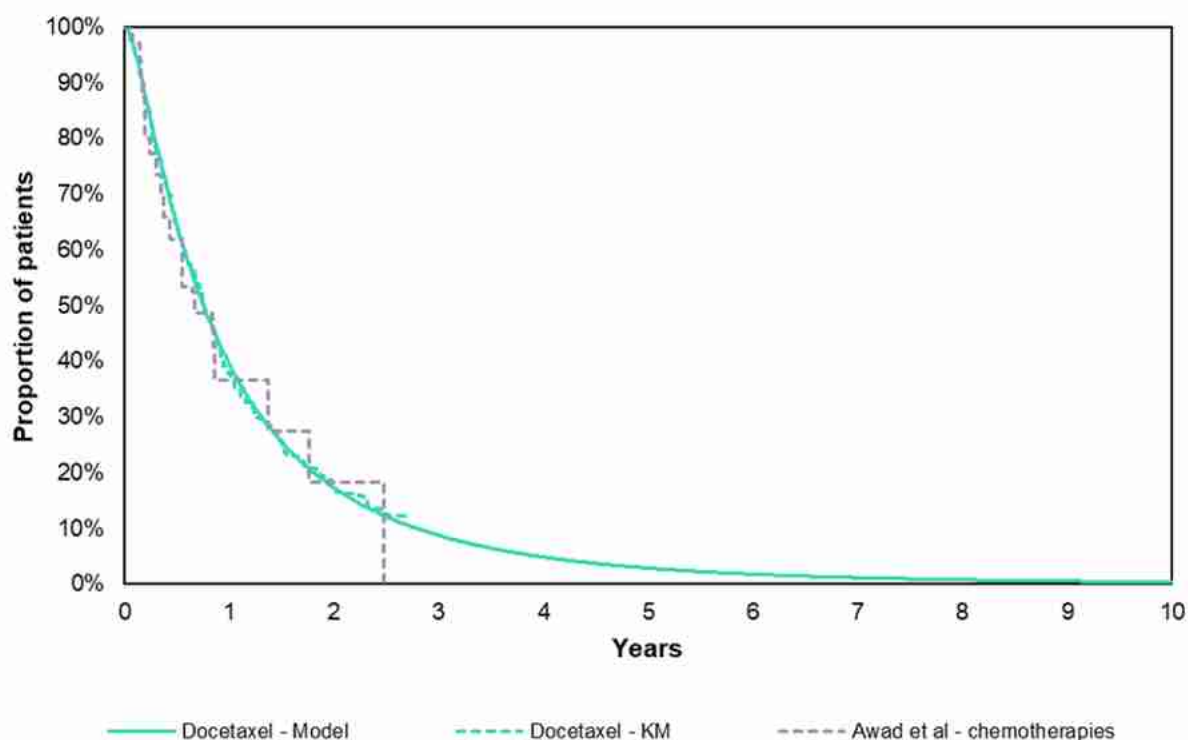
- Guisier 2020: ma podobny cel jak badanie Sabari 2018 lecz ocenia skuteczność immunoterapii w populacji z różnymi mutacjami genetycznymi (nie tylko *MET*). Spośród 107 pacjentów ujętych w badaniu, 30 miało mutację *METex14*;
- najnowsze dane z badań klinicznych dotyczących szerszej populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP:
 - KEYNOTE-024: randomizowane badanie III fazy oceniające pembrolizumab vs chemioterapię opartą na platynie (karboplatyna lub cisplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną, pemetrekselem lub paklitaksel) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$;
 - KEYNOTE-189: randomizowane badanie III fazy porównujące leczenie pierwszej linii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie vs pemetrekselem + platyna u pacjentów z zaawansowanym NDRP;
 - KEYNOTE-042: randomizowane badanie III fazy porównujące pembrolizumab w monoterapii z chemioterapią (karboplatyna + pemetrekselem lub paklitaksel) u pacjentów z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 $>1\%$;
 - KEYNOTE-010: randomizowane, otwarte badanie fazy II/III oceniające skuteczność pembrolizumabu vs docetaksel u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 $>1\%$;
 - CheckMate 017 i CheckMate 057: randomizowane badania III fazy porównujące niwolumab z docetakselem u pacjentów odpowiednio z rakiem płaskonabłonkowym oraz niepłaskonabłonkowym w zaawansowanym stadium. Wyniki 5-letniej obserwacji dla obu badań zostały opublikowane łącznie;
 - PROFILE 1014: randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność kryzotynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP;
- Badania typu *real-world* dotyczące starszych pacjentów z zaawansowanym NDRP typu *wild-type* leczonych immunoterapią lub chemioterapią:
 - Cramer-van der Welle 2021: porównuje wyniki leczenia immunoterapią w warunkach rzeczywistych u pacjentów z NDRP w stadium IV z wynikami z badań klinicznych, wykorzystując dane z sześciu holenderskich szpitali (n=83 pierwsza linia, n=141 druga linia);
 - Gajra 2018: to badanie łączy dane z trzech badań pierwszej linii chemioterapii w zaawansowanym NDRP, analizujące wyniki leczenia u starszych pacjentów (≥ 70 lat; n=736) vs młodszych (<70 lat; n=270);
 - Arias Ron 2021: ocenia skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu u wcześniej leczonych starszych pacjentów z zaawansowanym NDRP w szpitalach w Gali-cji; spośród 188 pacjentów jedynie 38 miało ≥ 70 lat.
- najnowsze dane z badań pacjentów z NDRP i mutacją *METex14* po leczeniu inhibitorem *MET*:
 - GEOMETRY: badanie fazy II z jednym ramieniem oceniające bezpieczeństwo i skuteczność kapmatynibu u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *METex14* lub amplifikacją *MET*; pacjentów przypisywano do kohort na podstawie

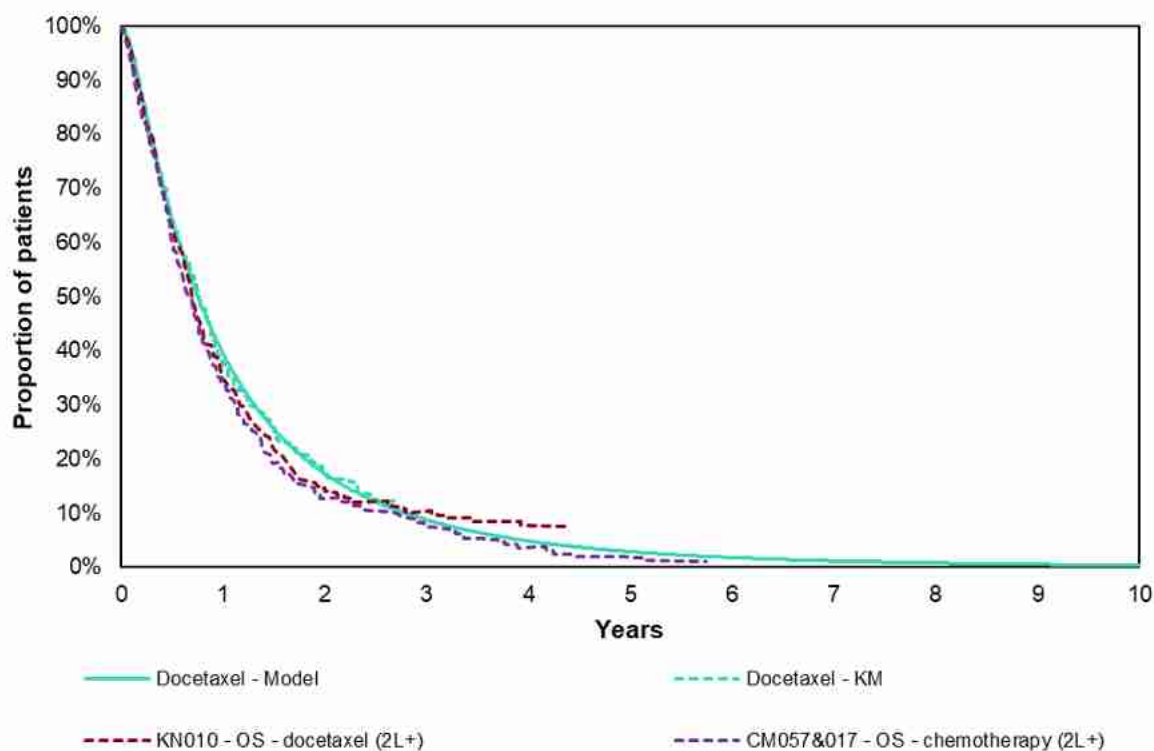
statusu *MET* i liczby wcześniejszych linii terapii (n=28 wcześniej nieleczonych, n=69 wcześniej leczonych);

- Lu 2021: badanie fazy II z jednym ramieniem przeprowadzone w 32 ośrodkach w Chinach, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność sawolitinibu u pacjentów z NDRP *METex14* (n=70).

