

ANALIZA EKONOMICZNA



SOTORASIB (LUMYKRAS®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI KRAS p.G12C

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 14.07.2022

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| STRESZCZENIE | 8 |
| 1. WPROWADZENIE | 11 |
| 1.1. Cel..... | 11 |
| 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy..... | 12 |
| 2. METODYKA | 14 |
| 2.1. Technika analityczna..... | 14 |
| 2.2. Struktura modelu..... | 15 |
| 2.3. Populacja docelowa..... | 17 |
| 2.4. Porównywane interwencje..... | 17 |
| 2.5. Perspektywa analizy..... | 18 |
| 2.6. Horyzont czasowy analizy..... | 18 |
| 2.7. Efekty zdrowotne..... | 19 |
| 2.8. Koszty..... | 20 |
| 2.9. Instrument dzielenia ryzyka..... | 20 |
| 2.10. Dyskontowanie..... | 20 |
| 2.11. Korekta połowy cyklu..... | 21 |
| 2.12. Próg opłacalności..... | 21 |
| 2.13. Analiza wrażliwości..... | 21 |
| 3. DANE ŹRÓDŁOWE | 24 |
| 3.1. Charakterystyka populacji..... | 24 |
| 3.2. Efektywność interwencji..... | 25 |
| 3.3. Czas trwania leczenia..... | 41 |
| 3.4. Użyteczności stanów zdrowia..... | 44 |
| 3.5. Zdarzenia niepożądane..... | 47 |
| 3.6. Zużycie zasobów i koszty..... | 48 |
| 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU | 62 |
| 4.1. Założenia..... | 62 |
| 4.2. Zasada działania..... | 63 |
| 5. WYNIKI | 64 |
| 5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych..... | 64 |
| 5.2. Wyniki analizy podstawowej..... | 64 |
| 5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości..... | 67 |

| | |
|---|------------|
| 6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI | 77 |
| 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości..... | 77 |
| 6.2. Wyniki..... | 78 |
| 7. WALIDACJA | 91 |
| 7.1. Walidacja wewnętrzna..... | 91 |
| 7.2. Walidacja konwergencji..... | 91 |
| 7.3. Walidacja zewnętrzna..... | 91 |
| 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI..... | 92 |
| 9. OGRANICZENIA | 94 |
| 10. DYSKUSJA | 95 |
| 11. BIBLIOGRAFIA | 97 |
| 12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW..... | 100 |
| 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI | 103 |
| ANEKS A. | 106 |
| A.1. Wyniki analizy – współczynniki CUR/CER i odpowiednie ceny progowe..... | 106 |
| A.2. Strategie wyszukiwania | 110 |
| A.3. Parametry modelu | 114 |

Indeks skrótów

| | |
|---------------|--|
| ALK | Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>) |
| AE | Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>) |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| CADTH | Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) |
| CEAC | Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>) |
| CEAR | Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>) |
| CER | Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>) |
| CUR | Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DOC | Docetaksel |
| ECOG | Skala do oceny sprawności ogólnej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EGFR | Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>) |
| EQ-5D | Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>) |
| GEM | Gemcytabina |
| G-CSF | Czynnik wzrostu kolonii granulocytów (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>) |

| | |
|-------------------|--|
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HR | Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>) |
| ICER | Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>) |
| JGP | Jednorodna grupa pacjentów |
| KRAS | Gen z rodziny RAS; homolog wirusowego onkogenu mięska szczura Kirsten (<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>) |
| LY | Lata życia (<i>Life years</i>) |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NDRP | Niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NGS | Sekwencjonowanie nowej generacji (<i>Next generation sequencing</i>) |
| NICE | Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| NIN | Nintedanib |
| ORR | Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>) |
| PD-L1 | Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>) |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression free survival</i>) |
| PL | Program lekowy |

| | |
|-------------|---|
| PMX | Pemetreksed |
| QALY | Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>) |
| RDI | Względna intensywność dawki (<i>Relative dose intensity</i>) |
| ■ | ■ |
| ROS1 | Protoonkogenna kinaza tyrozynowa (<i>Protooncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>) |
| SOT | Sotorasib |
| TTD | Czas do przerwania leczenia (<i>Time to treatment discontinuation</i>) |
| WIN | Winorelbina |

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sotorasibu (Lumykras®, SOT) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii SOT oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową analizy stanowią dorośli z NDRP z obecnością mutacji p.G12C w genie po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Sotorasib porównano z docetakselem (DOC) oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (NIN + DOC).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo kosztów-efektywności). [REDACTED]

[REDACTED] W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, progu opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. cena progowa).

Dane dotyczące efektywności SOT oraz DOC określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki [REDACTED]

[REDACTED] Efektywność NIN + DOC określono w oparciu o względny efekt leczenia NIN + DOC vs DOC (współczynnik hazardu, HR, ang. *hazard ratio*). W zakresie efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, bezpieczeństwo określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3+. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji (w tym kolejnej linii leczenia) oraz koszty związane z opieką terminalną. Koszty jednostkowe SOT określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, danych DGL oraz danych z przetargów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) i kosztów-efektywności (CER), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER), ceny progowe SOT. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted content]

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

• **Wnioski końcowe**

[Redacted content]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sotorasibu (Lumykras®, SOT) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS, po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Sotorasib (SOT) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

- Docetaksel (DOC) w monoterapii;
- Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem (schemat NIN + DOC) – tylko w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym w II linii leczenia.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [2], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy klinicznej wykazano, że SOT jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C. W ramach jednoramiennego badania klinicznego fazy I/II CodeBreak100 [3] mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych SOT wyniosła 12,5 mies., a mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 6,8 mies. biorąc pod uwagę pacjentów leczonych w ramach II fazy badania oraz 6,3 miesiąca uwzględniając analizę zbiorczą dla pacjentów z I i II fazy badania. Uzyskano wysokie odsetki pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) – w przypadku analizy uwzględniającej pacjentów z I i II fazy badania było to 41% pacjentów. Wyniki porównania pośredniego [REDACTED]

[REDACTED] wykazały znamiennej statystycznie przewagę SOT nad DOC odnośnie do przeżycia całkowitego [REDACTED]

[REDACTED] Przewagę w skuteczności SOT nad DOC wykazano także w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego poprzez zestawienie wyników badania CodeBreak100 z wynikami 6 randomizowanych badań dla DOC, w których uwzględniano pacjentów z mutacją KRAS. Wyniki zestawienia tabelarycznego wskazały na znacznie dłuższe mediany przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji uzyskiwane przez pacjentów stosujących SOT w porównaniu z ramieniem DOC (odpowiednio: 12,5 mies. vs maksymalnie 10,5 mies. oraz 6,8 mies./6,3 mies. vs maksymalnie 4,2 mies.). Podobne, wyraźne różnice były obserwowane odnośnie do ORR (ang. *overall response rate*) (37%/41% vs maksymalnie 14%). Zestawienie wyników badania CodeBreak100 i LUME-Lung-1 [4] w podgrupie pacjentów leczonych w II linii leczenia, a więc populacji objętej refundacją NIN + DOC, wykazało przewagę SOT nad NIN + DOC odnośnie do mediany przeżycia całkowitego i mediany przeżycia wolnego od progresji (odpowiednio: 17,7 vs 12,6 mies. vs 7,8 vs 4,2 mies.). W przypadku terapii SOT stosowanej w podgrupie pacjentów w II linii odsetek pacjentów uzyskujących ORR był 8-krotnie wyższy niż w przypadku pacjentów leczonych w tej samej linii z zastosowaniem NIN + DOC (40% vs 5%).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Kryteria warunkujące zasadność zastosowania analizy minimalizacji kosztów określone w wytycznych AOTMiT (stwierdzenie w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie) nie są

spełnione w niniejszej analizie. Również rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [22], wskazuje, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

W świetle wyników opracowanej analizy klinicznej, wskazujących, że SOT jest terapią znacznie przewyższającą korzyściami dotychczas stosowane metody w praktyce klinicznej, analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*) i analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych bezpośrednio porównujących SOT z komparatorem i tym samym zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [6]. W związku z tym w analizie wyznaczono współczynniki CUR i CER oraz ceny progowe, przy których współczynniki te dla SOT vs DOC / NIN + DOC są jednakowe. Jednocześnie biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej (terapia SOT znacznie przewyższa korzyściami dotychczas stosowane w praktyce klinicznej metody leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C), wyznaczone w analizie wartości cen progowych wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy należy rozpatrywać jedynie jako spełnienie wymagań formalnych i nie mogą być interpretowane jako klinicznie uzasadnione poziomy ceny progowych.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

$$ICUR_{L\text{ vs }K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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

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

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

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

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

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

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych bezpośrednio porównujących SOT z komparatorami. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [7] w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Wyniki analizy opracowane w oparciu o wartości współczynników CUR zostały przedstawione w aneksie A.1.

2.2. Struktura modelu

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny, który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulacje ceny progowej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

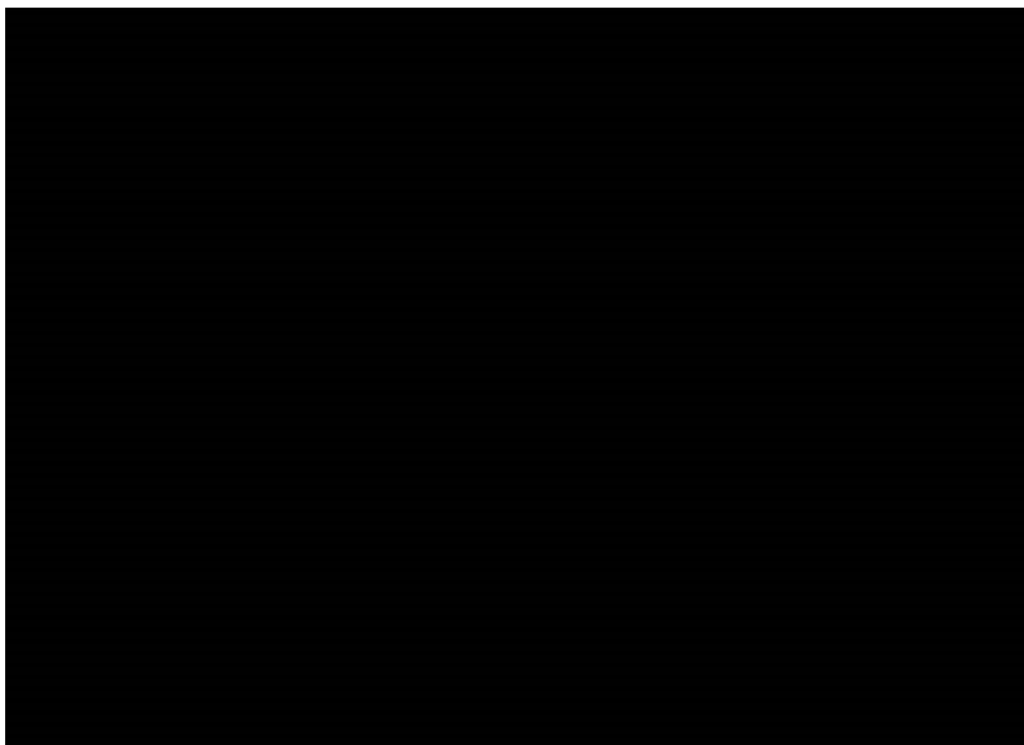
Zastosowany model ekonomiczny umożliwia modelowanie przebiegu choroby oraz kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

Zastosowana struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu chorób nowotworowych, jest zgodna z przebiegiem analizowanej jednostki chorobowej i umożliwia odzwierciedlenie stosowanej praktyki klinicznej.

[Redacted text block]

Rysunek 1.
Struktura 3-stanowego modelu *partitioned survival*



Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji determinowany jest krzywymi parametrycznymi określonymi dla czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*).

Model został zaimplementowany w programie Microsoft Excel (Office 365). Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.6) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.3).

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS, po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie terapii SOT z DOC oraz NIN + DOC. W analizie przyjęto dawkowanie SOT zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (i jednocześnie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego [8] i dawkowaniem uwzględnionym w badaniu CodeBreak100) – 960 mg (osiem tabletek 120 mg) raz na dobę. Zgodnie z zapisami proponowanego programu

lekowego założono, że leczenie SOT należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Dawkowanie DOC i NIN ustalono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [9, 10] – zalecany schemat dawkowania DOC w monoterapii oraz w skojarzeniu z NIN to 75 mg/m² powierzchni ciała podawane w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie, dla NIN – 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2 do 21 standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia DOC. W przypadku DOC i NIN + DOC założono, że leczenie kontynuowane jest do chwili wystąpienia progresji.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy NFZ i pacjentów.

Współpłacenie pacjentów za leki występuje jedynie w przypadku deksametazonu stosowanego jako premedykacja w ramach leczenia DOC – lek ten finansowany jest w części A wykazu leków refundowanych. Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za wspomniany lek, finalne wyniki z obu perspektyw są niemal identyczne. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, traktując obie perspektywy jako tożsame.

2.6. Horyzont czasowy analizy

[REDACTED]

Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [5].

Brak jest przesłanek, które uzasadniałyby uwzględnienie w analizie krótszego niż dożywotni horyzont czasowy. Co więcej, w przypadku analizowanej jednostki chorobowej, im krótszy jest uwzględniony horyzont czasowy analizy, tym większemu zniekształceniu ulegają oszacowane koszty i efekty leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji i, w konsekwencji, tym mniej wiarygodne są wnioski płynące z analizy. Niemniej jednak, w celu spełnienia formalnych wymogów opracowania analiz HTA zawartych w wytycznych AOTMiT [5] w ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ analizowanego parametru na wyniki analizy i uwzględniono 10-letni horyzont czasowy (scenariusz H).

2.7. Efekty zdrowotne

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące efekty kliniczne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*).

Odpowiednie dane zaczerpnięto z uwzględnionych w analizie klinicznej [2] badań CodeBreaK100 (SOT) [3], SELECT-1 (DOC) [11] i LUME-Lung-1 (NIN + DOC) [4]. Uwzględniono porównanie pośrednie SOT vs DOC

Z kolei w przypadku NIN + DOC uwzględniono współczynniki hazardu (HR, ang. *hazard rate*) względem DOC wyznaczone na podstawie wyników badania LUME-Lung-1. Dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały dodatkowo skorygowane z uwzględnieniem przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). W celu określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględniono wyniki badania CodeBreaK100 włączonego do analizy klinicznej oraz przeanalizowano dane literaturowe (zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach opublikowanej przez AOTMiT analizy ekonomicznej Keytruda 2019 [12]). Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdz. 3.3 oraz w aneksie (rozdz. A.2.2)

Źródła danych, które wykorzystano w analizie oraz wartości przyjęte w analizie podstawowej, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

| Kategoria | Parametr | Źródło danych |
|--------------------------------|--|---|
| Efektywność interwencji | Krzywe OS i PFS dla SOT i DOC | Badania CodeBreaK100 i SELECT-1 |
| | HR dla NIN +DOC vs DOC (dla OS i PFS) | Badanie LUME-Lung-1 |
| Użyteczności | Stany zdrowia | Badania CodeBreaK100 |
| | Spadki ze względu na działania niepożądane | Zidentyfikowane przez autorów modelu dane literaturowe i analizy publikowane przez NICE |
| | Spadek ze względu na dożylną formę podania | Lewis 2010 [13] |
| Zdarzenia niepożądane | Częstość występowania | Badania CodeBreaK100 i SELECT-1 |

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych (średni wiek wynosi 62,9 lat) i skutkujący tym znikomy wpływ choroby na produktywność pacjentów.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień, a zatem jest względnie krótka. Niemniej jednak w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu celem uzyskania bardziej precyzyjnych wyników.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł. [15]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki

pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY, różnica w LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY/LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (kwadrat) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań, lub, w przypadku braku odpowiednich danych, przyjęto wartość, dla której granice 95% przedziału ufności dla rozkładu normalnego są równe wartości średniej $\pm 20\%$):

- dla średniej masy ciała, powierzchni ciała, średniego czasu trwania AE oraz spadków użyteczności przyjęto rozkład normalny, rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetka kobiet, odsetka pacjentów, u których występują zdarzenia niepożądane, intensywności dawki oraz użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów ryzyka względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów opieki terminalnej przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych pacjentów,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- zużycia zasobów i kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie danych z badania CodeBreaK100. Nie zidentyfikowano polskich danych umożliwiających określenie charakterystyki populacji pacjentów z NDRP i mutacją KRAS p.G12C. Wykorzystanie danych z badania CodeBreaK100 pozwala zachować spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie wynikami klinicznymi (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa SOT) oraz charakterystyką pacjentów, dla których wyniki te zostały uzyskane. W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów,
- odsetek kobiet,
- masa ciała,
- powierzchnia ciała.

Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Charakterystyki początkowe

| Parametr | Wartość | Źródło danych |
|-------------------------|---------------------|---------------|
| Wiek | 62,9 lat | CodeBreaK100 |
| Odsetek kobiet | 50,0% | |
| Masa ciała ^a | 71,08 kg | |
| Powierzchnia ciała | 1,81 m ² | |

a) parametr przedstawiony w celach poglądowych - bez wpływu na wyniki analizy

Wiek i odsetek kobiet są parametrami determinującymi śmiertelność w populacji ogólnej, która w analizie wykorzystana jest jako dolne ograniczenie śmiertelności (uwzględniane w sytuacji, gdyby parametryczne krzywe OS wskazywały na niższą śmiertelność niż w populacji ogólnej).

Powierzchnia ciała determinuje dawkowanie (i tym samym koszty) standardowej chemioterapii.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmiany wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 3.
Charakterystyka pacjentów – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

| Scenariusz analizy | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w AW ^a |
|--------------------|--|---------------------------|
| Ch-1 | Wiek (62,9 lat) | 61,28 lat |
| Ch-2 | | 64,52 lat |
| Ch-3 | Odsetek kobiet (50,0%) | 41,3% |
| Ch-4 | | 58,7% |
| Ch-5 | Masa ciała (71,08 kg) | 68,05 kg |
| Ch-6 | | 74,11 kg |
| Ch-7 | Powierzchnia ciała (1,81 m ²) | 1,77 m ² |
| Ch-8 | | 1,85 m ² |

a) granice 95% przedziału ufności przy założeniu rozkładu normalnego (i błędzie standardowego jak w badaniu CodeBreaK100)

3.2. Efektywność interwencji

Badanie CodeBreaK100 jest badaniem jednoramiennym oceniającym wyłącznie SOT. W związku z tym na potrzeby porównania SOT z rozważanymi komparatorami (DOC, NIN + DOC) konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich. W ramach analizy uwzględniono:

- porównanie SOT vs DOC [REDACTED] w oparciu o dane z badań odpowiednio CodeBreaK100 i SELECT 1 – szczegóły w rozdziale 3.2.1,
- względny efekt leczenia NIN + DOC vs DOC (współczynnik hazardu, HR, ang. *hazard ratio*) wyznaczony na podstawie danych z badania LUME-Lung-1, odniesiony do uwzględnionych w analizie danych dla DOC (wyznaczonych jak opisano w poprzednim punkcie) – szczegóły w rozdziale 3.2.2.

3.2.1. SOT vs DOC

Skuteczność SOT i DOC porównano pośrednio, [REDACTED], w ramach której wyniki uzyskane w badaniu CodeBreaK100 zostały dopasowane do populacji uwzględnionej w badaniu SELECT-1, celem uzyskania wyników dla możliwie homogenicznych grup pacjentów. Oba badania to próby wieloośrodkowe o podobnych kryteriach włączenia. Odpowiednie dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4), a szczegółowa analiza heterogeniczności znajduje się w analizie klinicznej [2].

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu CodeBreaK100 oraz w badaniu SELECT-1

| Kryteria | Badanie | |
|-----------------------------|--|--|
| | CodeBreaK100 (SOT) | SELECT-1 (DOC) |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, • Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP, • Stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO, • Mutacja KRAS p.G12C. | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, • Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP, • Stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO, • Mutacja KRAS. |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • Aktywne przerzuty do mózgu, • Terapia przeciwnowotworowa obejmująca chemioterapię, terapię przeciwciałami, terapię ukierunkowaną molekularnie, terapię retinoidami w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badania. | <ul style="list-style-type: none"> • Mieszana histologia (drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy rak płuca), • >1 linia leczenia przeciwnowotworowego z powodu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, • Progresa choroby podczas leczenia podtrzymującego z zastosowaniem leku niebędącego lekiem pierwszego rzutu, • Wcześniejsze leczenie inhibitorem MEK lub schematem zawierającym docetaxel. |

KRAS – gen z rodziny RAS (ang. *Kirsten rat sarcoma oncogene homolog*)
 WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
 MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenami (ang. *mitogen activated protein kinase*)

Badanie CodeBreaK100 to jednoramienne badanie II fazy, z kolei badanie SELECT-1 było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy.

Charakterystyki początkowe pacjentów biorących udział we wspomnianych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniu CodeBreaK100 oraz w badaniu SELECT-1

| Parametr | Badanie | |
|---|--------------------|------------------|
| | CodeBreaK100 (SOT) | SELECT-1 (DOC) |
| N | 126 | 256 |
| Średni wiek | 62,9 lat | 60,9 lat |
| Płeć (%kobiet) | 50% | 43% |
| Przerzuty do mózgu | 21% | bd |
| Stan sprawności wg klasyfikacji ECOG (%1 vs 0) | 70% | 59% |
| Rasa (%białej) | 82% ^a | 95% |
| Mutacja KRAS p.G12C | 100% | 42% ^b |
| Anty-PD-(L)1 we wcześniejszych liniach | 91% | 0% |
| Liczba wcześniejszych linii (1/2/3 wcześniejsze linie) | 43% / 35% / 22% | 100% / 0% / 0% |
| Stadium zaawansowania (%IIIB/IV) | 3% / 97% | 4% / 96% |
| Histologia (%niepłaskonabłonkowego) | 99% | 95% |
| Status palacza (%palących kiedykolwiek) | 93% ^c | 92% |

bd – brak raportowanych danych

- a) spośród pozostałych 15% to Azjaci,
- b) pozostali pacjenci mieli mutacje KRAS inne niż p.G12C,
- c) spośród pozostałych 2 punkty procentowe to brakujące dane.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.1.1. OS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 1.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla SOT i DOC



Wykres 2.
Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe OS dla SOT i DOC – analiza podstawowa



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

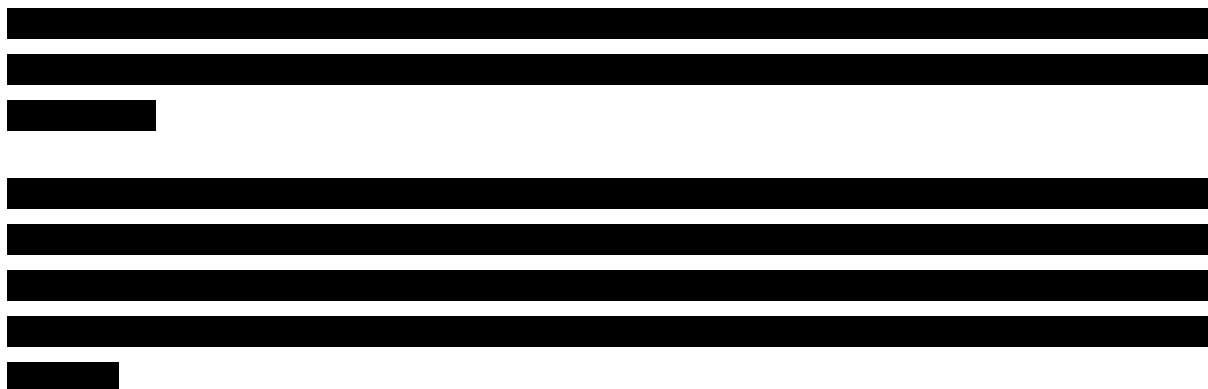
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 3.
Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla SOT i DOC





Wykres 4.
Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe PFS dla SOT vs DOC – analiza podstawowa



Uwzględnione w analizie dane dla SOT są zgodne z wynikami badania CodeBreaK100 dla 2-letniego okresu obserwacji opublikowanymi w kwietniu 2022 [16] – mediana PFS na poziomie 6,3 miesięcy w badaniu vs [REDACTED] miesięcy dla krzywej PFS wykorzystanej w analizie podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których dla PFS przyjęto [REDACTED] [REDACTED] – scenariusz E-3 oraz [REDACTED] – scenariusz E-4. [REDACTED]

Dodatkowo, jak wspomniano wcześniej, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz E-2) uwzględniono alternatywne wyniki dla porównania SOT vs DOC (w zakresie OS i PFS), uzyskane w oparciu o dane z badania CodeBreaK100 (dla SOT) [REDACTED]

Tabela 8.
HR dla PFS i OS w całym okresie analizy– SOT vs DOC

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

3.2.2. NIN + DOC

Skuteczność terapii NIN + DOC określono w oparciu o wyniki badania LUME-Lung-1, w którym porównano NIN + DOC vs DOC u pacjentów z zaawansowanym NDRP. W analizie wykorzystano dane dla podgrupy pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka (N=322), gdyż kohorta ta jest najbardziej zbliżona do grup pacjentów z badań CodeBreaK100 i SELECT-1 (u odpowiednio 95% i 91% pacjentów z tych badań typ histologiczny nowotworu to rak gruczolowy). Dodatkowo ograniczenie do podgrupy pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka jest zgodne z zakresem refundacji NIN w programie lekowym B.6. W poniższej tabeli porównano charakterystyki początkowe pacjentów w badaniach CodeBreaK100 oraz LUME-Lung-1.

Tabela 9.
Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniu CodeBreaK100 oraz w badaniu LUME-Lung-1

| Parametr | Badanie | |
|---|---------------------|---|
| | CodeBreaK100 (SOT) | LUME-Lung-1 (NIN + DOC) |
| N | 126 | 322 |
| Wiek (mediana/średnia) | 63,5 lat / 62,9 lat | 58,5 lat / bd |
| Płeć (%kobiet) | 50% | 37% |
| Przerzuty do mózgu | 21% | 8% |
| Stan sprawności 1 wg klasyfikacji ECOG | 70% | 70% |
| Rasa (%białej) | 75% | bd |
| Mutacja KRAS-G12C | 100% | bd |
| Anty-PD-(L)1 we wcześniejszych liniach | 91% | 0% |
| Liczba wcześniejszych linii (1/2/3 wcześniejsze linie) | 43%/35%/22% | Głównie 1 wcześniejsza linia ^a |
| Stadium zaawansowania (%IIIB) | 3% | 10% ^b |
| Histologia (%niepłaskonabłonkowego) | 99% | 100% |
| Status palacza (%palących kiedykolwiek) | 93% | 64% |

bd – brak raportowanych danych

a) do badania włączono chorych, u których wcześniej stosowano terapię opartą na związkach platyny i dopuszczono adiuwant/neoadiuwant jako linię leczenia

b) parametr określony dla wszystkich pacjentów, nie tylko dla podgrupy z gruczolakorakiem

U pacjentów w badaniu LUME-Lung-1 nie oceniano statusu mutacji KRAS, ponadto pacjenci ci otrzymali mniejszą liczbę wcześniejszych linii leczenia niż pacjenci w badaniu CodeBreak100. Dodatkowo odsetek pacjentów z przerzutami do mózgu oraz odsetek palaczy w badaniu LUME-Lung-1 był niższy niż wśród pacjentów z badania CodeBreak100. Ze względu na wskazane rozbieżności w charakterystyce pacjentów w obu badaniach autorzy modelu centralnego odstąpili od porównywania efektywności terapii SOT vs NIN + DOC [REDACTED]

W celu określenia efektywności terapii NIN + DOC uwzględniono względny efekt leczenia NIN + DOC vs DOC. [REDACTED]

3.2.2.1. OS

Wykres 5.
Krzywe OS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC



niebieski – DOC, czerwony – NIN + DOC

Wykres 6.

Wykres reszt Schoenfelda dla OS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC



Wykres 7

Wykres funkcji hazardu dla OS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC

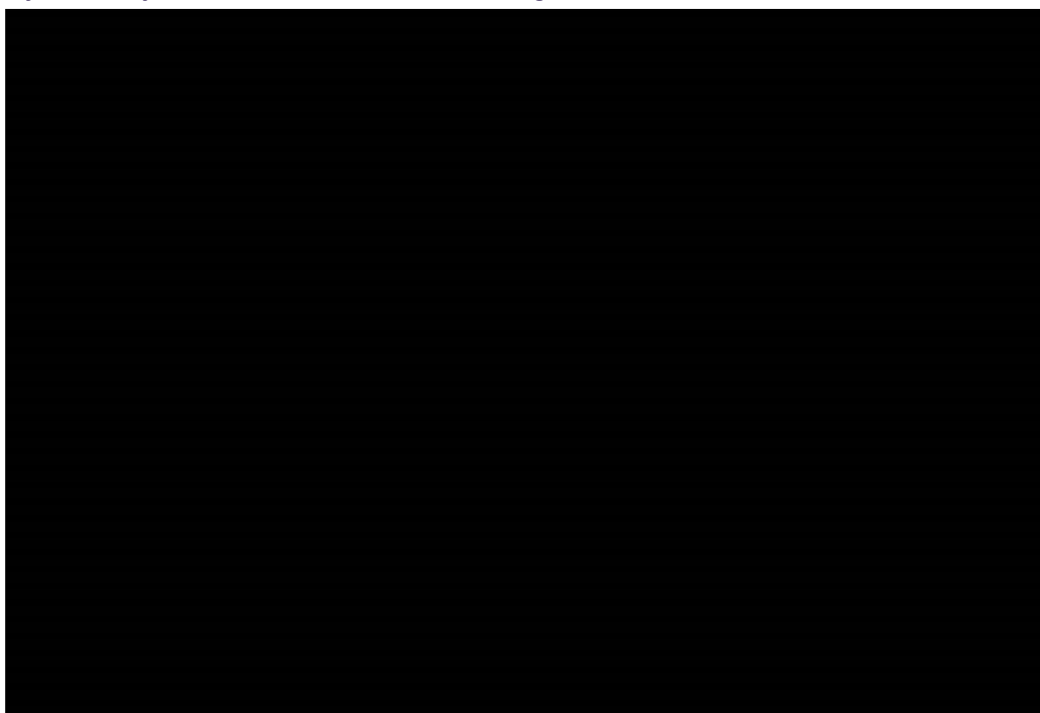
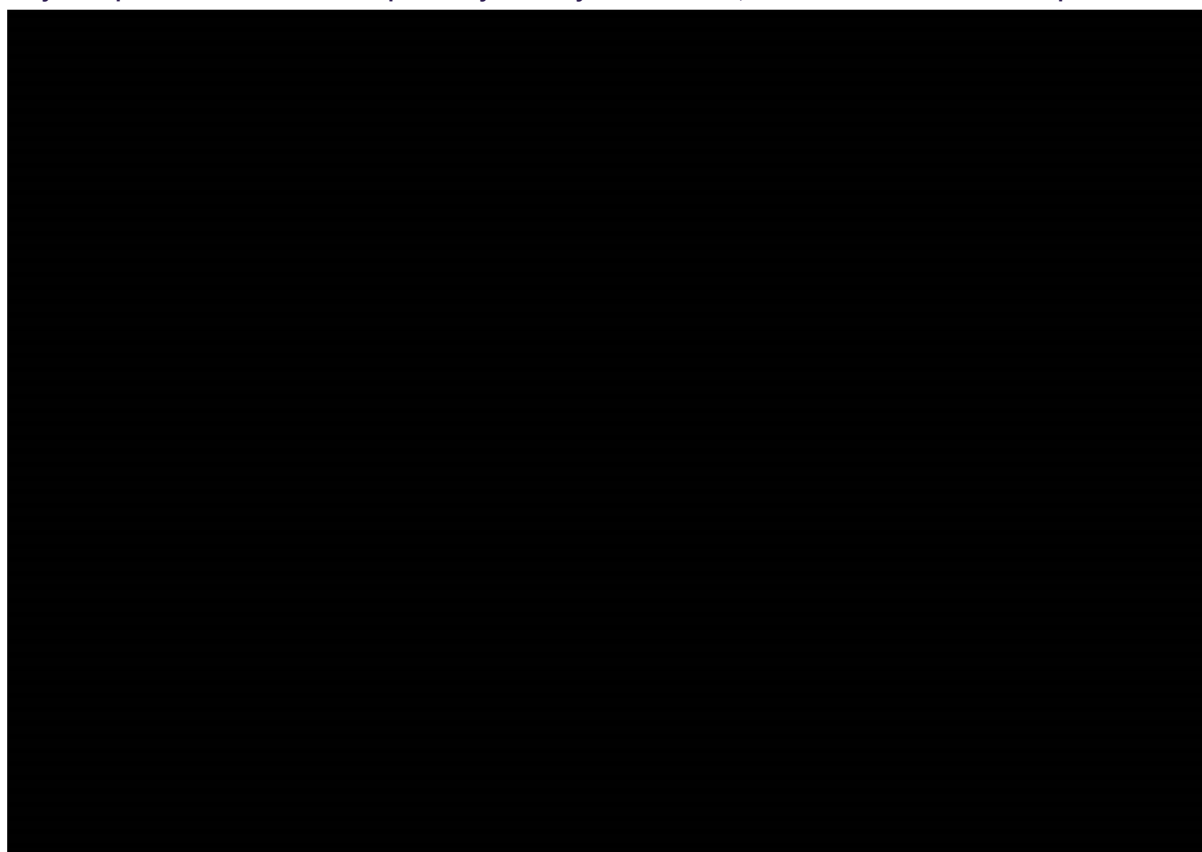


Tabela 10.
Współczynniki HR dla OS – NIN + DOC vs DOC w różnych punktach czasowych

Wyznaczone współczynniki HR w odpowiednich przedziałach czasowych odniesiono do danych OS dla DOC uzyskanych przez ekstrapolację danych z badania SELECT-1 (szczegóły w rozdziale 3.2.1.1), otrzymując wykres OS dla NIN + DOC.

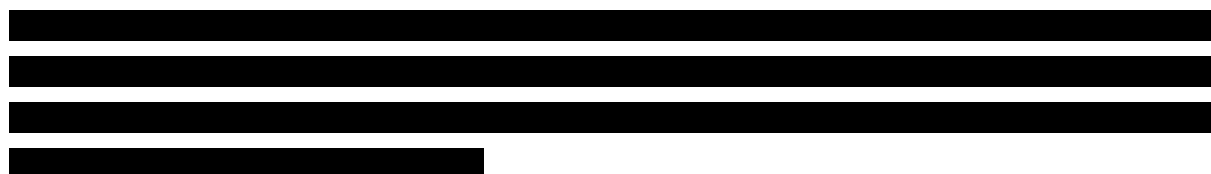
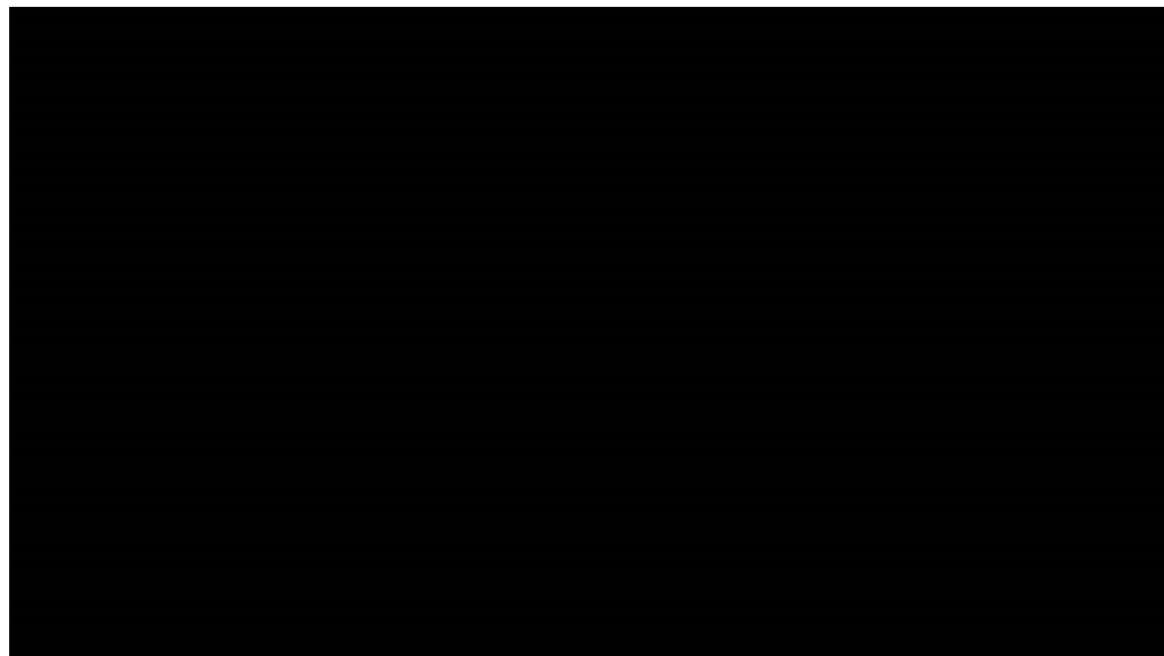
Wykres 8.
Krzywa Kaplana-Meiera dla SOT oraz parametryczne krzywe OS dla SOT, NIN + DOC oraz DOC– analiza podstawowa



3.2.2.2. PFS



Wykres 9.
Krzywe PFS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC



Wykres 10.

Wykres reszt Schoenfelda dla PFS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC



Wykres 11.

Wykres funkcji hazardu dla PFS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC

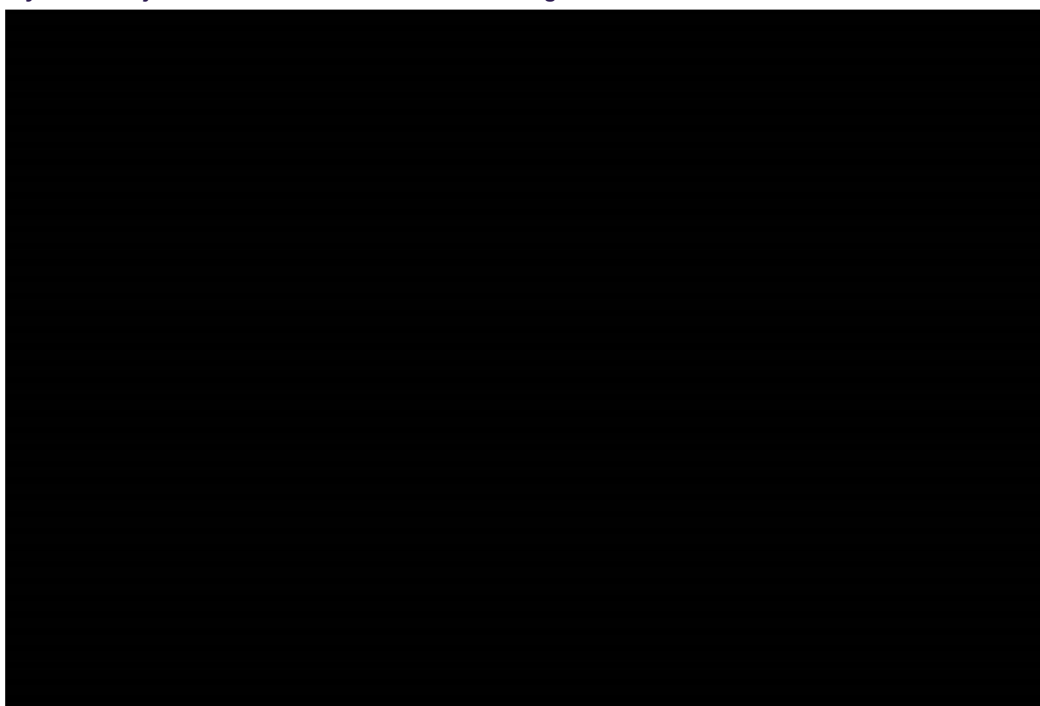
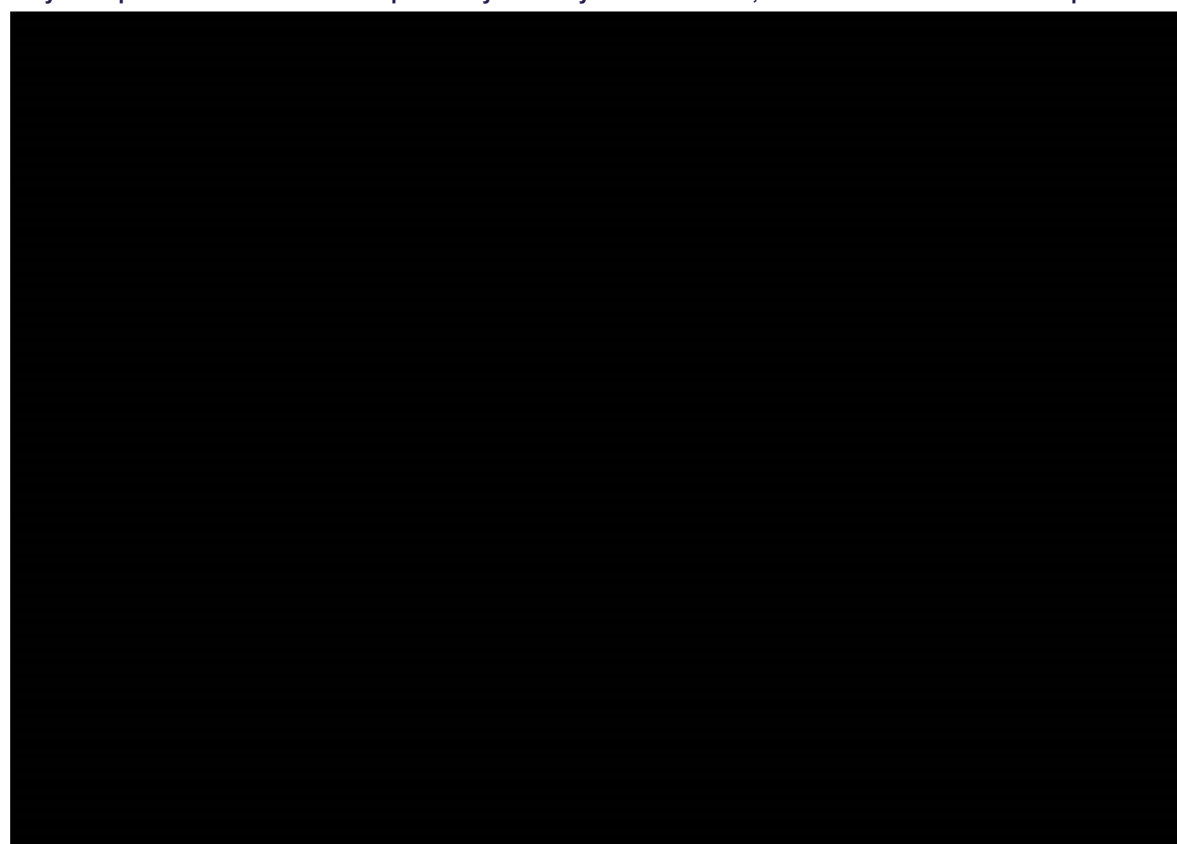


Tabela 11.
Współczynniki HR dla PFS – NIN + DOC vs DOC w różnych punktach czasowych

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

[Redacted text block]

Wykres 12.
Krzywa Kaplana-Meiera dla SOT oraz parametryczne krzywe PFS dla SOT, NIN + DOC oraz DOC– analiza podstawowa



[Redacted text block]

3.2.3. Podsumowanie

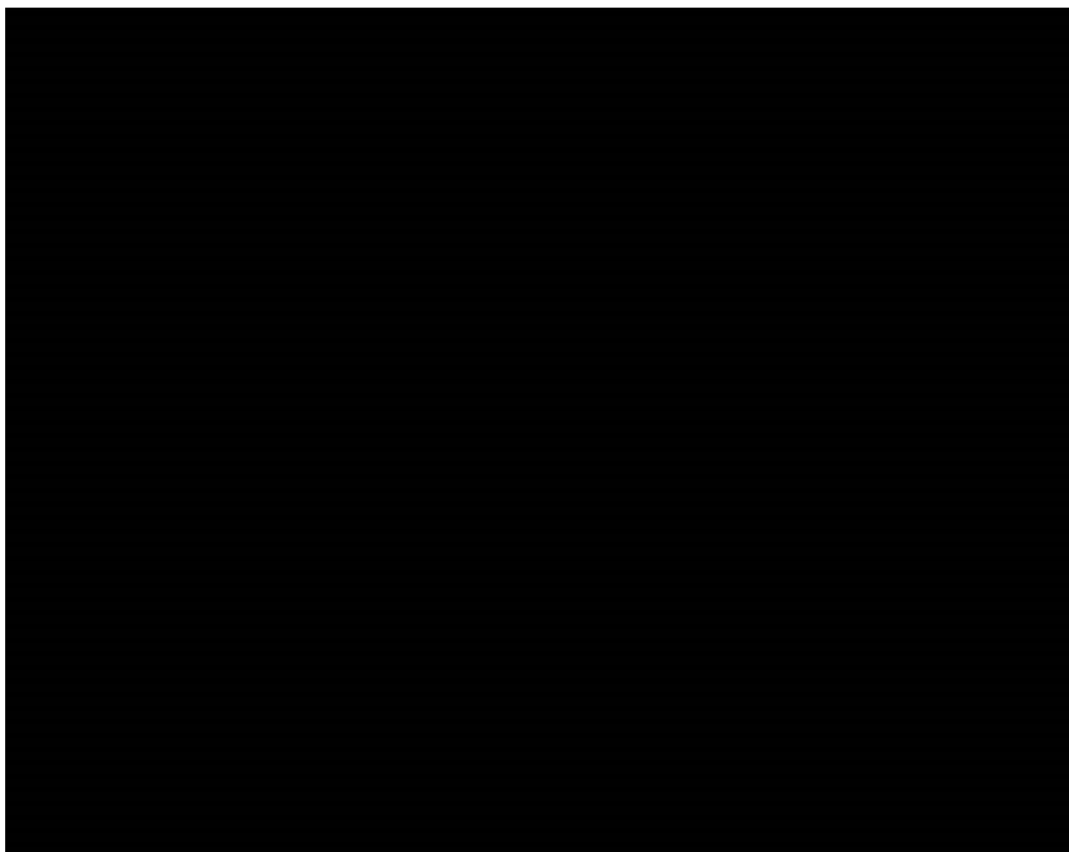
W poniższych tabelach zestawiono podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii przyjętych w analizie podstawowej oraz poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości.