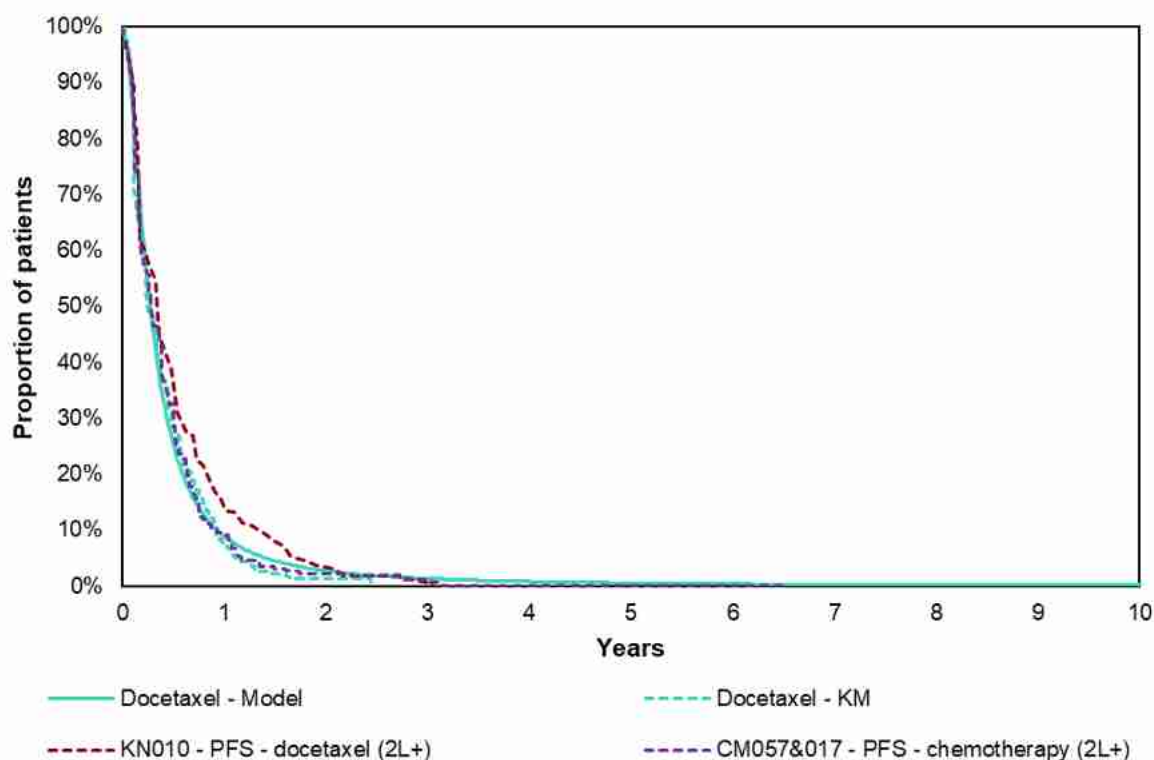
Na Ryc. 19 oraz Ryc. 20 przedstawiono prognozowane przeżycie dla docetakselu generowane przez model, w porównaniu ze źródłami zewnętrznymi dla OS oraz PFS. Krzywa OS dla docetakselu uzyskana z modelu jest zgodna ze wszystkimi ramionami chemioterapii w opublikowanych badaniach klinicznych dotyczących wcześniej leczonych pacjentów. Jest to zgodne z oczekiwaniami, ponieważ ramię docetakselu reprezentuje populację z NDRP typu *wild-type*, a więc populację porównywalną z uczestnikami tych badań. Ponadto modelowana krzywa OS jest spójna z wynikami badania Awad 2019. Należy jednak oczekiwać, że wyniki w badaniu Awad 2019 będą niższe w porównaniu z populacją *wild-type* otrzymującą chemioterapię, ponieważ analizowana była tam populacja z mutacją *METex14*. Prognozowane wartości PFS są w dużej mierze zgodne ze źródłami zewnętrznymi, ponieważ wszystkie porównywane dane wykazują zbliżone wyniki przy bezpośrednim zestawieniu.

Ryc. 19 Walidacja zewnętrzna dla OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkanekowej.





Ryc. 20 Walidacja zewnętrzna dla PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkan-
kowej.



Brak jest zewnętrznych źródeł danych umożliwiających porównanie wyników dla docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem poza tymi, które zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej (tj. badaniem LUME-Lung 1).

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, wiąże się z [REDACTED]. W porównaniu z zastosowaniem docetakselu w monoterapii, pozwala na [REDACTED]. W porównaniu z zastosowaniem nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem, pozwala na [REDACTED].

Dla porównania z docetakselem w monoterapii, w wariancie z RSS terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z [REDACTED] (Tab. 34). [REDACTED].

[REDACTED]. W wariancie bez RSS, terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z dodatkowymi wydatkami (ok. 487 tys. zł) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (1,32 QALY) (Tab. 35). Wartość ICUR wyniosła 368 987,88 zł/QALY.

Dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, w wariancie z RSS terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z [REDACTED] (Tab. 36). [REDACTED].

[REDACTED]. W wariancie bez RSS, terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z dodatkowymi wydatkami (ok. 439 tys. zł) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (1,19 QALY) (Tab. 37). Wartość ICUR wyniosła 370 084,42 zł/QALY.

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej, wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy progowej, przedstawione w Tab. 38 i Tab. 39 wskazują, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 34 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.

	Tepotynib	Docetaksel	Różnica
Koszty nabycia leków [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty podania [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]	██████████	██████████	██████████

Tab. 35 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.

	Tepotynib	Docetaksel	Różnica
Koszty nabycia leków [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty podania [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]	██████████	██████████	368 987,88

Tab. 36 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

	Tepotinib	Nintedanib + docetaksel	Różnica
Koszty nabycia leków [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty podania [zł]	████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]	██████████	████	██████████
Koszty opieki paliatywnej [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████
QALY	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	██████████

Tab. 37 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

	Tepotinib	Nintedanib + docetaksel	Różnica
Koszty nabycia leków [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty podania [zł]	████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]	██████████	████	██████████
Koszty opieki paliatywnej [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████
QALY	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	370 084,42

Tab. 38 Wyniki analizy progowej dla porównania z docetakselem: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba mg w opakowaniu	Koszt NFZ za mg [zł]
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	■	■	■	■	bezpłatny	■	■

Tab. 39 Wyniki analizy progowej dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba mg w opakowaniu	Koszt NFZ za mg [zł]
Tepmetko (tepotynib), tabletki powlekane, 225 mg, opakowanie 60 szt.	■	■	■	■	bezpłatny	■	■

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania z docetakselem w monoterapii (Tab. 40, Tab. 41) wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: brak uwzględnienia RDI oraz źródło danych dotyczących użyteczności (Chouaid 2013 3L/4L). Wyniki analizy wrażliwości dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (Tab. 42, Tab. 43) wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: 10-letni horyzont analizy, brak uwzględnienia RDI, źródło danych dotyczących użyteczności (Chouaid 2013 3L/4L) oraz modelowanie OS dla ramienia nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem. Dla obu przeprowadzonych porównań, pozostałe scenariusze miały znacznie mniejszy wpływ na wartość współczynnika ICUR.

Wnioski z analizy dla wyników z uwzględnieniem wariantu RSS, jak i bez uwzględnienia są spójne.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 44 i Tab. 45.

Tab. 40 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant z RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Tepotynib	Docetaksel	Różnica	Tepotynib	Docetaksel	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Horyzont - 20 lat								
Horyzont - 10 lat								
BSA oraz masa ciała ograniczone dla populacji europejskiej								
Wastage								
Brak uwzględnienia RDI								
Podejście do użyteczności - czas do zgonu								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Nafees 2008								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 2L								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 3L/4L								
Brak uwzględnienia użyteczności związanej z wiekiem								
Definicja PFS z badania VISION na podstawie IRC								
Tepotynib OS - rozkład log-normalny								
Tepotynib PFS - rozkład wykładniczy								
Tepotynib ToT - rozkład wykładniczy								
Docetaksel OS - rozkład log-logistyczny								

Docetaksel PFS - rozkład log-normalny								
Docetaksel ToT - założono, że równe PFS								
Docetaksel ToT - założono, że HR (PFS vs ToT)								

Tab. 41 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant bez RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Tepotynib	Docetaksel	Różnica	Tepotynib	Docetaksel	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Horyzont - 20 lat								
Horyzont - 10 lat								
BSA oraz masa ciała ograniczone dla populacji europejskiej								
Wastage								
Brak uwzględnienia RDI								
Podejście do użyteczności - czas do zgonu								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Nafees 2008								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 2L								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 3L/4L								
Brak uwzględnienia użyteczności związanej z wiekiem								

Definicja PFS z badania VISION na podstawie IRC								
Tepotynib OS - rozkład log-normalny								
Tepotynib PFS - rozkład wykładniczy								
Tepotynib ToT - rozkład wykładniczy								
Docetaksel OS - rozkład log-logistyczny								
Docetaksel PFS - rozkład log-normalny								
Docetaksel ToT - założono, że równe PFS								
Docetaksel ToT - założono, że HR (PFS vs ToT)								

Tab. 42 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant z RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Tepotynib	Nintedanib + docetaksel	Różnica	Tepotynib	Nintedanib + docetaksel	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Horyzont - 20 lat								
Horyzont - 10 lat								
BSA oraz masa ciała ograniczone dla populacji europejskiej								
Wastage								
Brak uwzględnienia RDI								
Podejście do użyteczności - czas do zgonu								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Nafees 2008								

Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 2L								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 3L/4L								
Brak uwzględnienia użyteczności związanej z wiekiem								
Definicja PFS z badania VISION na podstawie IRC								
Tepotynib OS - rozkład log-normalny								
Tepotynib PFS - rozkład wykładniczy								
Tepotynib ToT - rozkład wykładniczy								
Nintedanib + docetaksel OS - rozkład log-logistyczny								
Nintedanib + docetaksel PFS - rozkład log-normalny								
Nintedanib + docetaksel ToT - założono, że równe PFS								
Nintedanib + docetaksel ToT - założono, że HR (PFS vs ToT)								

Tab. 43 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant bez RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Tepotynib	Nintedanib + docetaksel	Różnica	Tepotynib	Nintedanib + docetaksel	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Horyzont - 20 lat								
Horyzont - 10 lat								

BSA oraz masa ciała ograniczone dla populacji europejskiej								
Wastage								
Brak uwzględnienia RDI								
Podejście do użyteczności - czas do zgonu								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Nafees 2008								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 2L								
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 3L/4L								
Brak uwzględnienia użyteczności związanej z wiekiem								
Definicja PFS z badania VISION na podstawie IRC								
Tepotynib OS - rozkład log-normalny								
Tepotynib PFS - rozkład wykładniczy								
Tepotynib ToT - rozkład wykładniczy								
Nintedanib + docetaksel OS - rozkład log-logistyczny								
Nintedanib + docetaksel PFS - rozkład log-normalny								
Nintedanib + docetaksel ToT - założono, że równe PFS								
Nintedanib + docetaksel ToT - założono, że HR (PFS vs ToT)								

Tab. 44 Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z docetakselem w monoterapii - tepotinib tabl. powł. 225 mg, 60 sztuk.