**Tabela 12.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii**

| ■ | | | |
|---|--|--|--|
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |
| ■ | | | |

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe OS i PFS uwzględnione dla porównywanych interwencji w analizie podstawowej.

Wykres 13.
Krzywe przeżycia dla SOT, DOC oraz NIN + DOC – analiza podstawowa



3.3. Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami wyznaczono w oparciu o:

- dane w zakresie czasu do przerywania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*), z uwzględnieniem relacji TTD i PFS w badaniu CodeBreaK100 dla SOT,
- krzywą PFS ustaloną na podstawie wyników badania SELECT 1 dla DOC,
- krzywą PFS ustaloną na podstawie wyników badania LUME-Lung-1 dla NIN + DOC.

3.3.1.1. SOT

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego leczenie SOT należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. W celu odwzorowania w analizie kryteriów PL do oszacowania czasu trwania terapii SOT wykorzystano dane z badania CodeBreaK100 dotyczące TTD.



[Redacted text block]

Tabela 13.
Współczynnik HR dla porównania TTD vs PFS dla SOT

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

3.3.1.2. DOC

Z powodu braku danych dotyczących czasu trwania leczenia dla DOC w badaniu SELECT-1 założono, że czas leczenia jest tożsamy z krzywą PFS wyznaczoną na podstawie badania SELECT-1 (szczegóły w rozdziale 3.2.1.2). Tym samym założono, że leczenie kontynuowane jest do wystąpienia progresji.

3.3.1.3. NIN + DOC

Podobnie jak w przypadku DOC, z powodu braku danych dotyczących czasu trwania leczenia dla NIN + DOC w badaniu LUME-Lung-1 założono, że czas leczenia jest tożsamy z krzywą PFS dla NIN + DOC wyznaczoną na potrzeby analizy (szczegóły w rozdziale 3.2.1.2). Tym samym założono, że leczenie kontynuowane jest do wystąpienia progresji.

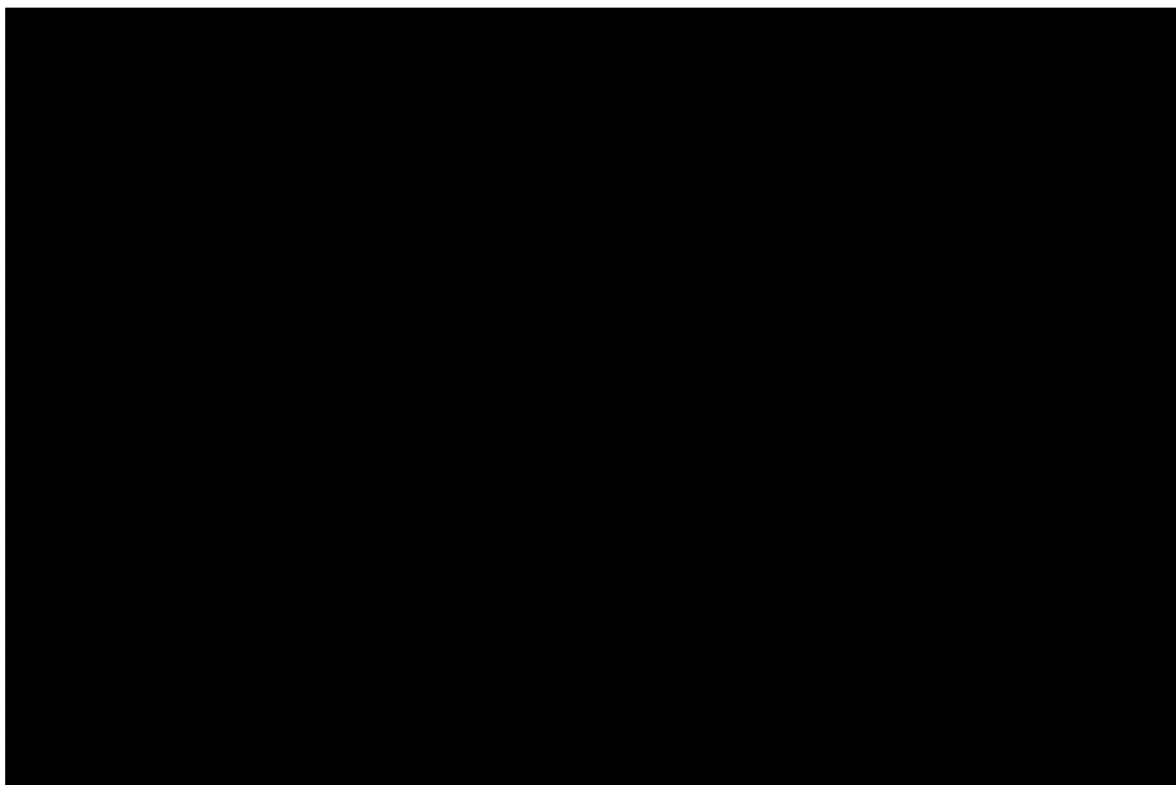
3.3.1.4. PODSUMOWANIE

Tabela 14.
Podsumowanie założeń dotyczących czasu trwania leczenia

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe TTD dla porównywanych interwencji uwzględnione w analizie podstawowej zestawione z krzywymi PFS.

Wykres 15.
Krzywe TTD oraz PFS dla SOT, DOC oraz NIN + DOC – analiza podstawowa



TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*)

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

3.4.1. Dane z badania CodeBreak100

Dane dotyczące użyteczności raportowane były w ramach badania CodeBreak100. Dane zbierano przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L na początku każdego trzytygodniowego cyklu leczenia przez pierwsze siedem cykli, a następnie co sześć tygodni przez cały czas trwania leczenia oraz na wizycie kończącej leczenie i wizycie kontrolnej.

Zgodnie z założeniami autorów modelu globalnego, w analizie podstawowej wykorzystano użyteczności raportowane w badaniu CodeBreak100 (odcięcie danych w marcu 2021 r.) w zależności od czasu do zgonu. Czas do zgonu podzielono na następujące przedziały: co najmniej 6 miesięcy, 3-6 miesięcy, 1-3 miesięcy oraz poniżej 1 miesiąca. Zgodnie z oczekiwaniami, im dłuższy czas do zgonu, tym wyższa użyteczność. Podążając za Wytycznymi HTA AOTMiT [5], na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wartości użyteczności oszacowane przy uwzględnieniu polskich norm EQ-5D [18] otrzymane od Zamawiającego. Wartość użyteczności dla stanu „> 6 miesięcy do zgonu” naliczana jest w modelu bezpośrednio (Tabela 15), natomiast użyteczności dla pozostałych stanów zdrowia wyznaczone są z uwzględnieniem spadków użyteczności względem stanu „> 6 miesięcy do zgonu” (Tabela 16).

Tabela 15.
Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu – analiza podstawowa

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Tabela 16.
Spadki użyteczności w zależności od czasu do zgonu – analiza podstawowa

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

a) względem wartości użyteczności raportowanej w czasie > 6 miesięcy do zgonu

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz U-1) przetestowano wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (stan „brak progresji choroby” i stan „progresja choroby”).

Tabela 17.
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia – analiza wrażliwości

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

3.4.2. Spadki użyteczności dla działań niepożądanych

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Dane dotyczące spadków użyteczności przyjęto za autorami modelu globalnego na podstawie literatury lub analiz NICE (szczegóły w pliku obliczeniowym na arkuszu QoL).

Tabela 18.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

| Zdarzenie niepożądane | Spadek użyteczności |
|--------------------------------|---------------------|
| Zmniejszona liczba neutrofilii | 0,000 |
| Leukopenia | 0,050 |
| Biegunka | 0,047 |
| Duszności | 0,050 |

| Zdarzenie niepożądane | Spadek użyteczności |
|----------------------------|---------------------|
| Zmęczenie | 0,073 |
| Gorączka neutropeniczna | 0,090 |
| Zwiększenie aktywności ALT | 0,050 |
| Zwiększenie aktywności AST | 0,000 |
| Neutropenia | 0,090 |
| Wysięk opłucnowy | 0,000 |
| Zapalenie płuc | 0,008 |

Ponadto, w ramieniu komparatora naliczono spadek użyteczności (-0,025) związany z dożylnym podaniem DOC raportowany w publikacji Lewis 2010 [13] przedstawiającej efektywność kosztową erlotynibu w porównaniu z DOC w leczeniu drugiej linii NDRP w Wielkiej Brytanii. W analizie wrażliwości rozważono scenariusz, w którym nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z podaniem DOC (scenariusz U-2).

3.4.3. Dane z przeglądu literatury

Na potrzeby analizy dodatkowo uwzględniono przegląd przeprowadzony w ramach analizy ekonomicznej dla leku Keytruda [12] w celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z NDRP. Przegląd został przeprowadzony 25 marca 2019 roku w bazie PubMed, jest zatem aktualny w rozumieniu wytycznych AOTMiT (do 5 lat od momentu publikacji). W przeglądzie zidentyfikowano 2 badania raportujące ocenę jakości życia chorych z zaawansowanym NDRP: Chouaid 2013 [19] oraz Huang 2019 [20]. Szczegółowe dane dotyczące przeglądu zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2).

Tabela 19.
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w badaniu Chouaid 2013

| Populacja | Stan zdrowia | N | Średnia użyteczność (95% CI) |
|-------------------------------|------------------------|-----|------------------------------|
| Pacjenci z zaawansowanym NDRP | Brak progresji choroby | 115 | 0,71 (0,67-0,76) |
| | Progresja choroby | 26 | 0,67 (0,59-0,75) |

Tabela 20.
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w badaniu Huang 2019

| Populacja | Stan zdrowia | N | Średnia użyteczność (95% CI) |
|---|-------------------------------|-----|------------------------------|
| Pacjenci z zaawansowanym NDRP (I linia leczenia, IV stadium, ekspresja PD-L1≥50%) | Brak progresji choroby bez AE | 224 | 0,803 (0,789-0,816) |
| | Brak progresji choroby z AE | 104 | 0,727 (0,700-0,755) |
| | Progresja choroby | 178 | 0,716 (0,690-0,742) |

Zestaw użyteczności przedstawiony w publikacji Huang 2019 został przetestowany w ramach analizy wrażliwości (scenariusz U-3). Dane z badania Chouaid 2013 nie zostały uwzględnione ze względu na niską liczbę pacjentów, dla których oceniano jakość życia po wystąpieniu progresji choroby, i tym samym ograniczoną wiarygodność wspomnianych danych.

3.4.4. Podsumowanie

W tabeli poniżej zamieszczono podsumowanie założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Tabela 21.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie – podsumowanie

| Scenariusz analizy | Założenia scenariusza | Źródło danych |
|-----------------------|--|-----------------|
| Podstawowy | Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu | CodeBreak100 |
| Scenariusz U-1 | Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia | CodeBreak100 |
| Scenariusz U-2 | Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu; brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z podaniem DOC | CodeBreak100 |
| Scenariusz U-3 | Alternatywne źródło wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia | Huang 2019 [20] |

Dodatkowo naliczane są spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych i dożylną formą podania DOC (szczegóły we wcześniejszej części rozdziału).

3.5. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOT przyjęto za autorami modelu na podstawie najlepszych dostępnych danych z badania CodeBreak100 (punkt odcięcia danych – marzec 2021). W ramieniu DOC częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie badania SELECT-1, z kolei dla NIN + DOC dane zaczerpnięto z badania LUME Lung-1. Zgodnie z założeniami autorów modelu w analizie podstawowej uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występujące u co najmniej 5% pacjentów dla którejkolwiek z uwzględnionych w modelu interwencji. Jest to standardowe założenie stosowane w modelach ekonomicznych dla leków onkologicznych stosowanych w NDRP [21, 22].

Z uwagi na szerszy zakres AE uwzględnionych dla DOC w badaniu LUME Lung-1 względem danych z badania SELECT-1, w analizie wrażliwości rozważono scenariusz, w którym częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla DOC przyjęto na podstawie danych z badania LUME Lung-1 (scenariusz K-2).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 22.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

W analizie podstawowej dla SOT uwzględniono wyłącznie działania niepożądane zidentyfikowane jako związane z leczeniem. W modelu istnieje również możliwość uwzględnienia częstości zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia SOT, niezależnie od ich przyczyny. Powyższe pozostaje jednak bez istotnego wpływu na wyniki analizy i w związku z tym nie zostało przedstawione w analizie wrażliwości.

3.6. Zużycie zasobów i koszty

SOTORASIB

Zalecana dawka SOT przedstawiona w charakterystyce produktu leczniczego [8] wynosi 960 mg (osiem tabletek 120 mg) raz na dobę, przyjmowanego każdego dnia o tej samej porze. Dawka SOT określona w badaniu CodeBreaK100 oraz w proponowanym PL odpowiada dawkowaniu przedstawionemu w ChPL.

DOCETAKSEL

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [9] zalecany schemat dawkowania DOC w monoterapii oraz w skojarzeniu z NIN to 75 mg/m² powierzchni ciała podawane w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie.

NINTEDANIB

Zalecana dawka NIN to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2 do 21 standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia DOC [10].

WZGLĘDNA INTENSYWNOŚĆ DAWKI

W celu uwzględnienia przerw w leczeniu czy też zmniejszenia lub pominięcia dawki leku w trakcie terapii w modelu uwzględniono dane dotyczące względnej intensywności dawki (RDI – ang. *relative dose intensity*). Odpowiednie dane zaczerpnięto z badań CodeBreak100 (SOT), SELECT-1 (DOC), LUME-Lung-1 (NIN + DOC). Dawkowanie leków w powyższych badaniach było zgodne z dawkowaniem przedstawionym w charakterystykach produktów leczniczych. Dane uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Schematy dawkowania leków oraz RDI – analiza podstawowa

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)

W ramach analizy wrażliwości rozważano scenariusz, w którym dla każdego leku uwzględniono 100% RDI (scenariusz K-3).

3.6.1. Koszty leków

[REDACTED] Dla pozostałych leków wyznaczono:

- uwzględnione w wariantcie z RSS ceny realne, ustalone na podstawie danych Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) z okresu 05.2021 r. – 04.2022 r. lub na podstawie danych z przetargów,
- uwzględnione w wariantcie bez RSS ceny oficjalne, obliczone na podstawie danych z Obwieszczenia MZ [23] oraz danych sprzedażowych z okresu 04.2018 r. – 03.2019 r. (lub w przypadku filgrastymu i deksametazonu z okresu 04.2021 r. – 03.2022 r.) – wyznaczono średni, ważony sprzedażą koszt za jednostkę substancji.

SOTORASIB

Cenę zbytu netto preparatu Lumykras® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

DOCETAKSEL

Średni, ważony sprzedażą koszt DOC, wyznaczony dla cen obwieszczeniowych, wynosi 2,24 zł za mg. W celu określenia realnego kosztu DOC wykorzystano dane sprzedażowe DGL [24]. Średni koszt jednostkowy z okresu 05.2021 r. – 04.2022 r. wynosi 0,79 zł/mg.

Tabela 25.
Koszt i dawkowanie DOC

| Substancja czynna | Dawka | Schemat dawkowania | Ceny oficjalne | | Ceny realne | |
|-------------------|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | | | Średni koszt za mg | Średni koszt na cykl | Średni koszt za mg | Średni koszt na cykl |
| DOC | 75 mg/m ² | Raz na 3 tygodnie | 2,24 zł | 101,28 zł | 0,79 zł | 35,52 zł |

Dodatkowo w pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość uwzględnienia kosztów innych niż docetaksel schematów chemioterapii – pemetreksedu, winorelbiny lub gemcytabiny, jako innych finansowanych ze środków publicznych chemioterapeutyków standardowych, które mogą zostać zastosowane u pacjentów z populacji docelowej. Średni oficjalny i realny koszt wspomnianych substancji (wyznaczone analogicznie jak dla DOC) oraz schematy dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Koszty i dawkowanie schematów chemioterapii

| Substancja czynna | Dawka | Schemat dawkowania | Ceny oficjalne | | Ceny realne | |
|-------------------|------------------------|--|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | | | Średni koszt za mg | Średni koszt na cykl | Średni koszt za mg | Średni koszt na cykl |
| PMX | 500 mg/m ² | Raz na 3 tygodnie | 1,36 zł | 410,51 zł | 0,42 zł | 126,53 zł |
| WIN | 25 mg/m ² | Raz na tydzień | 2,27 zł | 102,63 zł | 2,07 zł | 93,54 zł |
| GEM | 1000 mg/m ² | Raz w tygodniu przez 3 tygodnie, potem tydzień przerwy | 0,10 zł | 135,63 zł | 0,05 zł | 63,63 zł |

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym w ramieniu komparatora zamiast docetakselu przypisano koszt winorelbiny – najdroższego (w przeliczeniu na cykl w modelu, z uwzględnieniem kosztów podania) schematu spośród wyżej wymienionych chemioterapii (scenariusz K-4).

NINTEDANIB

Wyznaczony na podstawie cen oficjalnych koszt NIN jest równy 0,87 zł/mg. Realny koszt jednostkowy NIN wyznaczony na podstawie danych z przetargów wynosi 0,53 zł/mg. W poniższej tabeli przedstawiono zebrane dane.

Tabela 27.
Koszt nintedanibu – dane z przetargów i limit finansowania

| Szpital | Data | Moc | Jednostka miary | Liczba jednostek miary | Wielkość zamówienia [mg] | Koszt całkowity [zł] | Koszt za 1 mg [zł] |
|--|------------|-------------------------|-----------------|------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------|
| Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie | 05.04.2022 | 100mg 150mg | opak. | 95 5 | 1185000 | 629 366,22 | 0,53 |
| Katowickie Centrum Onkologii | 04.04.2022 | 100mg 150mg | opak. | 50 40 | 960000 | 509 866,60 | 0,53 |
| Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej ZOZ Głucholazy | 03.03.2022 | 100mg 100mg 150mg | opak. | 10 2 20 | 264000 | 140 206,75 | 0,53 |
| Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu | 21.02.2022 | 100mg | opak. | 6 | 72000 | 38 239,97 | 0,53 |
| Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku | 18.02.2022 | 100mg | opak. | 20 | 240000 | 127 466,57 | 0,53 |
| Średnia z przetargów | | | | | | | 0,53 |
| Limit finansowania [23] | | | | | | | 0,85 |

Tabela 28.
Koszt i dawkowanie NIN

| Substancja czynna | Dawka | Schemat dawkowania | Ceny oficjalne | | Ceny realne | |
|-------------------|--------|--|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | | | Średni koszt za mg | Średni koszt na cykl | Średni koszt za mg | Średni koszt na cykl |
| NIN | 200 mg | Dwa razy na dobę, w dniach 2 do 21 w 3 tygodniowym cyklu | 0,87 zł | 2 319,50 zł | 0,53 zł | 1 416,29 zł |

LEKI DODATKOWE

Filgrastym i pegfilgrastym

Filgrastym i pegfilgrastym to czynniki wzrostu kolonii granulocytów G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*). Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych substancje te są wskazane do stosowania u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu złośliwej choroby nowotworowej, w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej [25, 26]. Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg/dobę, pierwszej dawki nie należy podawać co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii. Przewiduje się, że po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych czas trwania leczenia wyniesie do 14 dni [25]. Z kolei w przypadku pegfilgrastymu zaleca się stosowanie jednej dawki – 6 mg pegfilgrastymu w każdym cyklu chemioterapii, co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii [26].

W badaniu SELECT 1 wszyscy pacjenci otrzymywali G-CSF lub jeżeli było to możliwe, pegylowany G-CSF w ciągu co najmniej 24 godzin po podaniu każdej dawki DOC i nie później niż 14 dni przed kolejnym podaniem DOC [11]. DOC był podawany co 21 dni, w związku z tym G-CSF mógł być stosowany co najwyżej 6 dni co trzy tygodnie.

W polskich wytycznych praktyki klinicznej Potemski 2020 [27], uwzględnionych w opracowaniu AOTMiT „*Filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta.*” [28], wskazano że postacie pegylowane G-CSF stosuje się w pojedynczym wstrzyknięciu 6 mg około 24 godziny po chemioterapii. Zaznaczono również, że preparaty pegylowane nie powinny być stosowane, gdy częstość cykli chemioterapii jest mniejsza niż 14 dni. Zgodnie z wytycznymi stosowanie filgrastymu rozpoczyna się między 24. a 72. godziną po chemioterapii, dawka 5 µg/kg, codziennie aż do osiągnięcia oczekiwanego nadiru (zwykle ≥ 5-7 dni).

W związku z powyższym w analizie przyjęto, że wszystkim pacjentom stosującym DOC podawany jest przez 6 dni w cyklu filgrastym (średnio 2 dni w tygodniu w przeliczeniu na cykl modelu). Ponieważ cykl leczenia DOC trwa 21 dni, to zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych założono, że pacjenci nie stosują pegylowanej postaci G-CSF.

W przypadku kolejnej linii leczenia dla terapii PMX przyjęto założenia analogiczne, jak dla DOC (wszyscy pacjenci stosują filgrastym przez 6 dni na cykl; 21-dniowy cykl leczenia jak dla DOC). Dla schematów WIN i GEM, biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie pacjenci stosowaliby filgrastym średnio 6 i 4,5 razy w tygodniu, a całkowity koszt (koszt leku oraz podania) wyniósłby 1 289,20 zł oraz 966,90 zł na cykl odpowiednio dla WIN oraz GEM. Z kolei pegfilgrastym stosowany raz w cyklu chemioterapii wiąże się z kosztami 413,11 zł dla terapii WIN oraz 309,83 zł dla terapii GEM (koszt leku oraz podania). Koszty te są niższe niż koszty filgrastymu oszacowane dla DOC. Ze względu na brak odpowiednich danych nie jest możliwe wiarygodne wyznaczenie udziałów filgrastymu i pegfilgrastymu stosowanych u pacjentów poddawanych terapii WIN i GEM, i w związku z tym nie ma możliwości jednoznacznego wyznaczenia kosztów związanych ze stosowaniem G-CSF dla WIN oraz GEM. W związku z powyższym na potrzeby analizy dla WIN i GEM koszty G-CSF przyjęto jak dla DOC. Przyjęte założenia są zasadne, biorąc pod uwagę fakt, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej, których częstość zmniejsza stosowanie filgrastymu i pegfilgrastymu) dla PMX, WIN i GEM przyjęto zgodnie z danymi dla DOC.

Wyznaczony na podstawie cen oficjalnych z okresu 04.2021 r. – 03.2022 r. koszt filgrastymu jest równy 1,94 zł/mln j. Realną cenę filgrastymu wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych DGL. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane dane.

Tabela 29.
Koszty i dawkowanie filgrastymu– dane wykorzystane w analizie

| Substancja czynna | Dawka | Schemat dawkowania | Ceny oficjalne | | Ceny realne | |
|-------------------|---------------|--|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| | | | Średni koszt za jednostkę | Średni koszt na cykl | Średni koszt za jednostkę | Średni koszt na cykl |
| Filgrastym | 0,5 mln j./kg | Pierwsza dawka między 24 a 72 godziną po chemioterapii, później codziennie przez 6 dni | 1,94 zł | 138,18 zł | 0,98 zł/mln j. | 69,35 zł |

Deksametazon

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [9] jeżeli nie ma przeciwwskazań, to w ramach leczenia DOC można zastosować premedykację składającą się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania DOC. Leczenie poprzedzające lekiem z grupy kortykosteroidów w dawce odpowiadającej dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę jest również wskazane w ramach leczenia PMX [29] – schematu uwzględnionego w kolejnej linii leczenia.

W związku z powyższym w analizie podstawowej w przypadku stosowania DOC lub PMX (w kolejnej linii leczenia) uwzględniono premedykację deksametazonem. Koszt jednostkowy wyznaczono jako średni koszt z danych obwieszczeniowych ważony liczbą sprzedanych mg w okresie 04.2021 r. – 03.2022 r. Ponieważ dla deksametazonu nie były dostępne dane sprzedażowe DGL w analizie przyjęto, że wyznaczony koszt jest oficjalny i realny.

Tabela 30.
Koszt i dawkowanie deksametazonu

| Substancja czynna | Postać | Dawka | Schemat dawkowania | Koszt za 1 mg | | Średni koszt na cykl | |
|-------------------|----------|------------|--|---------------|---------------|----------------------|---------------|
| | | | | NFZ | NFZ + pacjent | NFZ | NFZ + pacjent |
| Deksametazon | doustnie | 8 mg z DOC | Dwa razy na dobę przez 3 dni zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu | 0,63 zł | 0,80 zł | 10,01 zł | 12,85 zł |
| | | 4 mg z PMX | | | | 5,01 zł | 6,42 zł |

Kwas foliowy i witamina B₁₂

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [29], w celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni PMX powinni otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki PMX pacjent powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki PMX. Koszty kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [30], ponieważ substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP.

Tabela 31.
Koszt i dawkowanie kwasu foliowego

| Lek | Dawka | Schemat dawkowania | Koszt za 1 mg | | Średni koszt na cykl | |
|---------------------|---------------------|--|---------------|---------------|----------------------|----------------------|
| | | | NFZ | NFZ + pacjent | NFZ | NFZ + pacjent |
| Kwas foliowy | 0,8 mg ^a | 1 raz na dobę przez cały cykl leczenia PMX, dodatkowo co najmniej 5 dawek przez 7 dni przed pierwszym podaniem PMX | 0,00 zł | 0,68 zł | 0,00 zł | 3,82 zł ^b |

a) średnia dawka przy uwzględnieniu dostępnych opakowań leku (dawka dzienna od 0,35 do 1 mg dziennie)

b) doda kowo 3,28 zł w pierwszym cyklu leczenia

W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki PMX, a następnie co 9 tygodni, pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów).

Tabela 32.
Koszt i dawkowanie witaminy B₁₂

| Lek | Dawka | Schemat dawkowania | Koszt za 1 mg | | Średni koszt na cykl | |
|--------------------------------|-------|--|---------------|---------------|----------------------|----------------------|
| | | | NFZ | NFZ + pacjent | NFZ | NFZ + pacjent |
| Witamina B₁₂ | 1 mg | 1 raz na dobę co 9 tygodni, dodatkowo 1 mg przed rozpoczęciem leczenia PMX | 0,00 zł | 2,49 zł | 0,00 zł | 0,28 zł ^a |

a) doda kowo 2,49 zł w pierwszym cyklu leczenia

3.6.2. Koszty podania

SOT i NIN są podawane doustnie. Na potrzeby analizy przyjęto zerowe koszty związane z podaniem tych leków. Jest to założenie, które przyjmowane było również w innych analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w NDRP [31, 32], i było ono akceptowane wówczas przez AOTMiT.

DOC należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [9]. W związku z powyższym założono, że podanie DOC oraz PMX, WIN i GEM (w kolejnej linii leczenia) odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. Z kolei podanie G-CSF stosowanych jako leczenie wspomagające do chemioterapii odbywa się w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii. Koszt podania przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 72/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2022 r. oraz zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniających zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [33, 34].

Tabela 33.
Jednorazowy koszt podania DOC, PMX, WIN, GEM oraz G-CSF

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu | Koszt świadczenia |
|-----------------|--|------------------|---------------|-------------------|
| 5.08.05.0000175 | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 390,00 | 1,00 zł | 390,00 zł |
| 5.08.05.0000173 | podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | 181,00 | 1,00 zł | 181,00 zł |

W poniższej tabeli podsumowano koszty podania schematów chemioterapii oraz leków wspomagających.

Tabela 34.
Koszty podania schematów chemioterapii

| Substancja czynna | Schemat dawkowania | Średni koszt podania na cykl |
|-------------------|--|------------------------------|
| DOC | Raz na 3 tygodnie | 130,00 zł |
| PMX | Raz na 3 tygodnie | 130,00 zł |
| WIN | Raz na tydzień | 390,00zł |
| GEM | Raz w tygodniu przez 3 tygodnie, potem tydzień przerwy | 292,50 zł |
| Filgrastym | Pierwsza dawka między 24 a 72 godziną po chemioterapii, później codziennie przez 6 dni | 362,00 zł |

3.6.3. Koszty kwalifikacji do leczenia

Przed kwalifikacją pacjentów do leczenia SOT w ramach proponowanego programu lekowego konieczne będzie wykonanie badań potwierdzających obecności mutacji p.G12C w genie KRAS. W oparciu o obserwowaną praktykę kliniczną i konsensus polskich ekspertów założono, że bez względu na status refundacyjny SOT, już obecnie u pacjentów z NDRP wykonywane są badania genetyczne w celu potwierdzenia obecności odpowiednich czynników molekularnych (tj. stan genów EGFR, ALK, ROS1), a metodą diagnostyczną zyskującą coraz większe rozpowszechnienie, ze względu na możliwość równoczesnej diagnostyki wielu celów molekularnych (w tym tych, dla których już obecnie dostępne w programie lekowym B.6. są terapie celowane oraz m.in. mutacji KRAS G12c), co jest niezwykle ważne szczególnie w przypadku pacjentów z NDRP ze względu na złe rokowania i szybkie tempo progresji tego nowotworu bez zastosowanego właściwego leczenia oraz jest pokierowane koniecznością optymalnego wykorzystania dostępnego ograniczonego materiału tkankowego, jest metoda sekwencjonowania NGS (ang. *Next Generation Sequencing*). Badanie NGS może być rozliczane w ramach złożonego badania genetycznego (w przypadku analizy 6-40 amplikonów) lub w ramach zaawansowanego badania genetycznego (analiza powyżej 40 amplikonów).