Scenariusz	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba mg w opakowaniu	Koszt NFZ za mg [zł]
Stopa dyskontowa 0%	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Horyzont - 20 lat	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Horyzont - 10 lat	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
BSA oraz masa ciała ograniczone dla populacji europejskiej	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Wastage	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Brak uwzględnienia RDI	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Podejście do użyteczności - czas do zgonu	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Źródło danych dotyczących użyteczności - Naf-ees 2008	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 2L	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 3L/4L	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Brak uwzględnienia użyteczności związanej z wiekiem	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Definicja PFS z badania VISION na podstawie IRC	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Tepotinib OS - rozkład log-normalny	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Tepotinib PFS - rozkład wykładniczy	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Tepotinib ToT - rozkład wykładniczy	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Docetaksel OS - rozkład log-logistyczny	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Docetaksel PFS - rozkład log-normalny	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Docetaksel ToT - założono, że równe PFS	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Docetaksel ToT - założono, że HR (PFS vs ToT)	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████

Tab. 45 Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem - tepotynib tabl. powł. 225 mg, 60 sztuk.

Scenariusz	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba mg w opakowaniu	Koszt NFZ za mg [zł]
Stopa dyskontowa 0%	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Horyzont - 20 lat	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Horyzont - 10 lat	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
BSA oraz masa ciała ograniczone dla populacji europejskiej	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Wastage	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Brak uwzględnienia RDI	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Podejście do użyteczności - czas do zgonu	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Źródło danych dotyczących użyteczności - Naf-ees 2008	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 2L	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Źródło danych dotyczących użyteczności - Chouaid 2013 3L/4L	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Brak uwzględnienia użyteczności związanej z wiekiem	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Definicja PFS z badania VISION na podstawie IRC	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Tepotynib OS - rozkład log-normalny	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Tepotynib PFS - rozkład wykładniczy	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Tepotynib ToT - rozkład wykładniczy	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Nintedanib + docetaksel OS - rozkład log-logistyczny	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Nintedanib + docetaksel PFS - rozkład log-normalny	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████

Nintedanib + docetaksel ToT - założono, że równe PFS	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████
Nintedanib + docetaksel ToT - założono, że HR (PFS vs ToT)	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	██████	██████

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej (Tab. 46, Tab. 47) są zbliżone do wyników analizy podstawowej, zarówno dla porównania z docetakselem, jak i dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem. Dla porównania z docetakselem, w wariancie z RSS, [REDACTED] a w wariancie bez RSS o 1,7% wyższa w porównaniu do wartości ICUR otrzymanej w ramach analizy podstawowej. Dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, w wariancie z RSS, [REDACTED] a w wariancie bez RSS o 3,4% niższa w porównaniu do wartości ICUR otrzymanej w ramach analizy podstawowej. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na Ryc. 21 - Ryc. 24.

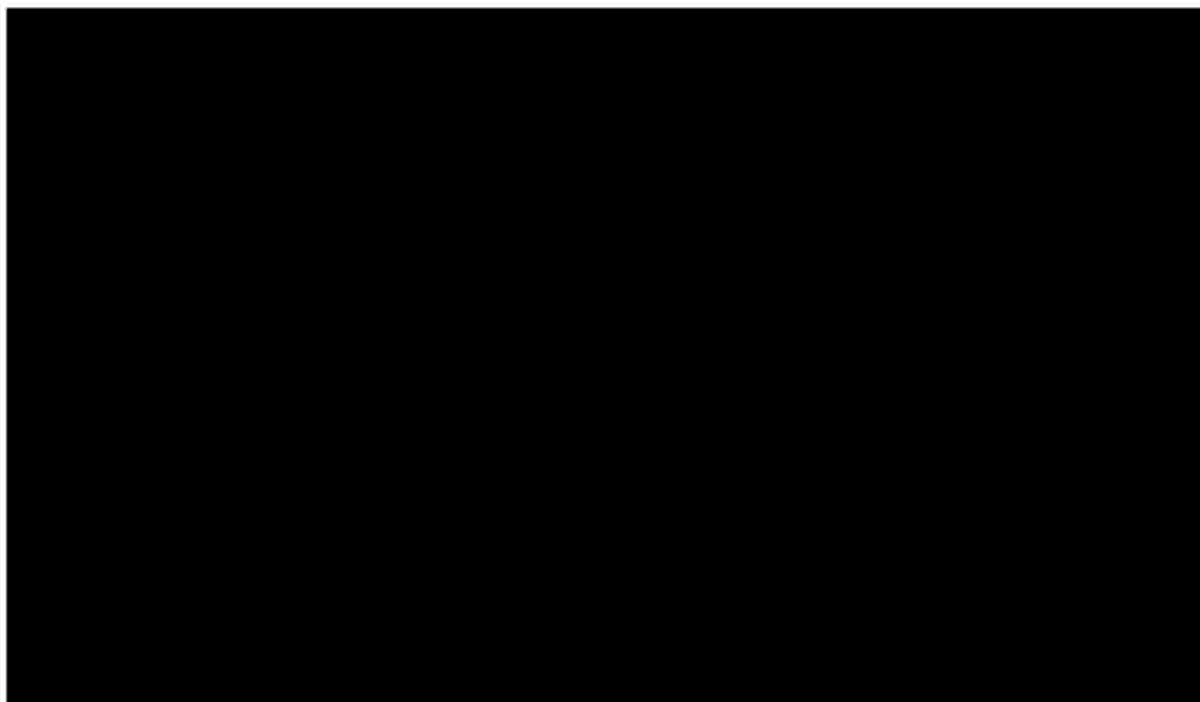
Tab. 46 Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej, porównanie z docetakselem w monoterapii.

QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Z RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	375 444

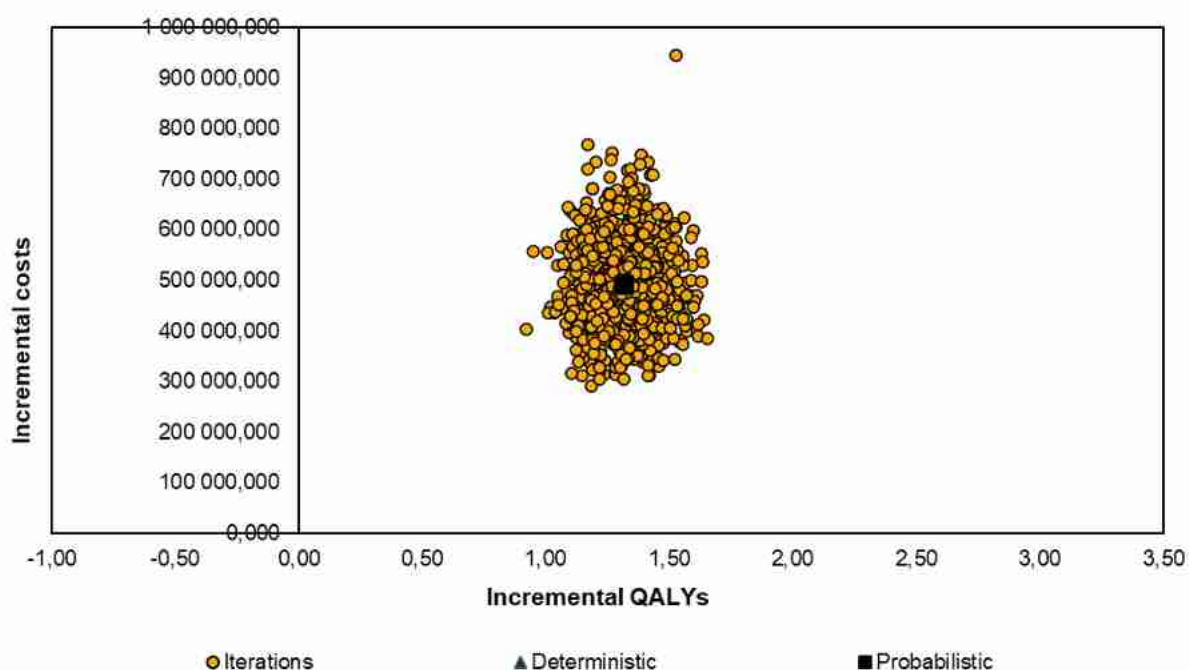
Tab. 47 Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Z RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	357 334