Z uwagi na powyższe w niniejszej analizie założono, że wprowadzenie refundacji SOT pozostanie bez wpływu na ilość wykonywanych badań genetycznych wśród pacjentów z populacji docelowej, i w związku z tym nie uwzględniono kosztów diagnostyki mutacji p.G12C w genie KRAS.

Pozostałe koszty diagnostyki pacjentów przed kwalifikacją do PL uwzględnione są w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” – szczegóły w rozdziale 3.6.4.

3.6.4. Koszty monitorowania terapii

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego B.6 [35] i proponowanego programu lekowego dotyczących leczenia NDRP monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań. W związku z tym w analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii SOT będzie tożsamy z kosztem monitorowania terapii stosowanych obecnie w programie lekowym B.6.

Tabela 35.
Koszty monitorowania - SOT

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Ryczałt roczny | Wycena punktu | Wartość świadczenia | Koszt tygodniowy ^a |
|-----------------|---|----------------|---------------|---------------------|-------------------------------|
| 5.08.08.0000011 | Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca | 3 927,00 | 1,00 zł | 3 927,00 zł | 75,26 zł |

a) Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

W przypadku schematów chemioterapii przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 17/2022/DGL

Prezesa NFZ [36] zmienionym zarządzeniem Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ [34] oraz zarządzeniem Nr 72/2022/DGL Prezesa NFZ [33] ocena może odbywać się nie częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Przy założeniu, że rok ma 365,25 dni, tygodniowy koszt świadczenia oszacowano na 31,09 zł.

Tabela 36.
Koszty monitorowania – schematy chemioterapii

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu | Koszt świadczenia | Koszt tygodniowy ^a |
|---------------------|---|------------------|---------------|-------------------|-------------------------------|
| 5.08.05.00000 08 | Okresowa ocena skuteczności chemioterapii | 270,40 | 1,00 zł | 270,40 zł | 31,09 zł |

a) Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Opisane powyżej koszty monitorowania dla SOT oraz chemioterapii naliczane są wszystkim pacjentom kontynuującym terapię, zgodnie z uwzględnioną w analizie krzywą czasu trwania leczenia (TTD). W modelu uwzględniono dodatkowo koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby. W celu uwzględnienia kosztów monitorowania pacjentów w okresie po zakończeniu kolejnej linii terapii (kiedy nie jest już uwzględniane prowadzenie aktywnego leczenia) w analizie podstawowej do stanu po progresji choroby przypisano koszt monitorowania, jak dla chemioterapii standardowej.

3.6.5. Koszty kolejnej linii

W modelu uwzględniono koszty kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii porównywanymi interwencjami. [REDACTED]

Tabela 37.
Udziały w kolejnej linii leczenia

| Interwencja | Udziały terapii w kolejnej linii leczenia | | Źródło |
|-------------|---|-------------------------|------------|
| | Aktywne leczenie | Brak aktywnego leczenia | |
| SOT | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Interwencja | Udziały terapii w kolejnej linii leczenia | | Źródło |
|-------------|---|-------------------------|--------|
| | Aktywne leczenie | Brak aktywnego leczenia | |
| DOC | ■ | ■ | ■ |
| NIN + DOC | ■ | ■ | |

W ramach aktywnego leczenia uwzględniono następujące schematy chemioterapii standardowej, które finansowane są ze środków publicznych i mogą zostać zastosowane u pacjentów z populacji docelowej:

- docetaksel,
- pemetreksed,
- winorelbina,
- gemcytabina.

Udziały poszczególnych schematów zostały wyznaczone na podstawie danych sprzedażowych z okresu 04.2018 r. – 03.2019 r. (ostatniego dostępnego 12-mies. okresu, dla którego w danych NFZ opublikowane zostały liczby opakowań). Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Udziały leków w kolejnej linii leczenia

| Substancja | Liczba sprzedanych mg w okresie 04.2018 r. – 03.2019 r. | Średnia dawka na cykl (mg) | Liczba cykli, na które wystarczył lek | Udział leku |
|------------|---|----------------------------|---------------------------------------|-------------|
| DOC | 4 952 280 | 45 | 109 443 | 49% |
| PMX | 2 082 364 | 302 | 6 903 | 3% |
| WIN | 1 333 028 | 45 | 29 459 | 13% |
| GEM | 108 182 218 | 1358 | 79 692 | 35% |

Koszty kolejnych linii leczenia są naliczane pacjentom całościowo, w momencie opuszczenia stanu PFS. Czas trwania kolejnej linii określono na podstawie analizy NICE TA781 [37], wynosi on 14 tygodni niezależnie od stosowanych schematów. Całkowite koszty kolejnej linii leczenia aktywnego z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Koszty kolejnej linii leczenia aktywnego

| Substancja | Udział leku w kolejnej linii leczenia | Koszty kolejnej linii leczenia | | |
|------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|
| | | Lek ^{a, b} | Podanie | Razem ^b |
| DOC | 49% | 1 560,17 zł / 3 355,05 zł | 6 888,00 zł | 8 448,17 zł / 10 243,05 zł |
| PMX | 3% | 2 640,63 zł / 7 194,20 zł | 6 888,00 zł | 9 528,63 zł / 14 082,20 zł |
| WIN | 13% | 2 153,47 zł / 3 231,90 zł | 10 528,00 zł | 12 681,47 zł / 13 759,90 zł |

| Substancja | Udział leku w kolejnej linii leczenia | Koszty kolejnej linii leczenia | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| | | Lek ^{a, b} | Podanie | Razem ^b |
| GEM | 35% | 1 775,33 zł / 3 649,17 zł | 9 163,00 zł | 10 938,33 zł / 12 812,17 zł |
| Całkowity koszt ważony udziałami leków | | 1 746,79 zł / 3 560,43 zł | 8 167,54 zł | 9 914,33 zł / 11 727,97 zł |

a) koszty z uwzględnieniem premedykacji oraz 90,3% RDI

b) z uwzględnieniem RSS / bez uwzględnienia RSS

Oprócz kosztów leków i ich podania, koszty kolejnej linii obejmują również koszty monitorowania zdrowia pacjentów. Niemniej jednak te ostatnie naliczane są wszystkim pacjentom po wystąpieniu progresji, bez względu na to, czy poddawani są aktywnemu leczeniu. Założenia w tym zakresie opisano w poprzednim rozdziale.

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym aktywne leczenie nie jest stosowane w kolejnej linii w żadnym z ramion analizy (scenariusz K-5).

3.6.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka,
- duszności,
- gorączka neutropeniczna,
- leukopenia,
- neutropenia,
- wysięk opłucnowy,
- zapalenie płuc,
- zmęczenie,
- zmniejszona liczba neutrofilii,
- zwiększenie aktywności ALT,
- zwiększenie aktywności AST.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.5. Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu).

Przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją. Koszt leczenia duszności, leukopenii, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego, zwiększenia aktywności ALT oraz zwiększenia aktywności AST oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 (najświeższe dostępne dane) określonych dla poszczególnych grup JGP [38]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty leczenia duszności, leukopenii, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego i zwiększenia aktywności ALT/AST

| Grupa JGP | Liczba hospitalizacji w 2020 roku | Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku |
|---|-----------------------------------|--|
| Duszności^a | | |
| D37E Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż. | 4 218 | 2 688,41 zł |
| D37F Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż. | 6 266 | 2 002,33 zł |
| Średnia ważona: | | 2 278,36 zł |
| Leukopenia | | |
| S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 8 225 | 5 866,41 zł |
| S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 16 094 | 1 908,92 zł |
| S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 12 967 | 592,37 zł |
| Średnia ważona: | | 2 324,05 zł |
| Zapalenie płuc^a | | |
| D18 – zapalenie płuc nietypowe, wirusowe | 37 353 | 5 052,98 zł |
| D47 – zapalenie płuc z pw | 5 338 | 3 485,56 zł |
| D48 – zapalenie płuc bez pw | 15 304 | 2 364,41 zł |
| Średnia ważona: | | 4 199,24 zł |
| Wysięk opłucnowy^a | | |
| D26 – wysiękowe zapalenie opłucnej | 5 963 | 3 246,21 zł |
| Zwiększenie aktywności ALT/AST | | |
| G16 Ostre choroby wątroby | 4 718 | 4 099,28 zł |

a) koszty uwzględnione w opcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia

Koszty leczenia biegunki oraz neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [39]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2019 [40]. W analizie przyjęto, że koszty leczenia gorączki neutropenicznej oraz zmniejszonej liczby neutrofilii są takie jak koszty neutropenii. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszty leczenia biegunki, gorączki neutropenicznej, neutropenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii

| Zdarzenie niepożądane | Ługowska 2012 | Wartość przyjęta w analizie |
|--------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Biegunka | 2 860,00 zł | 3 292,22 zł |
| Neutropenia | 5 771,29 zł | 6 643,48 zł |
| Gorączka neutropeniczna | - | 6 643,48 zł |
| Zmniejszona liczba neutrofilii | - | 6 643,48 zł |

Dla zmęczenia, ponieważ nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania kosztów leczenia tego zdarzenia niepożądanego na podstawie hospitalizacji rozliczanych w ramach JGP lub na podstawie

publikacji Ługowska 2012, w obliczeniach przyjęto, że są one równe kosztowi świadczenia specjalistycznego 2-typu W12.

Tabela 42.
Koszty leczenia zmęczenia

| Kod grupy | Kod produktu | Nazwa grupy świadczeń | Koszt NFZ |
|-----------|-----------------|---|-----------|
| W12 | 5.30.00.0000012 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 75 zł |

3.6.7. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt 30-dniowej opieki prowadzonej w ostatnim etapie życia. W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Korzystając z Informatora o umowach NFZ [41] zgodnie z Zarządzeniem Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ [42] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna oszacowano koszt osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodnia w hospicjum domowym.

Tabela 43.
Koszt opieki terminalnej

| Nazwa produktu rozliczeniowego | Kod produktu rozliczeniowego | Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu | Taryfa |
|---|------------------------------|--|--------|
| Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym | 5.15.00.0000146 | 55,53 zł | 6,10 |
| Osobodzień w hospicjum domowym | 5.15.00.0000149 | 53,98 zł | 1,00 |

Na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami wyznaczono średni ważony koszt jednostkowy w 2022 r., gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

| Świadczenie | Wycena osobodnia | Sumaryczna liczba kontraktu | Odsetek pacjentów | Liczba dni | Koszt |
|--|------------------|-----------------------------|-------------------|------------|--------------------|
| Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym | 338,72 zł | 5561553 | 57,2% | 30 | 10 161,53 zł |
| Świadczenia w hospicjum domowym | 53,98 zł | 4161401 | 42,8% | 30 | 1 619,51 zł |
| Średni koszt | | | | | 6 505,57 zł |

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.

- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.
- Charakterystykę pacjentów (powierzchnia ciała determinująca zużycie leków, wiek i odsetek kobiet determinujące śmiertelność w populacji ogólnej) określono na podstawie danych z badania CodeBreak100.
- Efektywność interwencji określona została przez krzywe PFS i OS:
 - Uwzględniono krzywe parametryczne uzyskane w ramach porównanie SOT vs DOC
 - względny efekt leczenia NIN + DOC vs DOC (współczynnik hazardu, HR, ang. *hazard ratio*) wyznaczony na podstawie danych z badania LUME-Lung-1, odniesiony do uwzględnionych w analizie danych dla DOC.
- Czas trwania leczenia SOT przyjęto w oparciu o dane w zakresie czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) z badania CodeBreaK100, z uwzględnieniem relacji TTD i PFS w badaniu CodeBreaK100. Dla DOC i NIN + DOC uwzględniono czas trwania leczenia zgodny z odpowiednimi krzywymi PFS.
- Dawkowanie SOT ustalono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego, które są zgodne z dawkowaniem w badaniu CodeBreaK100 i ChPL. Dawkowanie DOC (w monoterapii i w skojarzeniu z NIN) i NIN przyjęto na podstawie właściwych ChPL.
- Czas trwania kolejnej linii terapii określono na podstawie analizy NICE TA781 [37], wynosi on 14 tygodni niezależnie od stosowanych schematów.

- Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie wyników badań CodeBreak100, SELECT 1 i LUME-Lung-1.
- Użyteczności stanów zdrowia zostały określone na podstawie danych z badania CodeBreak100 w zależności od czasu do zgonu. Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz dożylną formą podania DOC.
- Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.
- Koszt terapii kolejnej linii naliczany jest w całości jednorazowo wszystkim pacjentom opuszczającym stan „brak progresji choroby”.
- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. Treść proponowanej umowy podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego.

4.2. Zasada działania

[Redacted content]

5. Wyniki

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

5.2. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

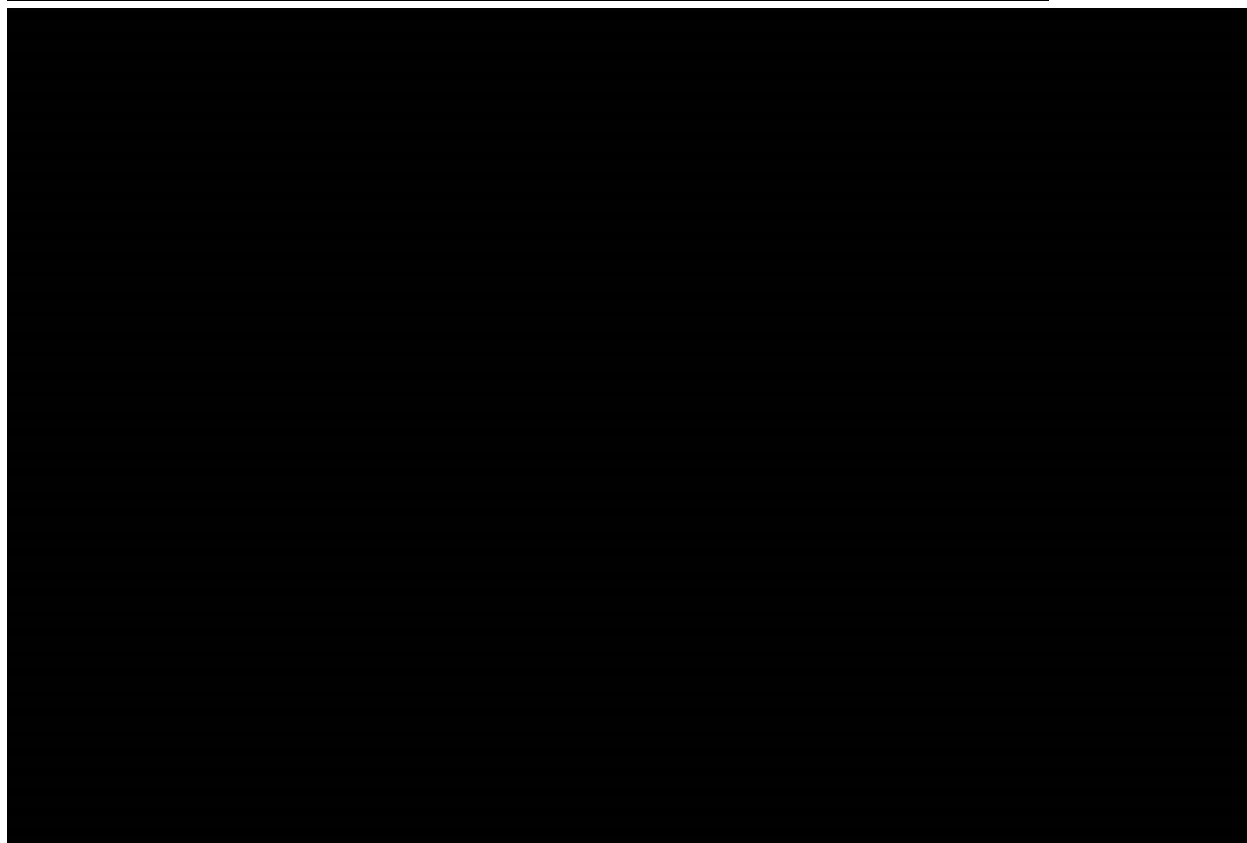
[Redacted text block]

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

5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej na wykresach poniżej.

5.3.1. SOT vs DOC



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.3.2. SOT vs NIN + DOC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 52.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności | Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym |
|------------|---|---|---|--|
| H | Horizont █████ | 10 lat | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E7 |
| D | Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych) | 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej | Arkusz <i>Settings</i> Komórki E10, E11 |
| Ch-1 | Wiek (62,9 lat) | 61,28 lat | Rozdz. 3.1 | Arkusz <i>Pat. charac.</i> Komórka E6 |
| Ch-2 | | 64,52 lata | | |
| Ch-3 | Odsetek kobiet (50,0%) | 41,3% | | Arkusz <i>Pat. charac.</i> Komórka E7 |
| Ch-4 | | 58,7% | | |
| Ch-5 | Masa ciała (71,08 kg) | 68,05 kg | | Arkusz <i>Pat. charac.</i> Komórka E8 |
| Ch-6 | | 74,11 kg | | |
| Ch-7 | Powierzchnia ciała (1,81 m ²) | 1,77 m ² | | Arkusz <i>Pat. charac.</i> Komórka E9 |
| Ch-8 | | 1,85 m ² | | |
| █ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ |
| █ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ |
| █ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ |
| █ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ | ████████████████████ |

| Scenariusz | Zmianyany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności | Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym |
|------------|--|---|---------------------------------|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| U-1 | Użyteczności (w zależności od czasu do zgonu, na podstawie badania CodeBreak100) | W zależności od stanu zdrowia, na podstawie badania CodeBreak100 | Rozdz. 3.4.1 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E31 |
| U-2 | Spadek użyteczności związany z podaniem DOC (-0,025) | Nieuwzględniony | Rozdz. 3.4.2 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E32 |
| U-3 | Użyteczności (w zależności od czasu do zgonu, na podstawie badania CodeBreak100) | W zależności od stanu zdrowia, na podstawie publikacji Huang 2019 | Rozdz. 3.4.3 | Arkusz <i>QoL</i> Komórka E7 Arkusz <i>Intermediate calcs</i> Komórka C28 |
| K-2 | Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla DOC (na podstawie SELECT-1) | LUME Lung-1 | Rozdz. 3.5 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E29 |
| K-3 | RDI | | Rozdz. 3.6 | Arkusz <i>Costs</i> Komórki E12, E20, E27 |
| K-4 | Koszty komparatora (koszt DOC) | Koszt WIN | Rozdz. 3.6.1 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E96 |
| K-5 | Odsetek pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w kolejnej linii leczenia | | Rozdz. 3.6.5 | Arkusz <i>Costs</i> Komórki E50, E54, E58 |

6.2. Wyniki

6.2.1. SOT vs DOC

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.2. SOT vs NIN + DOC

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

[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przeszukania (szczegóły w rozdziale A.2.1) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W ramach przeprowadzonej analizy nie zidentyfikowano długoterminowych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność terapii SOT.



8. Podsumowanie i wnioski

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki jednoramiennego badania CodeBreaK100 dla SOT. Przeprowadzono porównanie pośrednie z rozważanymi komparatorami oraz ekstrapolację wyników poza horyzont badań. Poszczególne założenia testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Efekt względny terapii NIN +DOC vs DOC (wyznaczony na potrzeby oceny skuteczności NIN +DOC) oszacowano na podstawie danych dla populacji pacjentów niezawężonej do pacjentów z mutacją KRAS z badania LUME-Lung-1. Względna skuteczność wspomnianych terapii w populacji docelowej może być inna. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Czas trwania leczenia schematami NIN + DOC i DOC przyjęto zgodnie z krzywymi PFS dla tych schematów, ze względu na brak danych dotyczących bezpośrednio czasu trwania leczenia w uwzględnionych badaniach klinicznych.
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom w momencie wystąpienia progresji. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sotorasibu (Lumykras®, SOT) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy klinicznej wykazano, że SOT jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C. W ramach jednoramiennego badania klinicznego fazy I/II CodeBreak100 [3] mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych SOT wyniosła 12,5 mies., a mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 6,8 mies. biorąc pod uwagę pacjentów leczonych w ramach II fazy badania oraz 6,3 miesiąca uwzględniając analizę zbiorczą dla pacjentów z I i II fazy badania. Uzyskano wysokie odsetki pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) – w przypadku analizy uwzględniającej pacjentów z I i II fazy badania było to 41% pacjentów. Wyniki porównania pośredniego [REDACTED]

[REDACTED] wykazały znamienne statystycznie przewagę SOT nad DOC odnośnie do przeżycia całkowitego [REDACTED]

[REDACTED]. Przewagę w skuteczności SOT nad DOC wykazano także w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego poprzez zestawienie wyników badania CodeBreak100 z wynikami 6 randomizowanych badań dla DOC, w których uwzględniano pacjentów z mutacją KRAS. Wyniki zestawienia tabelarycznego wskazały na znacznie dłuższe mediany przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji uzyskiwane przez pacjentów stosujących SOT w porównaniu z ramieniem DOC (odpowiednio: 12,5 mies. vs maksymalnie 10,5 mies. oraz 6,8 mies./6,3 mies. vs maksymalnie 4,2 mies.). Podobne, wyraźne różnice były obserwowane odnośnie do ORR (ang. *overall response rate*) (37%/41% vs maksymalnie 14%). Zestawienie wyników badania CodeBreak100 i LUME-Lung-1 [4] w podgrupie pacjentów leczonych w II linii leczenia, a więc populacji objętej refundacją NIN + DOC, wykazało przewagę SOT nad NIN + DOC odnośnie do mediany przeżycia całkowitego i mediany przeżycia wolnego od progresji (odpowiednio: 17,7 vs 12,6 mies. vs 7,8 vs 4,2 mies.). W przypadku terapii SOT stosowanej w podgrupie pacjentów w II linii odsetek pacjentów uzyskujących ORR był 8-krotnie wyższy niż w przypadku pacjentów leczonych w tej samej linii z zastosowaniem NIN + DOC (40% vs 5%).

Założenia w zakresie efektywności porównywanych opcji terapeutycznych określone zostały na podstawie wyników porównania pośredniego SOT z DOC i NIN + DOC. Przyjęte założenia, w szczególności w zakresie długoterminowych ekstrapolacji efektów klinicznych, były konsultowane przez autorów modelu centralnego z ekspertami klinicznymi, a poszczególne założenia testowane w ramach analizy wrażliwości, która wykazała stabilność uzyskiwanych wyników.

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie zaczerpnięto z badania CodeBreaK100, zostały one zatem oszacowane na podstawie danych dla pacjentów reprezentujących populację docelową niniejszej analizy. Do oceny jakości życia wykorzystano preferowany na potrzeby analiz ekonomicznych kwestionariusz EQ-5D, a uzyskane wyniki zostały przeliczone na użyteczności stanów zdrowia z uwzględnieniem polskich norm EQ-5D.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie SOT zamiast terapii stosowanych obecnie w populacji docelowej pozwala uzyskać dodatkowe [REDAKTOWANE] (w porównaniu z odpowiednio DOC i NIN + DOC), i tym samym w znacznym stopniu poprawić bardzo niekorzystne rokowanie w tej grupie pacjentów ([REDAKTOWANE]).

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Sotorasib, jako pierwszy lek zarejestrowany przez EMA i FDA w terapii dorosłych pacjentów ze stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, stanowi opcję terapeutyczną pozwalającą na znaczną poprawę rokowania u pacjentów z NDRP i stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, dla których nie jest dostępna obecnie żadna inna terapia ukierunkowana molekularnie, a skuteczność dostępnych niespecyficznych, suboptymalnych metod leczenia (chemioterapii) jest niezadawalająca.

11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. HTA Consulting 2022.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. HTA Consulting 2022.
3. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, i in. (2021) Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 384(25):2371–2381.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Pawel J von, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann C-N, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S, LUME-Lung 1 Study Group. (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15(2):143–155.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (13.1.2022).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3> (28.3.2022).
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (12.1.2022).
8. Charakterystyka produktu leczniczego. Lumykras. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154095/anx_154095_pl.pdf (30.3.2022).
9. Charakterystyka produktu leczniczego. Docetaxel Accord. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf (30.3.2022).
10. Charakterystyka produktu leczniczego. Nintedanib - Vargatef. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf (30.3.2022).
11. Jänne PA, Heuvel MM van den, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, Orlov S, Blackhall F, Wolf J, Garrido P, Poltoratskiy A, Mariani G, Ghiorghiu D, Kilgour E, Smith P, i in. (2017) Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317(18):1844–1853.
12. Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting 2019 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_3_ot_4331_66_cua_keytruda_scc_2020.01.16.pdf (3.1.2022).
13. Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, Orden M de la. (2010) Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res* 38(1):9–21.
14. ██████████
15. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. AOTMiT Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (12.1.2022).
16. Dy GK, Govindan R, Velcheti V. (2022) CT008 - Long-term Outcomes With Sotorasib in Pre-treated KRAS p.G12C Mutated NSCLC: 2-year Analysis of CodeBreakK 100. Presented at American Association for Cancer

- Research (AACR) Annual Meeting. Dostęp: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10517/presentation/20150>.
17. (2021) Clinical effectiveness analysis – Sotorasib vs Chemotherapy-based standard of care using Flatiron in patients with advanced NSCLC with KRAS p.G12C mutation. Amgen.
 18. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 13(1):191–200.
 19. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnem HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 8(8):997–1003.
 20. Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. (2019) Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* 37(1):105–116.
 21. Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)". Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf (1.7.2022).
 22. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)". Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AWA/275_awa_ot.4331.66.2019_keytruda_scc_bip.pdf (1.7.2022).
 23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r> (12.7.2022).
 24. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8226.html> (12.7.2022).
 25. Charakterystyka produktu leczniczego. Filgrastim HEXAL. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filgrastim-hexal-epar-product-information_pl.pdf (18.5.2022).
 26. Charakterystyka produktu leczniczego. Cegfila - pegfilgrastym. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cegfila-epar-product-information_pl.pdf (18.5.2022).
 27. Potemski P, Czyżykowski R. (2020) Supportive care. Neutropenia. *Oncology in Clinical Practice* (3):87–96.
 28. (2021) Filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/RPT/OT.4221.17.2021_filgrastimum_opracowanie.pdf (23.5.2022).
 29. Charakterystyka produktu leczniczego. Pemetrexed. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-medac-epar-product-information_pl.pdf (9.5.2022).
 30. Medycyna praktyczna dla pacjentów. Kwas foliowy. Dostęp: https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=479 (7.7.2022).
 31. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, alkododatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_3_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf (1.7.2022).
 32. Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AW/122_AW_3_OT.4331.19.2018_Zykadia_NDRP_I_linia_2018.10.30.pdf (1.7.2022).
 33. Zarządzenie Nr 72/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-722022dgl,7530.html> (30.6.2022).
 34. Zarządzenie Nr 44/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html> (9.5.2022).

35. Program lekowy B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34). Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (9.5.2022).
36. Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-172022dgl,7488.html> (22.3.2022).
37. NICE. Single technology appraisal. Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3780]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/documents/committee-papers> (4.5.2022).
38. Statystyki NFZ. Statystyka Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (9.5.2022).
39. Ługowska Iwona ZM Szkulciecka-Dębek Monika, Sozańska-Solak Anna, Wysoki Piotr RP, Barszcz Elżbieta JM Niewada Maciej. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
40. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>.
41. Wyszukiwanie świadczeń - informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (22.3.2022).
42. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 grudnia 2021 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962021dsoz,7450.html> (22.3.2022).
43. (2020) AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (12.2.2020).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