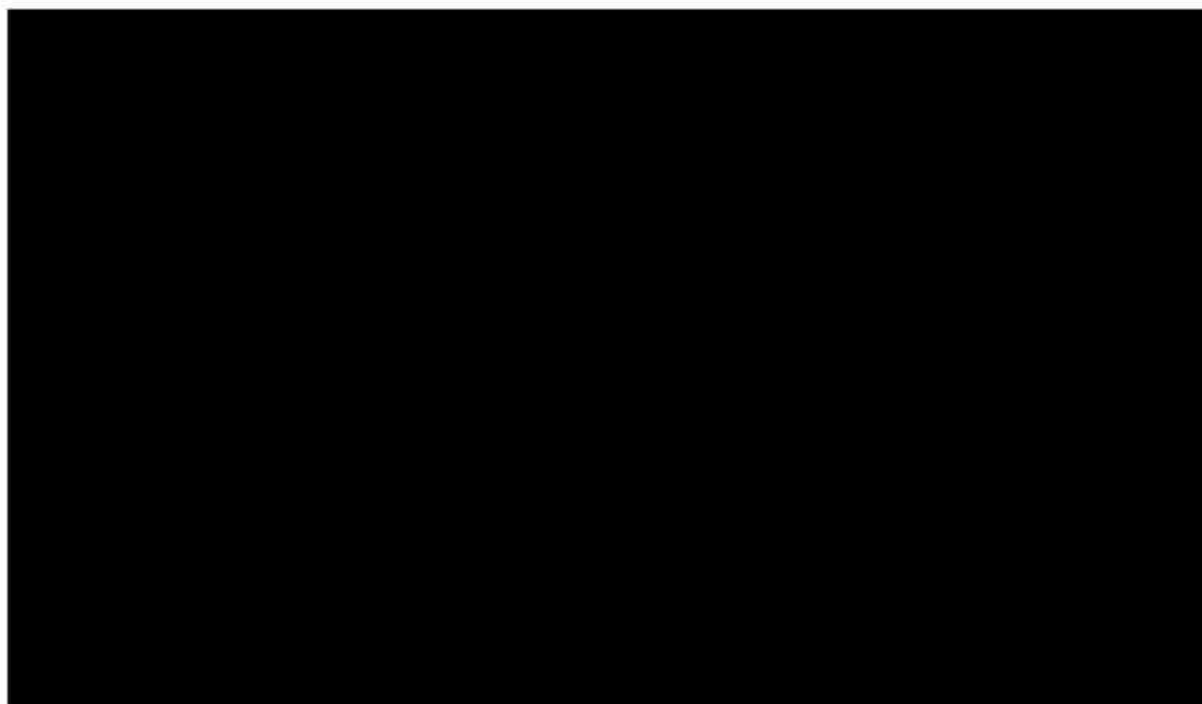
Ryc. 21 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.



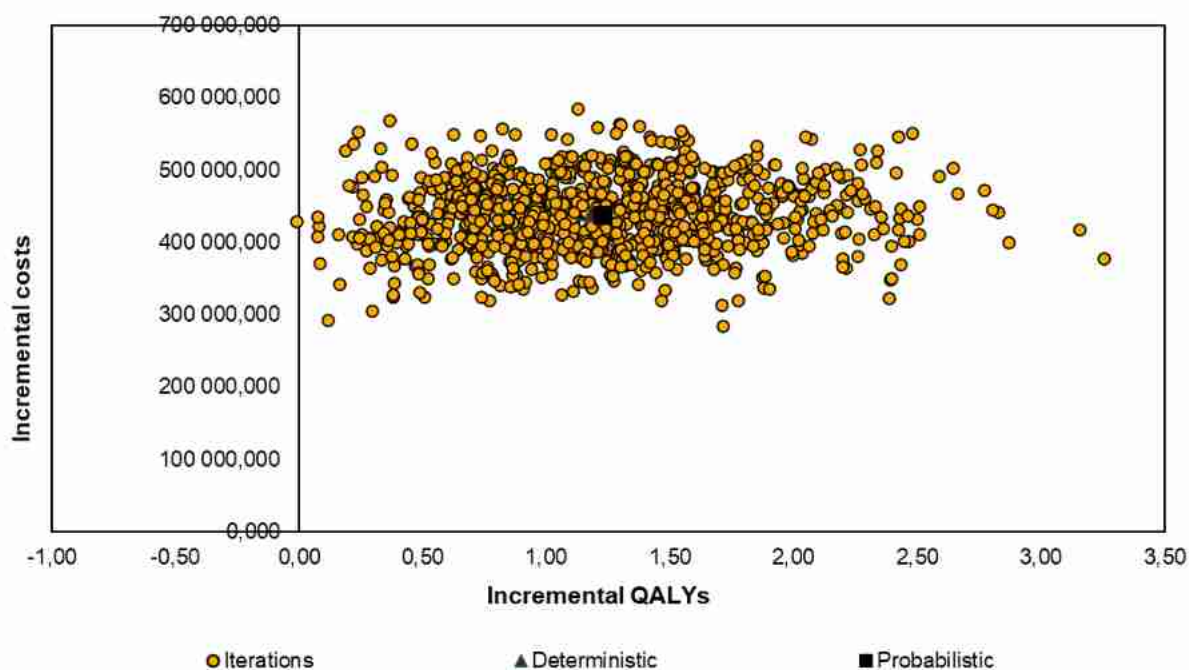
Ryc. 22 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.



Ryc. 23 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetaksemem.



Ryc. 24 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetaksemem.



4 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących terapię tepotynibem z docetakselem w monoterapii oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Model ekonomiczny umożliwia porównanie tepotynibu z wymienionymi komparatorami w oparciu o analizę MAIC.

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, która ma na celu zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodne porównanie interwencji. Analiza MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji. Na podstawie danych od indywidualnych pacjentów wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora (AOTMiT 2019).

W analizie MAIC uwzględniono jedno badanie dot. tepotynibu - nierandomizowane i jedno-ramienne badanie VISION, jedno badanie randomizowane dla docetakselu w monoterapii (REVEL) oraz jedno badanie randomizowane dla nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem (LUME-Lung 1), obejmujące pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy przyjmowali uprzednio leczenie immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny.

Ograniczenie analizy stanowi również konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności leczenia poza czas trwania obserwacji w badaniu. Wynika to z faktu, że horyzont czasowy analizy ekonomicznej był dłuższy niż okres obserwacji badania. Aby zapewnić wiarygodność predykcji, proces ekstrapolacji oparto na odpowiednich kryteriach statystycznych (takich jak AIC i BIC) oraz ocenie zgodności wizualnej. W ramach scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby lepiej oddać niepewność związaną z dopasowaniem modeli. Wszystkie działania miały na celu zminimalizowanie wpływu ekstrapolacji na rzetelność wyników.

5 Dyskusja

5.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich trójstanowy model przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon) dostarczony przez wnioskodawcę.

W analizie zastosowano modelowanie techniką *partitioned survival model*. Struktura modelu opiera się na kluczowych drugorzędowych punktach końcowych badania VISION, tj. przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu wolnym od progresji. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty związane z zastosowaniem terapii, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze stanu zdrowia. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystano następnie, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, do oszacowania lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii. Wyniki analizy przedstawiono łącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego, aby w pełni uchwycić korzyści oraz koszty wynikające ze stosowania tepotynibu. Przyjęto długość horyzontu równą 30 lat. W modelu wykorzystano długość cyklu równą 7 dni, ponieważ uznano ją za wystarczającą, aby uchwycić różne schematy dawkowania uwzględnione w modelu. Ze względu na krótki czas trwania cyklu, w modelu ekonomicznym nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto zastosowanie docetakselu w monoterapii oraz nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem.

Źródłem parametrów klinicznych w modelu było nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne II fazy VISION, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo tepotynibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją MET. Nie zidentyfikowano badań, w których w sposób bezpośredni porównano tepotynib z docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem. W celu oszacowania względnego efektu terapii tepotynibem w porównaniu z wybranymi komparatorami, do analizy zakwalifikowano łącznie trzy badania obejmujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z progresją po wcześniejszej linii leczenia, tj. jedno nierandomizowane badanie kliniczne fazy II dla tepotynibu i po jednym randomizowanym badaniem klinicznym dla docetakselu w monoterapii (REVEL) i docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (LUME-Lung 1). Parametry kliniczne w modelu ekonomicznym obejmują dane dotyczące wyników przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji (PFS), czasu trwania leczenia (ToT) oraz dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu VISION.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL, wedle których oszacowano koszty leków. Z uwagi na fakt, że wnioskowane leczenie tepotynibem w monoterapii miałoby być dołączone do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. W toku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych oceniających efektywność kosztową zastosowania tepotynibu we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny dotyczący efektywności kosztowej tepotynibu w porównaniu z docetakselem (Karttunen 2024).

Zastosowanie tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, wiąże się z [REDACTED]. W porównaniu z zastosowaniem docetakselu w monoterapii, pozwala na [REDACTED]. W porównaniu z zastosowaniem nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem, pozwala na [REDACTED].

Dla porównania z docetakselem w monoterapii, w wariancie z RSS terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z [REDACTED]. W wariancie bez RSS, terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z dodatkowymi wydatkami ok. 487 tys. zł. Wartość ICUR wyniosła 368 987,88 zł/QALY.

Dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, w wariancie z RSS terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z [REDACTED]. W wariancie bez RSS, terapia tepotynibem (Tepmetko®) wiąże się z dodatkowymi wydatkami ok. 439 tys. zł. Wartość ICUR wyniosła 370 084,42 zł/QALY.

5.2 Wyniki innych analiz

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono abstrakt konferencyjny oceniający efektywność kosztową zastosowania tepotynibu do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością zaburzeń prowadzących do pominięcia eksonu 14 genu *MET* (METex14), którzy wymagają leczenia systemowego po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, w warunkach fińskiego systemu ochrony zdrowia.

W ramach analizy wykorzystano trójstanowy model typu *partitioned survival*, który posłużył do oszacowania kosztów, efektów zdrowotnych oraz współczynnika efektywności kosztowej

w horyzoncie czasowym analizy podstawowej wynoszącym 25 lat. Parametry dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz użyteczności zaczerpnięto z badania fazy II VISION, które stanowiło główne źródło danych, uzupełnione opiniami ekspertów oraz danymi kosztowymi z literatury. Badanie KEYNOTE-010 wykorzystano do przygotowania komparatora, reprezentującego pacjentów otrzymujących docetaksel – aktualny standard leczenia w tej populacji w Finlandii. Wyniki badań klinicznych ekstrapolowano w celu modelowania przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. Zarówno koszty, jak i efekty dyskontowano przy użyciu rocznej stopy dyskontowej równej 3%. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz analizy scenariuszowe, aby ocenić wpływ i zakres niepewności przyjętych założeń.

W analizie podstawowej, leczenie tepotynibem w porównaniu z docetakselem zapewniło 2,23 dodatkowe lata życia (3,61 vs 1,38) oraz 1,25 dodatkowych lat skorygowanych o jakość (2,11 vs 0,87). Wartość ICUR była mniejsza niż dwukrotność produktu krajowego brutto na mieszkańca na każdy uzyskany QALY. Analizy wrażliwości wykazały, że względna intensywność dawki tepotynibu oraz parametry związane z kolejnymi liniami leczenia mają istotny wpływ na opłacalność.

W analizie przeprowadzonej przez Karttunen i wsp. stwierdzono, że tepotynib zapewnia istotną kliniczną korzyść w populacji pacjentów cierpiących na ciężką postać nowotworu oraz stanowi potencjalnie opłacalną opcję terapeutyczną, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Finlandii (Karttunen 2024).

6 Wnioski

Zastosowanie tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]. Pozytywna decyzja refundacyjna dla tepotynibu (Tepmetko®) zapewni dostęp do terapii dla dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *METex14* i progresją po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania tepotinibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny:

- MEDLINE (PubMed): do 27.01.2026;
- EMBASE: do 27.01.2026.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji ochrony technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (Tab. 48, Tab. 49). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy (Ryc. 25).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z progresją po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny, leczenie w drugiej i kolejnych liniach, zgodnie z proponowanymi zapisami Programu Lekowego.
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Tepmetko® (tepotynib) w monoterapii, stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oraz z proponowanymi zapisami w Programie Lekowym.
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych oceniających efektywność kosztową zastosowania tepotinibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 50.

Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny dotyczący efektywności kosztowej tepotinibu w porównaniu z docetakselem (Karttunen 2024). Wyniki analizy opisano w rozdziale Dyskusja (rozdział 5.2).

Tab. 48 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 27.01.2026.

1.	carcinoma, non small cell lung [MeSH Terms]	81 848
2.	carcinoma, non small cell lung [Text Word]	82 063
3.	carcinoma, non-small-cell lung [tw]	82 063
4.	lung carcinoma, non small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, non-small-cell [tw]	10
6.	non-small cell lung cancer [tw]	94 506
7.	non-small cell lung carcinoma [tw]	9 493
8.	non-small-cell lung cancer [tw]	94 506
9.	non-small-cell lung carcinoma [tw]	9 493
10.	non small cell lung cancer [tw]	94 506
11.	non small cell lung carcinomas [tw]	1 162
12.	nonsmall cell lung cancer [tw]	3 448
13.	nonsmall cell lung carcinoma [tw]	498
14.	NSCLC [tw]	75 773
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	121 258
16.	tepotinib [Supplementary Concept]	83
17.	tepotinib [tw]	230
18.	tepmetko [tw]	6
19.	EMD-1214063 [tw]	7
20.	EMD 1214063 [tw]	7
21.	EMD1214063 [tw]	15
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	245
23.	#15 AND #22	158
24.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 175
25.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	317 819
26.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 854
27.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	18 835
28.	"models, economic"[MeSH Terms]	17 143
29.	"Markov Chains"[MeSH Terms]	17 743
30.	"Monte Carlo Method"[MeSH Terms]	35 155

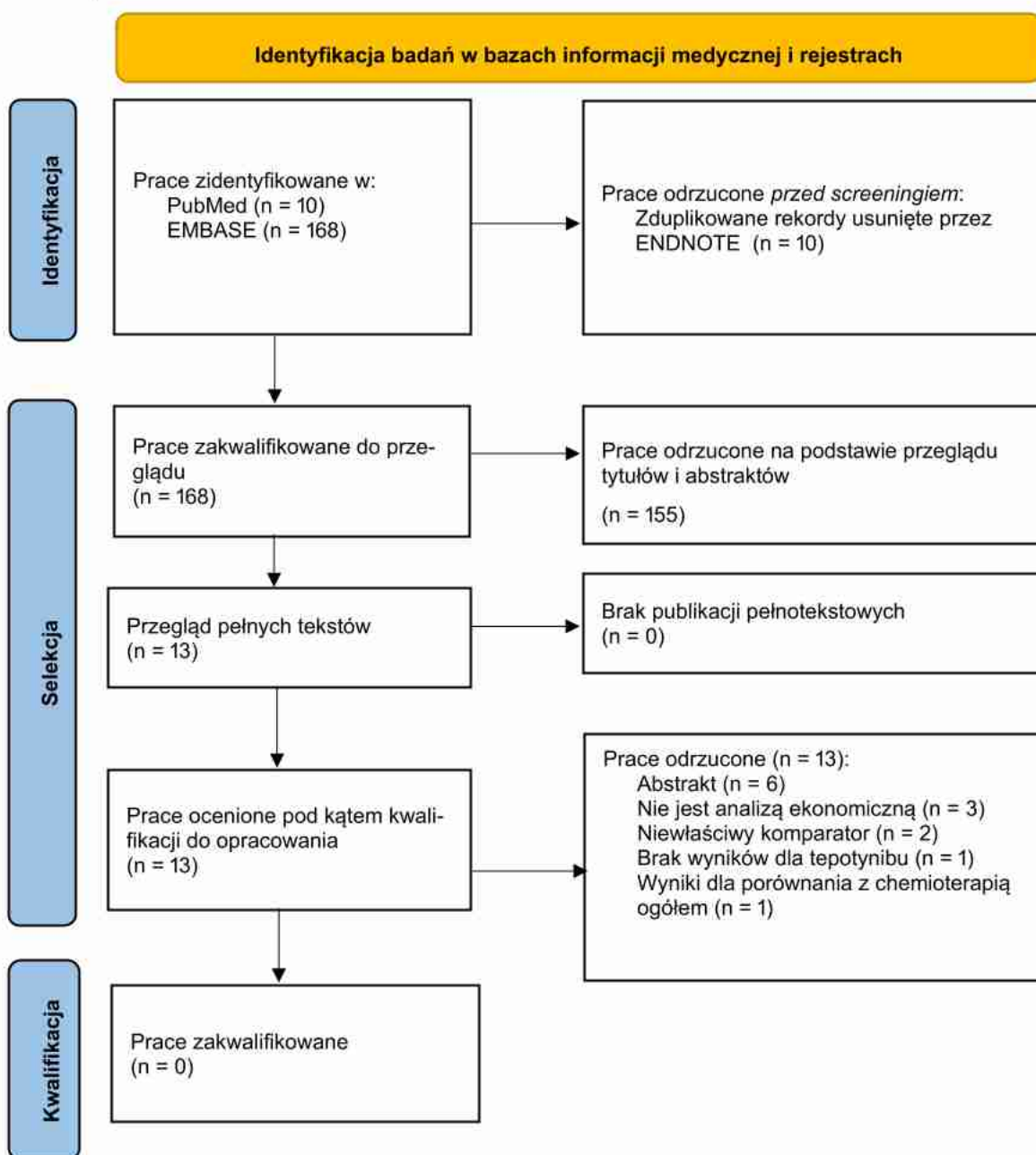
31.	"Decision Trees"[MeSH Terms]	13 844
32.	"economic"[Text Word]	898 952
33.	"cost"[Text Word]	1 069 153
34.	"costing"[Text Word]	7 993
35.	"costly"[Text Word]	55 601
36.	"costed"[Text Word]	588
37.	"price"[Text Word]	58 214
38.	"pricing"[Text Word]	9 328
39.	"pharmacoeconomic"[Text Word]	5 489
40.	"quality of life"[Text Word]	540 137
41.	"qol"[Text Word]	66 568
42.	"hrqol"[Text Word]	29 795
43.	"quality adjusted life year"[Text Word]	28 979
44.	"qaly"[Text Word]	17 810
45.	"cba"[Text Word]	28 746
46.	"cea"[Text Word]	30 664
47.	"cua"[Text Word]	1 869
48.	"utilit"[Text Word]	340 037
49.	"markov"[Text Word]	42 815
50.	"monte carlo"[Text Word]	78 583
51.	"decision tree"[Text Word]	18 359
52.	"decision model"[Text Word]	2 586
53.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	2 631 133
54.	#23 AND #53	10

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 27.01.2026.

1.	'carcinoma, non small cell lung'/exp	269 390
2.	'carcinoma, non small cell lung':ab,ti,kw	1 987
3.	'carcinoma, non-small-cell lung':ab,ti,kw	1 995
4.	'lung carcinoma, non small cell':ab,ti,kw	17
5.	'lung carcinoma, non-small-cell':ab,ti,kw	17
6.	'non-small cell lung cancer':ab,ti,kw	156 821
7.	'non-small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 758
8.	'non-small-cell lung cancer':ab,ti,kw	156 794
9.	'non-small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	9 745
10.	'non small cell lung cancer':ab,ti,kw	156 765
11.	'non small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	1 627
12.	'nonsmall cell lung cancer':ab,ti,kw	7 110
13.	'nonsmall cell lung carcinoma':ab,ti,kw	710
14.	'NSCLC':ab,ti,kw	142 551

15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	289 444
16.	'tepotinib'/exp	1 046
17.	'tepotinib':ab,ti,kw	573
18.	'Tepmetko':ab,ti,kw	4
19.	'EMD-1214063 ':ab,ti,kw	24
20.	'EMD 1214063 ':ab,ti,kw	24
21.	'EMD1214063 ':ab,ti,kw	28
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1 108
23.	#15 AND #22	765
24.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	956 341
25.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	870 458
26.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	371
27.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	40 529
28.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	30 918
29.	'economic*':ab,ti AND [embase]/lim	406 849
30.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	985 888
31.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	65 979
32.	'pharmacoeconomic*':ab,ti AND [embase]/lim	9 630
33.	'expenditure*':ab,ti AND [embase]/lim	83 092
34.	'value':ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	7 520
35.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	613 451
36.	'hrqol*':ab,ti AND [embase]/lim	41 773
37.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	42 761
38.	'qaly*':ab,ti AND [embase]/lim	29 817
39.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 755
40.	'cea':ab,ti AND [embase]/lim	41 587
41.	'cua':ab,ti AND [embase]/lim	1 784
42.	'utilit*':ab,ti AND [embase]/lim	394 389
43.	'markov*':ab,ti AND [embase]/lim	34 552
44.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	48 502
45.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	267 484
46.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	111 543
47.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	10 141
48.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	3 219 724
49.	#23 AND #48	168

Ryc. 25 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 50 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Arriola E, Batteson R, Hook E, Wheat H, Vioix H, Morros M, et al. EE146 Cost-effectiveness of Tepotinib for Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Metex14 Skipping Alterations in Spain. Value in Health. 2023;26(6):S86.	Abstrakt. Wyniki dla porównania z chemioterapią ogółem
Batteson R, Vioix H, Wheat H, Battershill W. EE372 Modeling the Cost-Effectiveness in a Sub-Population: Tepotinib Versus Chemotherapy (C+IO) in Untreated Patients with Non-Small Cell	Abstrakt. Niewłaściwy komparator

Referencja	Powód odrzucenia
Lung Cancer (NSCLC) Harboring MET Exon 14 (METEX14) Skipping. Value in Health. 2023;26(12):S122.	
Byun JY, Park SK, Ng BP, Liu YS, Kim CR, Park C. A systematic review of economic evaluations of tyrosine kinase inhibitors for non-small cell lung cancer (NSCLC). Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2022;23(11):1247-57.	Brak wyników dla tepotinibu
CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Tepotinib (Tepmetko): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adult patients with locally advanced unresectable metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring mesenchymal-epithelial transition (MET) tyrosine kinase receptor exon 14 skipping alterations. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Wyniki dla porównania z chemioterapią ogółem
Cheng SY, Ambegaonkar AJ. EE297 Pricing Strategies and Trends of FDA Approved NSCLC Therapies From 2018 to 2023. 2024. p. S112.	Abstrakt. Nie jest to analiza ekonomiczna
Karttunen E, Jääskeläinen S, Vioix H, Batteson R, Wheat H. Cost-Effectiveness of Tepotinib Versus Docetaxel Monotherapy for Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring METex14 Skipping in Finland. 2024. p. S62.	Abstrakt
Lam M, Olivier T, Haslam A, Tuia J, Prasad V. Cost of Drug Waste from Dose Modification and Discontinuation of Oral Anticancer Drugs. JAMA Oncology. 2023;9(9):1238-44.	Nie jest to analiza ekonomiczna
Roskoski R. Cost in the United States of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors used in the treatment of neoplastic and non-neoplastic diseases. Pharmacological Research. 2024;199.	Nie jest to analiza ekonomiczna
Stargardter M, Yang M, Tosh J, Ambavane A, Mittal M, Vioix H, et al. Financial impact of tepotinib for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer bearing METex14 skipping in the United States. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	Abstrakt. Wyniki dla komparatorów ogółem
Stewart DJ, Bradford JP, Sehdev S, Ramsay T, Navani V, Rawson NSB, et al. New Anticancer Drugs: Reliably Assessing “Value” While Addressing High Prices. Current Oncology. 2024;31(5):2453-80.	Nie jest to analiza ekonomiczna
Tian W, Niu L, Shi Y, Li S, Zhou R. First-line treatments for advanced non-squamous non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy: a systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2024;16.	Niewłaściwy komparator
Yang M, Sachdev R, Stargardter M, Tosh J, Vioix H. EE160 Tepotinib for the Treatment of Adult Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring METEX14 Skipping Alterations: A US Cost-Effectiveness Analysis. Value in Health. 2022;25(7):S365.	Abstrakt. Niewłaściwy komparator
Yang M, Vioix H, Sachdev R, Stargardter M, Tosh J, Pfeiffer BM, et al. Cost-Effectiveness of Tepotinib Versus Capmatinib for the Treatment of Adult Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mesenchymal-Epithelial Transition Exon 14 Skipping. Value in Health. 2023;26(4):487-97.	Niewłaściwy komparator

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 27.01.2026.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 51). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 26).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z progresją po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny, leczenie w drugiej i kolejnych liniach, zgodnie z proponowanymi zapisami Programu Lekowego.
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

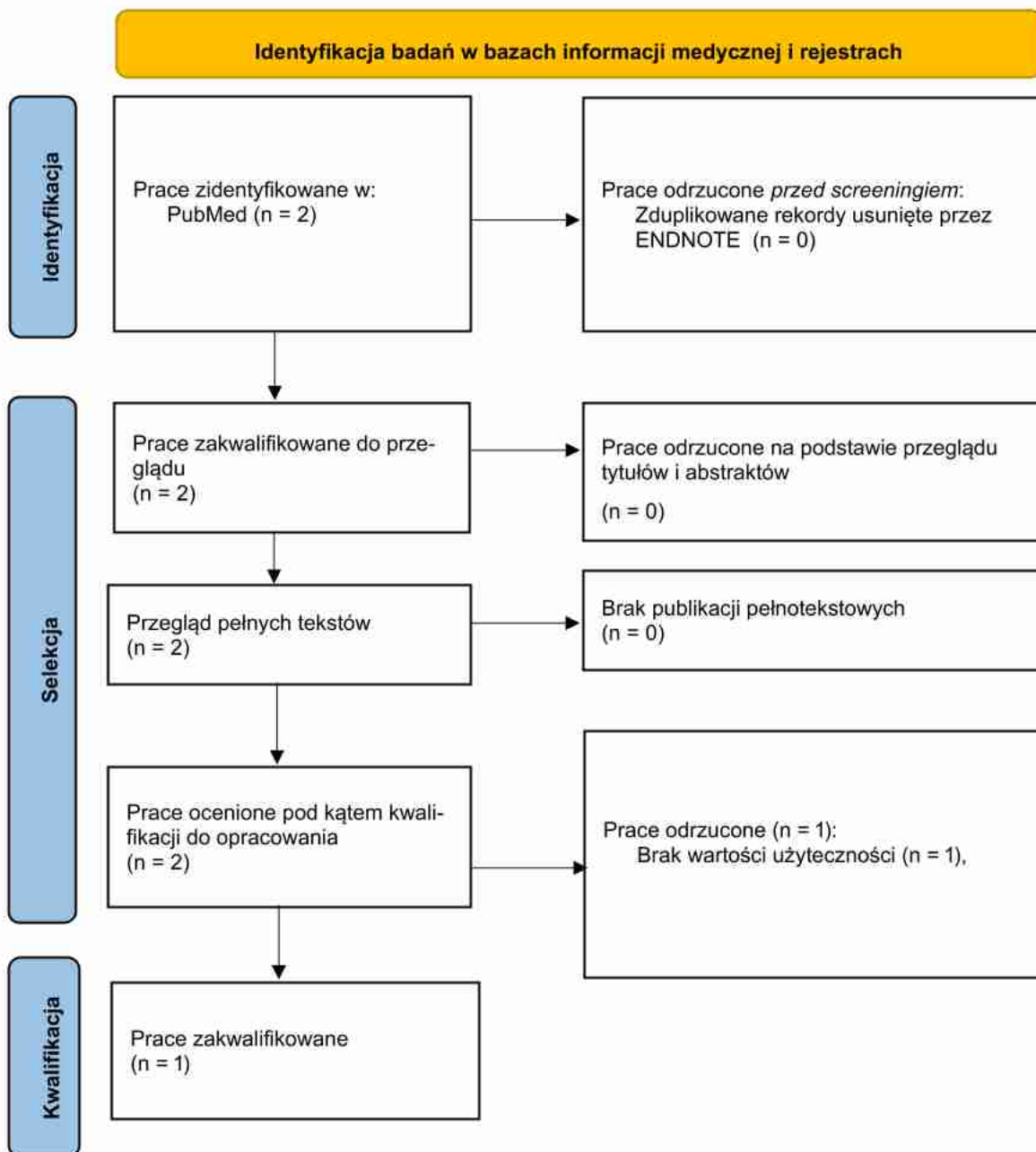
W wyniku przeglądu odnaleziono jedną publikację spełniającą podane kryteria włączenia (Yang 2023). Odnalezione wartości użyteczności opisano w rozdziale 2.9.1. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 52. Listę publikacji zakwalifikowanych w Tab. 53.

Tab. 51 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 27.01.2026.

1.	carcinoma, non small cell lung [MeSH Terms]	81 848
2.	carcinoma, non small cell lung [Text Word]	82 063
3.	carcinoma, non-small-cell lung [tw]	82 063
4.	lung carcinoma, non small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, non-small-cell [tw]	10
6.	non-small cell lung cancer [tw]	94 506

7.	non-small cell lung carcinoma [tw]	9 493
8.	non-small-cell lung cancer [tw]	94 506
9.	non-small-cell lung carcinoma [tw]	9 493
10.	non small cell lung cancer [tw]	94 506
11.	non small cell lung carcinomas [tw]	1 162
12.	nonsmall cell lung cancer [tw]	3 448
13.	nonsmall cell lung carcinoma [tw]	498
14.	NSCLC [tw]	75 773
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	121 258
16.	METex14 [tw]	218
17.	#15 AND #16	197
18.	EQ 5D [tw]	16 564
19.	EQ5D [tw]	11 221
20.	EuroQoL [tw]	10 454
21.	EQ-5D-3L [tw]	2 262
22.	EQ-5D-5L [tw]	4 693
23.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	21 810
24.	#17 AND #23	2

Ryc. 26 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 52 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Wolf J, Garon EB, Groen HJM, et al. Patient-reported outcomes in capmatinib-treated patients with METex14-mutated advanced NSCLC: Results from the GEOMETRY mono-1 study. <i>Eur J Cancer</i> . 2023;183:98-108.	Brak wartości użyteczności

Tab. 53 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Kod badania	Referencja
Yang 2023	Yang M, Vioix H, Hook ES, et al. Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping. <i>Value Health</i> . 2023;26(8):1155-1163.

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2024 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2024). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 54.

Tab. 54 Tablice trwania życia (GUS 2024).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00393	0,00298	51	0,00612	0,00224
1	0,00027	0,00024	52	0,00673	0,00247
2	0,00020	0,00018	53	0,00739	0,00272
3	0,00016	0,00014	54	0,00814	0,00301
4	0,00013	0,00011	55	0,00893	0,00332
5	0,00011	0,00008	56	0,00978	0,00369
6	0,00010	0,00007	57	0,01070	0,00410
7	0,00010	0,00006	58	0,01167	0,00455
8	0,00010	0,00006	59	0,01273	0,00506
9	0,00010	0,00007	60	0,01389	0,00563
10	0,00011	0,00007	61	0,01518	0,00628
11	0,00012	0,00008	62	0,01663	0,00699
12	0,00014	0,00010	63	0,01824	0,00777
13	0,00016	0,00012	64	0,01999	0,00861
14	0,00020	0,00014	65	0,02184	0,00950
15	0,00024	0,00016	66	0,02374	0,01046
16	0,00031	0,00019	67	0,02570	0,01146
17	0,00039	0,00022	68	0,02765	0,01257
18	0,00048	0,00024	69	0,02966	0,01377
19	0,00057	0,00025	70	0,03178	0,01514
20	0,00065	0,00026	71	0,03402	0,01669
21	0,00072	0,00026	72	0,03645	0,01843
22	0,00077	0,00025	73	0,03910	0,02039
23	0,00081	0,00025	74	0,04201	0,02261
24	0,00085	0,00025	75	0,04520	0,02508
25	0,00089	0,00025	76	0,04872	0,02785
26	0,00094	0,00026	77	0,05263	0,03093

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
27	0,00100	0,00027	78	0,05700	0,03440
28	0,00106	0,00029	79	0,06187	0,03829
29	0,00114	0,00032	80	0,06738	0,04275
30	0,00123	0,00035	81	0,07366	0,04789
31	0,00133	0,00038	82	0,08089	0,05392
32	0,00144	0,00042	83	0,08918	0,06100
33	0,00155	0,00046	84	0,09860	0,06927
34	0,00166	0,00051	85	0,10905	0,07873
35	0,00178	0,00056	86	0,12037	0,08936
36	0,00190	0,00061	87	0,13229	0,10100
37	0,00203	0,00066	88	0,14460	0,11346
38	0,00216	0,00072	89	0,15723	0,12668
39	0,00231	0,00077	90	0,17018	0,14068
40	0,00247	0,00084	91	0,18354	0,15545
41	0,00265	0,00091	92	0,19736	0,17105
42	0,00285	0,00099	93	0,21171	0,18751
43	0,00307	0,00107	94	0,22652	0,20475
44	0,00331	0,00118	95	0,24174	0,22266
45	0,00359	0,00129	96	0,25729	0,24111
46	0,00390	0,00142	97	0,27311	0,25997
47	0,00425	0,00155	98	0,28911	0,27907
48	0,00465	0,00170	99	0,30519	0,29826
49	0,00508	0,00187	100	0,32127	0,31737
50	0,00557	0,00204	-		

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 55 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. 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.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2025, Raport refundacyjny) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2025 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2

Wymaganie	Rozdział / Tabela
przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 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;	Nie dotyczy
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;	Rozdział 3
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 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 instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
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;	Nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
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.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyczenia oszacowań;	Rozdział 2.12
uzasadnienie zakresów zmienności;	
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 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.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1 Charakterystyka modelu ekonomicznego (model ekonomiczny).	13
Ryc. 2 Modele parametryczne dopasowane do danych OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.	16
Ryc. 3 Wykresy diagnostyczne OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	17
Ryc. 4 Modele parametryczne dopasowane do danych OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	19
Ryc. 5 Modele parametryczne dopasowane do danych OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	20
Ryc. 6 Wykresy diagnostyczne OS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	22
Ryc. 7 Modele parametryczne dopasowane do danych OS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	23
Ryc. 8 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.	25
Ryc. 9 Wykresy diagnostyczne PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	26
Ryc. 10 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	28
Ryc. 11 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	29
Ryc. 12 Wykresy diagnostyczne PFS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	31
Ryc. 13 Modele parametryczne dopasowane do danych PFS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	32
Ryc. 14 Modele parametryczne dopasowane do danych ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.	34
Ryc. 15 Dane ToT chemioterapii - bez zastosowania ograniczenia do PFS.	35
Ryc. 16 Dane ToT chemioterapii - z zastosowaniem ograniczenia do PFS.	36
Ryc. 17 Modele parametryczne dopasowane do danych ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	37
Ryc. 18 Wartości użyteczności w populacji pacjentów z NDRP METex14, którzy byli wcześniej leczeni (Yang 2023).	53
Ryc. 19 Walidacja zewnętrzna dla OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	61
Ryc. 20 Walidacja zewnętrzna dla PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	62
Ryc. 21 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.	78

Ryc. 22 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.	78
Ryc. 23 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	79
Ryc. 24 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.....	79
Ryc. 25 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	89
Ryc. 26 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	93

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2 Charakterystyka populacji w modelu ekonomicznym.	12
Tab. 3 Statystyki dopasowania dla OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.	15
Tab. 4 Statystyki dopasowania dla OS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.....	18
Tab. 5 Statystyki dopasowania dla OS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	20
Tab. 6 Statystyki dopasowania dla OS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	23
Tab. 7 Statystyki dopasowania dla PFS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.	24
Tab. 8 Statystyki dopasowania dla PFS docetakselu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.....	27
Tab. 9 Statystyki dopasowania dla PFS tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	29
Tab. 10 Statystyki dopasowania dla PFS nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej.	32
Tab. 11 Statystyki dopasowania dla ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z docetakselem.	33
Tab. 12 Mediana lub średni czas trwania leczenia.	35
Tab. 13 Statystyki dopasowania dla ToT tepotynibu - wcześniej leczeni pacjenci z populacji tkankowej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	37
Tab. 14 Mediana lub średni czas trwania leczenia.	38
Tab. 15 Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.....	39
Tab. 16 Koszt tepotynibu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	41
Tab. 17 Oszacowanie liczby rozliczonych mg nintedanibu refundowanego w ramach programów lekowych w II kwartale 2025 r. (Uchwała Rady NFZ).	42
Tab. 18 Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji nintedanibu (Raport refundacyjny).	43
Tab. 19 Koszt hospitalizacji związanej z podaniem docetakselu w monoterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 7/2026/DGL ujedn.	43
Tab. 20 Koszt hospitalizacji związanej z podaniem docetakselu stosowanego w skojarzeniu z nintedanibem zgodnie z Zarządzeniem nr 107/2025/DGL ujedn.	43
Tab. 21 Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6 dla leku Tepmetko® oraz leku Vargatef® w skojarzeniu z docetakselem (Zarządzenie nr 107/2025/DGL ujedn.).....	44
Tab. 22. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie nr 7/2026/DGL ujedn.).	45
Tab. 23 Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ ujedn.).....	45

Tab. 24. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ ujedn.).	46
Tab. 25. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2024).	46
Tab. 26. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2024 (Hospicjum 2024).	49
Tab. 27. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ).	49
Tab. 28 Wyniki regresji liniowych modeli mieszanych - crosswalk UK - populacja tkankowa.	51
Tab. 29 Średnie wartości użyteczności w modelu - populacja tkankowa.	51
Tab. 30 Badania jakości życia związanej ze zdrowiem na podstawie przeglądu literatury.	52
Tab. 31 Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.	54
Tab. 32 Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	56
Tab. 33 Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	58
Tab. 34 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.	65
Tab. 35 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.	65
Tab. 36 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	66
Tab. 37 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	66
Tab. 38 Wyniki analizy progowej dla porównania z docetakselem: scenariusz podstawowy.	67
Tab. 39 Wyniki analizy progowej dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem: scenariusz podstawowy.	67
Tab. 40 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant z RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.	69
Tab. 41 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant bez RSS, porównanie z docetakselem w monoterapii.	70
Tab. 42 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant z RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	71
Tab. 43 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant bez RSS, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.	72
Tab. 44 Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z docetakselem w monoterapii - tepotynib tabl. powł. 225 mg, 60 sztuk.	74
Tab. 45 Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem - tepotynib tabl. powł. 225 mg, 60 sztuk.	75
Tab. 46 Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej, porównanie z docetakselem w monoterapii.	77

Tab. 47 Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej, porównanie z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.....	77
Tab. 48 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 27.01.2026.	86
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 27.01.2026.	87
Tab. 50 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	89
Tab. 51 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 27.01.2026.	91
Tab. 52 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	93
Tab. 53 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.	94
Tab. 54 Tablice trwania życia (GUS 2024).	94
Tab. 55 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	95

Bibliografia

- AK 2026** [redacted]. Tepotinib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14. Analiza kliniczna. Warszawa 2026.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- AOTMiT 2024** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 28 marca 2024 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/19785/> [dostęp: 26.01.2026].
- AOTMiT 2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/> [dostęp: 27.01.2026].
- APD 2026** [redacted]. Tepotinib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2026.
- Ara & Brazier 2010** Ara R and Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010; 13: 509-518. 2010/03/17.
- Arias Ron 2021** Arias Ron D, Areses Manrique MC, Mosquera Martínez J, et al. Efficacy and safety of Nivolumab in older patients with pretreated lung cancer: A subgroup analysis of the Galician lung cancer group. *J Geriatr Oncol* 2021; 12: 410-415. 2020/12/29.
- Awad 2019** Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer* 2019; 133: 96-102. 2019/06/16.
- Batteson 2024** Batteson R, Hook E, Wheat H, et al. Modelling the Effectiveness of Tepotinib in Comparison to Standard-of-Care Treatments in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboursing METex14 Skipping in the UK. *Target Oncol.* 2024 Mar;19(2):191-201.
- BIA 2026** [redacted]. Tepotinib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2026.
- CADTH 2020** CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Common Drug Review: Pharmacoeconomic Review Report: Sodium Zirconium Cyclosilicate. 2020.
- CheckMate 017**
CheckMate 057 Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39: 723-733. 2021/01/16.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. 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. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 997-1003. 2013/06/22.

ChPL Docetaxel Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.01.2026].
ChPL Tepmetko®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.01.2026].
ChPL Vargatef®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 26.01.2026].
Cramer-van der Welle 2021	Cramer-van der Welle CM, Verschueren MV, Tonn M, et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. <i>Sci Rep</i> 2021; 11: 6306. 2021/03/20.
Currie 2006	Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006; 22: 1523-1534. 2006/07/28.
DGL 2025	Aktualności Centrali. Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8873.html [dostęp: 26.01.2026].
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A and Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2008; 62: 374-380. 2008/05/10.
Gajra 2018	Gajra A, Zemla TJ, Jatoi A, et al. Time-to-Treatment-Failure and Related Outcomes Among 1000+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Comparisons Between Older Versus Younger Patients (Alliance A151711). <i>J Thorac Oncol</i> 2018; 13: 996-1003. 2018/04/03.
Garon 2014	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2014; 384: 665-673. 20140602.
GEOMETRY	Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2020; 383: 944-957.
Guisier 2020	Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. <i>J Thorac Oncol</i> 2020; 15: 628-636. 2020/01/17.
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2024 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html [dostęp: 09.12.2025].
Hagiwara 2018	Hagiwara Y, Shiroya T, Shimozuma K, et al. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. <i>Pharmacoeconomics</i> 2018; 36: 215-223. 2017/10/19.
Handorf 2012	Handorf EA, McElligott S, Vachani A, et al. Cost effectiveness of personalized therapy for first-line treatment of stage IV and recurrent incurable adenocarcinoma of the lung. <i>J Oncol Pract</i> 2012; 8: 267-274. 2013/01/02.
Herbst 2021	Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEY-NOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> 2021; 16: 1718-1732. 2021/05/29.

Hospicjum 2024	Sprawozdanie merytoryczne Stowarzyszenia Hospicjum im. Św. Wawrzyńca za rok obrotowy 2024. https://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2025/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-za-20241.pdf [dostęp: 26.01.2026].
Hunter 2015	Hunter R. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein tests for respiratory tract infection in primary care in England. <i>Adv Ther</i> 2015; 32: 69-85. 2015/01/27.
Informator o umowach NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. https://aplika-cje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 26.01.2026].
Karttunen 2024	Karttunen E, Jääskeläinen S, Vioix H, Batteson R, Wheat H. Cost-Effectiveness of Tepotinib Versus Docetaxel Monotherapy for Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring METex14 Skipping in Finland. 2024. p. S62.
KEYNOTE-010	Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> 2021; 16: 1718-1732. 2021/05/29.
KEYNOTE-024	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. <i>J Clin Oncol</i> 2021; 39: 2339-2349. 2021/04/20.
KEYNOTE-042	Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet (London, England)</i> 2019; 393: 1819-1830.
KEYNOTE-189	Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2020; 38: 1505-1517. 2020/03/10.
Lu 2021	Lu S, Fang J, Li X, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study. <i>Lancet Respir Med</i> 2021; 9: 1154-1164. 2021/06/25.
Marti 2013	Martí SG, Colantonio L, Bardach A, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. <i>Cost Eff Resour Alloc</i> 2013; 11: 21. 2013/09/06.
McMurray 2018	McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. <i>Heart</i> 2018; 104: 1006.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2008; 6: 84. 2008/10/23.
Nafees 2016	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2008; 6: 84. 2008/10/23.
NFZ 2024	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka świadczenia. Świadczenia JGP. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 26.01.2026].
NICE DSU 2013	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolations with patient-level data. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf [dostęp: 27.01.2026].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-

	18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 26.01.2026].
Palmer 2016	Smith-Palmer J, Bae JP, Boye KS, et al. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> 2016; 8: 559-571. 2016/10/28.
Paracha 2018	Paracha N, Abdulla A and MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2018; 16: 179. 2018/09/14.
PROFILE 1014	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2014; 371: 2167-2177. 2014/12/04.
Raport refundacyjny	Aktualności centrali. Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-czerwiec 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8820.html [dostęp: 26.01.2026].
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp: 27.01.2026].
Sabari 2018	Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. <i>Ann Oncol</i> 2018; 29: 2085-2091. 2018/08/31.
TA347	NICE. TA347: Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta347 [dostęp: 27.01.2026].
TA428	NICE. TA428: Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. https://www.nice.org.uk/guidance/ta428 [dostęp: 27.01.2026].
TA484	NICE. TA484: Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta484 [dostęp: 27.01.2026].
TA520	NICE. TA520: Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. https://www.nice.org.uk/guidance/ta520 [dostęp: 27.01.2026].
TA531	NICE. TA531: Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta531 [dostęp: 27.01.2026].
TA584	NICE. TA584: Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta584 [dostęp: 27.01.2026].
TA600	NICE. TA600: Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta600 [dostęp: 27.01.2026].
TA628	NICE. TA628: Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta628 [dostęp: 27.01.2026].

TA655	NICE. TA655: Nivolumab for advanced squamous non-small-cell lung cancer after chemotherapy. https://www.nice.org.uk/guidance/ta655 [dostęp: 27.01.2026].
TA683	NICE. TA683: Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta683 [dostęp: 27.01.2026].
Tabberer 2006	Tabberer M, Stamuli E, Walker M, et al. PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY. <i>Value in Health</i> 2006; 9: A298.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Rady NFZ Nr 5/2025/V w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52025v,6724.html [dostęp: 26.01.2026].
van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health</i> 2012; 15: 708-715. 2012/08/08.
VISION	Merck. Data On File. Clinical Study Report: A Phase II single-arm trial to investigate tepotinib in advanced (locally advanced or metastatic) non-small cell lung cancer with MET exon 14 (METex14) skipping alterations or MET amplification (VISION). 2020. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial. <i>JAMA Oncology</i> . Published online June 4, 2023. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. <i>N Engl J Med</i> . 2020 Sep 3;383(10):931-943. Smit EF, Garassino MC, Felip E, et al. Tepotinib outcomes according to prior therapies in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> 2022, 33: S1002-S1003. Viteri S, Felip E, Griesinger F, et al. 1380P Treatment (Tx) sequencing with tepotinib in previously treated patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION trial. <i>Annals of Oncology</i> 2023, 34: S791-S792. Reinmuth N, Mazieres J, Popat S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) with tepotinib in patients with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain, liver, adrenal, or bone metastases in the phase II VISION trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2024, 42(16).
Yang 2023	Yang M, Vioix H, Hook ES, et al. Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping. <i>Value Health</i> . 2023;26(8):1155-1163.
Zarządzenie nr 103/2025 DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43724/ [dostęp: 26.01.2026].
Zarządzenie nr 107/2025/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (tekst ujednolicony). https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43736/ [dostęp: 26.01.2026].
Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ	Zarządzenie nr 54/2025/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. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadenie-54_2024_DSOZ [dostęp: 25.11.2025].
Zarządzenie nr 7/2026/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w

zakresie chemioterapii (tekst ujednolicony).
<https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43749/> [dostęp: 26.01.2026].