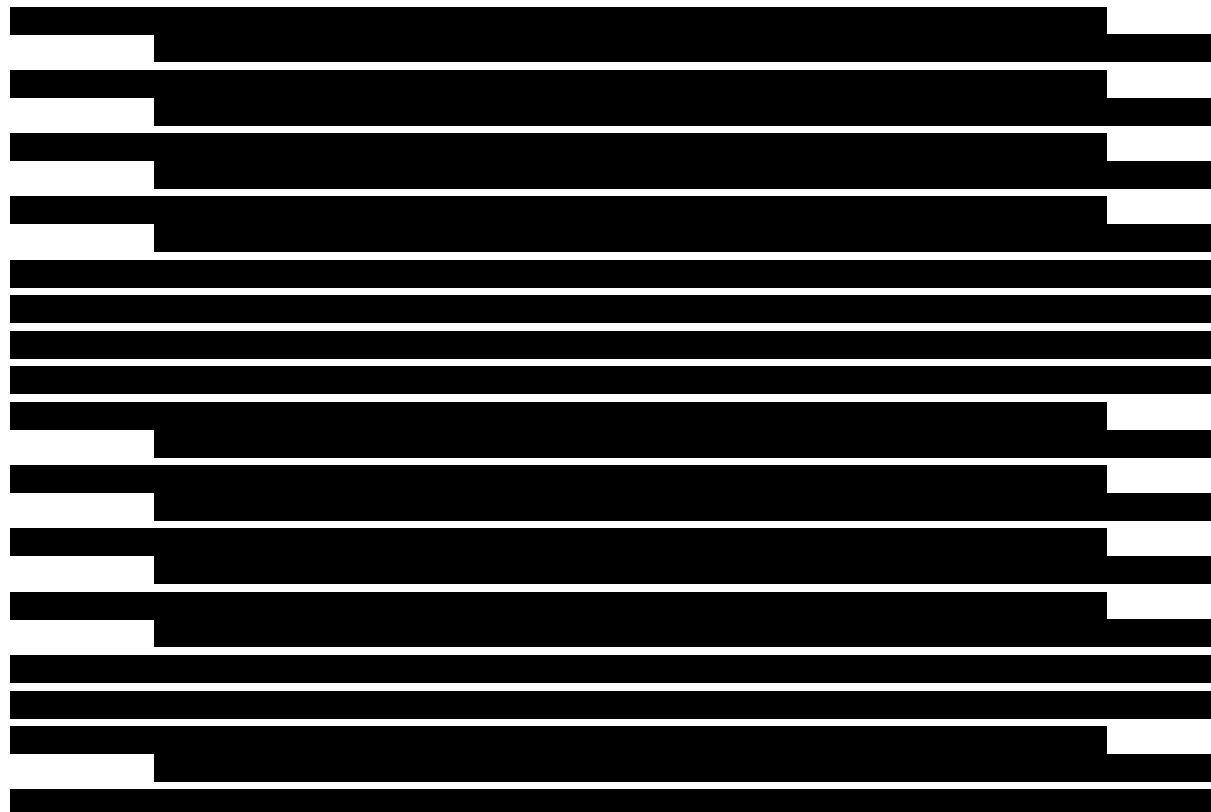
| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1. | Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie | 19 |
| Tabela 2. | Charakterystyki początkowe | 24 |
| Tabela 3. | Charakterystyka pacjentów – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości | 25 |
| Tabela 4. | Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu CodeBreak100 oraz w badaniu SELECT-1 | 26 |
| Tabela 5. | Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniu CodeBreak100 oraz w badaniu SELECT-1 | 26 |
| Tabela 6. | Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS | 28 |
| Tabela 7. | Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS | 31 |
| Tabela 8. | HR dla PFS i OS w całym okresie analizy– SOT vs DOC | 33 |
| Tabela 9. | Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniu CodeBreak100 oraz w badaniu LUME-Lung-1 | 33 |
| Tabela 10. | Współczynniki HR dla OS – NIN + DOC vs DOC w różnych punktach czasowych | 36 |
| Tabela 11. | Współczynniki HR dla PFS – NIN + DOC vs DOC w różnych punktach czasowych | 39 |
| Tabela 12. | Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii | 40 |
| Tabela 13. | Współczynnik HR dla porównania TTD vs PFS dla SOT | 42 |
| Tabela 14. | Podsumowanie założeń dotyczących czasu trwania leczenia | 43 |
| Tabela 15. | Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu – analiza podstawowa | 45 |
| Tabela 16. | Spadki użyteczności w zależności od czasu do zgonu – analiza podstawowa | 45 |
| Tabela 17. | Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia – analiza wrażliwości | 45 |
| Tabela 18. | Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi | 45 |
| Tabela 19. | Wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w badaniu Chouaid 2013 | 46 |
| Tabela 20. | Wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w badaniu Huang 2019 | 46 |
| Tabela 21. | Wartości użyteczności uwzględnione w analizie – podsumowanie | 47 |
| Tabela 22. | Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie | 48 |
| Tabela 23. | Schematy dawkowania leków oraz RDI – analiza podstawowa | 49 |
| Tabela 24. | Koszt za opakowanie preparatu Lumykras® | 50 |
| Tabela 25. | Koszt i dawkowanie DOC | 50 |
| Tabela 26. | Koszty i dawkowanie schematów chemioterapii | 51 |
| Tabela 27. | Koszt nintedanibu – dane z przetargów i limit finansowania | 51 |
| Tabela 28. | Koszt i dawkowanie NIN | 52 |
| Tabela 29. | Koszty i dawkowanie filgrastymu– dane wykorzystane w analizie | 53 |
| Tabela 30. | Koszt i dawkowanie deksametazonu | 54 |
| Tabela 31. | Koszt i dawkowanie kwasu foliowego | 54 |
| Tabela 32. | Koszt i dawkowanie witaminy B ₁₂ | 54 |
| Tabela 33. | Jednorazowy koszt podania DOC, PMX, WIN, GEM oraz G-CSF | 55 |
| Tabela 34. | Koszty podania schematów chemioterapii | 55 |
| Tabela 35. | Koszty monitorowania - SOT | 56 |
| Tabela 36. | Koszty monitorowania – schematy chemioterapii | 57 |
| Tabela 37. | Udziały w kolejnej linii leczenia | 57 |
| Tabela 38. | Udziały leków w kolejnej linii leczenia | 58 |
| Tabela 39. | Koszty kolejnej linii leczenia aktywnego | 58 |
| Tabela 40. | Koszty leczenia duszności, leukopenii, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego i zwiększenia aktywności ALT/AST | 60 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabela 41. | Koszty leczenia biegunki, gorączki neutropenicznej, neutropenii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii..... | 60 |
| Tabela 42. | Koszty leczenia zmęczenia | 61 |
| Tabela 43. | Koszt opieki terminalnej..... | 61 |
| Tabela 44. | Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie | 61 |
| Tabela 45. | Wyniki oceny klinicznej SOT vs DOC..... | 64 |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| Tabela 62. | Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed..... | 110 |
| Tabela 63. | Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC)..... | 110 |
| Tabela 64. | Charakterystyka analizy ekonomicznej NICE 2022 dotyczącej rozważanego problemu zdrowotnego..... | 111 |
| Tabela 65. | Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP | 112 |

SPIS WYKRESÓW

| | | |
|------------|---|----|
| Wykres 1. | Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla SOT i DOC..... | 29 |
| Wykres 2. | Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe OS dla SOT i DOC – analiza podstawowa | 29 |
| Wykres 3. | Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla SOT i DOC | 31 |
| Wykres 4. | Krzywe Kaplana-Meiera oraz parametryczne krzywe PFS dla SOT vs DOC – analiza podstawowa | 32 |
| Wykres 5. | Krzywe OS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC | 34 |
| Wykres 6. | Wykres reszt Schoenfelda dla OS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC..... | 35 |
| Wykres 7 | Wykres funkcji hazardu dla OS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC | 35 |
| Wykres 8. | Krzywa Kaplana-Meiera dla SOT oraz parametryczne krzywe OS dla SOT, NIN + DOC oraz DOC– analiza podstawowa..... | 36 |
| Wykres 9. | Krzywe PFS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC | 37 |
| Wykres 10. | Wykres reszt Schoenfelda dla PFS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC..... | 38 |

| | |
|--|----|
| Wykres 11. Wykres funkcji hazardu dla PFS z badania LUME-Lung-1 – NIN + DOC vs DOC | 38 |
| Wykres 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla SOT oraz parametryczne krzywe PFS dla SOT, NIN + DOC oraz DOC– analiza podstawowa | 39 |
| Wykres 13. Krzywe przeżycia dla SOT, DOC oraz NIN + DOC – analiza podstawowa | 41 |
| Wykres 14. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTD oraz modelowana krzywa TTD dla SOT | 42 |
| Wykres 15. Krzywe TTD oraz PFS dla SOT, DOC oraz NIN + DOC – analiza podstawowa | 44 |



SPIS RYSUNKÓW

| | |
|--|-----|
| Rysunek 1. Struktura 3-stanowego modelu <i>partitioned survival</i> | 17 |
| Rysunek 2. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja..... | 111 |

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 57.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

| Wymaganie | Rozdział / Strona / 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. | Rozdz. 3 |
| § 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera: | |
| 1. analizę podstawową | Rozdz. 5 |
| 2. analizę wrażliwości | Rozdz. 6 |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...) | Rozdz. A.2.1 |
| § 5.2 Analiza podstawowa zawiera: | |
| 1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...) | Rozdz. 5 |
| 2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | Rozdz. 5 |
| 3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; | Rozdz. 5 |
| 4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; | Rozdz. 5 |
| 5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdz. 3 |
| 6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdz. 4.1 |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...) | TAK |
| § 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 |

| Wymaganie | | Rozdział / Strona / Tabela |
|--|--|----------------------------|
| § 5.5 | | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach: | 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | Rozdz. 5 |
| | 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | Rozdz. 5 |
| § 5.6 | | |
| Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: | 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | Rozdz. A.1 |
| | 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) | |
| | 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | |
| § 5.7 | | |
| Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. | | Rozdz. 2.10 |
| § 5.8 | | |
| Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...). | | Rozdz. A.2.2 |
| § 5.9 Analiza wrażliwości zawiera: | | |
| 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań | | Rozdz. 6.1 |
| 2. uzasadnienie zakresów zmienności | | Rozdz. 6.1 |
| 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | | Rozdz. 6.2 |
| § 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | | |
| 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | Rozdz. 2.5 |
| 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | | Rozdz. 2.5 |
| § 5.11 | | |
| Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej. | | Rozdz. 2.6 |
| § 5.12 | | |
| Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4. | | Rozdz. A.2 |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|----------------------------|
| § 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać: | |
| 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; | Rozdz. 11 |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | Rozdz. 11 |

[Redacted Section Header]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano bazę danych PubMed [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>], oraz strony internetowe wybranych agencji HTA:

- AOTMiT [<https://bipold.aotm.gov.pl/>],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [<https://www.cadth.ca/>],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [<https://www.has-sante.fr/>],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [<https://www.nice.org.uk/>],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [<https://www.scottishmedicines.org.uk/>].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 5 maja 2022 roku za pomocą odpowiedniej strategii. Zaimplementowana strategia zawierała słowa klucze określające typ publikacji oraz rozważaną interwencję. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

| Lp. | Zapytanie/słowo klucz | PubMed |
|--|---|-----------|
| #1 | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model | 5 659 518 |
| #2 | NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm" | 213 700 |
| #3 | sotoras b OR Lumykras OR Lumakras | 111 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 14 |
| Data ostatniego przeszukania: 5 maja 2022 | | |

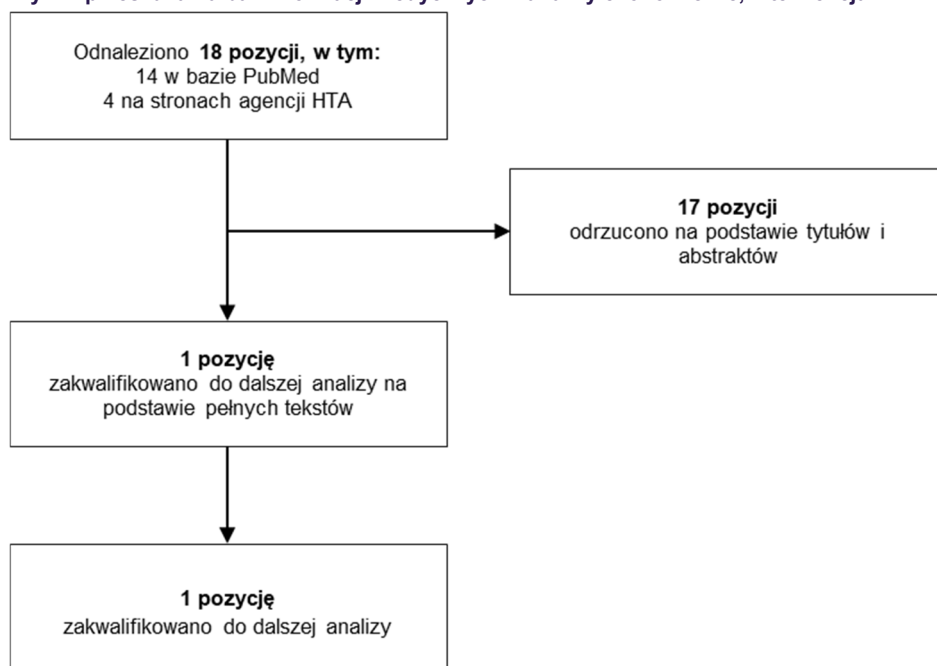
Tabela 63.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC)

| Agencja | Zapytanie / słowo klucz | Liczba rekordów | |
|---------|---|-----------------|--------------------------------------|
| | | Odnalezionych | Wybranych do analizy pełnych tekstów |
| AOTMiT | Szukaj: lumykras, lumakras | 0 | 0 |
| CADTH | Search: lumykras, lumakras Result type: Reports | 0 | 0 |
| HAS | Medicines: lumykras, lumakras | 0 | 0 |

| Agencja | Zapytanie / słowo klucz | Liczba rekordów | |
|---------------------------------------|--|-----------------|--------------------------------------|
| | | Odnalezionych | Wybranych do analizy pełnych tekstów |
| ISPOR | Keyword: <i>lumykras, lumakras</i> | 0 | 0 |
| NICE | Search: <i>lumykras, lumakras</i> Document type: <i>Guidance</i> | 2 | 1 |
| SMC | Medicines advice: <i>lumykras, lumakras</i> | 2 | 0 |
| Łącznie | | 4 | 1 |
| Data przeszukania: 5 maja 2022 | | | |

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 18 pozycji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 1 publikację. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionej analizy ekonomicznej dotyczącej rozważanego problemu.

Tabela 64.
Charakterystyka analizy ekonomicznej NICE 2022 dotyczącej rozważanego problemu zdrowotnego

| Parametr | Analiza NICE 2022 |
|------------|--|
| Populacja | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na platynie i/lub immunoterapią anty PD-1/PD-L1 |
| Porównanie | SOT vs DOC |

| Parametr | Analiza NICE 2022 |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Sposób modelowania, typ analizy | Partitioned survival analysis |
| Horyzont czasowy, długość cyklu | Dożywni, tydzień |
| Państwo, perspektywa analizy | Wielka Brytania, płatn ka publicznego |
| Wyniki | ICER: SOT vs DOC: 43 660 £/QALY |
| Stopa dyskontowa | 3,5% |

A.2.2. Użyteczności

W toku prac nad analizą zidentyfikowano analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) w terapii I linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym [12]. W ramach wspomnianej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej pod kątem użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP. Przegląd jest wiarygodny, spełnia wymogi stawiane przeglądom wykonywanym na potrzeby wniosków refundacyjnych i nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania). Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono 25 marca 2019 roku.

Publikacje zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym wykonanym w ramach analizy Keytruda 2019 [12] wraz z raportowanymi w nich użytecznościami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

| Publikacja | Metoda pomiaru użyteczności | Charakterystyka badania | Wyniki |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|--|
| Chouaid 2013 [19]^a | EQ-5D. EQ-VAS | Cel: ocena jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP Badana grupa: chorzy leczeni w ramach I, II, III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu Charakterystyka grupy: 263 osoby, 61,2% mężczyzn, wiek ≥ 18 lat, z NDRP stopnia IIIB/IV, ze statusem 0-2 wg ECOG Państwo: badanie wieloośrodkowe (Europa, Canada, Australia, Turcja) | Wszyscy pacjenci (N = 255) średnia: 0,66 (SD=0,29); pierwsza linia PF (n = 111) średnia: 0,71 (SD=0,24); pierwsza linia PD (n = 26) średnia: 0,67 (SD=0,2); druga linia PF (n = 44) średnia: 0,74 (SD=0,18); druga linia PD (n = 17) średnia: 0,59 (SD=0,34); trzecia/czwarta linia PF (n = 24) średnia: 0,62 (SD=0,29); trzecia/czwarta linia PD (n = 21) średnia: 0,46 (SD=0,38); Ogółem: PF (n = 182) średnia: 0,70 (SD=0,25); PD (n = 64) średnia: 0,58 (SD=0,32) |

| Publikacja | Metoda pomiaru użyteczności | Charakterystyka badania | Wyniki |
|-------------------------------|-----------------------------|--|---|
| Huang 2019 [20] ^{b)} | EQ-5D-3L | <p>Cel: porównanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią za pomocą analizy Q-TWiST</p> <p>Badana grupa: populacja badań KN010 (zaawansowany NDRP, II linia leczenia, ekspresja PD-L1\geq1%) oraz KN024 (NDRP stopnia IV, I linia leczenia, ekspresja PD-L1\geq50%)</p> | <p>Użyteczności dla I linii NDRP (stopnia IV):</p> <p>PFS bez AE (TWiST): 0,803</p> <p>PFS z AE (TOX): 0,727</p> <p>PPS (REL): 0,716</p> |

a) Przedstawiono tylko wyniki tylko dla skali EQ-5D

b) Przedstawiono tylko wyniki dla populacji z badania KN024

Q-TWiST – *Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of Treatment*

TWiST – czas od randomizacji do progresji choroby bez współwystępujących działań niepożądanych stopnia 3+ (ang. *Time without symptoms or toxicities*)

TOX – czas od randomizacji do progresji choroby ze współwystępującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3+ (ang. *Toxicity*)

REL – czas od progresji choroby do zgonu (ang. *Relapse*)

A.3. Parametry modelu

Zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności znajduje się na zakładce *Model parameters* w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym.