



**XALKORI® (KRYZOTYNIB) U WCZEŚNIEJ
LECZONYCH CHORYCH
NA ZAAWANSOWANEGO
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO
RAKA PŁUCA Z REARANŻACJĄ W GENIE
ALK**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 10 lipca 2013

W dniu 10 lipca 2013 r. analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-18648-3/KWA/13 z dnia 04 lipca 2013 r.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|--------------------------|--|
| [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---|----------|
| Indeks skrótów | 5 |
| Streszczenie..... | 6 |
| 1. Cel i zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia | 9 |
| 2. Analiza wpływu na budżet..... | 9 |
| 2.1. Horyzont czasowy..... | 9 |
| 2.2. Populacja | 10 |
| 2.2.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których kryzotynib może być zastosowany | 10 |
| 2.2.2. Populacja docelowa wskazana we wniosku | 11 |
| 2.2.3. Populacja, w której kryzotynib jest obecnie stosowany | 11 |
| 2.2.4. Populacja w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda / nie wyda decyzji o objęciu refundacją | 11 |
| 2.3. Perspektywa | 16 |
| 2.4. Scenariusze porównywane | 16 |
| 2.5. Udziały w rynku analizowanych technologii medycznych | 19 |
| 2.6. Koszty związane ze stosowaniem analizowanych technologii medycznych ... | 22 |
| 2.6.1. Koszt leków | 22 |
| 2.6.2. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia..... | 29 |
| 2.6.3. Koszt leczenia działań niepożądanych | 31 |
| 2.6.4. Koszt kolejnych linii leczenia | 33 |
| 2.6.5. Koszt podania leków..... | 35 |
| 2.6.6. Koszt opieki paliatywnej | 35 |
| 2.6.7. Całkowite koszty różniące | 35 |
| 2.7. Wydatki budżetowe..... | 39 |

| | |
|--|----|
| 2.7.1. Aktualne wydatki budżetowe | 39 |
| ■ [redacted] | 40 |
| ■ [redacted] | 41 |
| ■ [redacted] | 42 |
| 2.8. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 44 |
| ■ [redacted] | 44 |
| ■ [redacted] | 46 |
| ■ [redacted] | 49 |
| 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych | 52 |
| 5. Aspekty etyczne i społeczne | 53 |
| 6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej | 56 |
| 7. Podsumowanie i wnioski końcowe | 57 |
| 8. Załączniki..... | 59 |
| 8.1. Przegląd systematyczny do oceny częstości występowania rearanżacji w genie ALK | 59 |
| 8.2. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród laboratoriów | 62 |
| 8.3. Zachorowalność na NDRP w Polsce | 66 |
| 9. Spis tabel..... | 67 |
| 10. Spis rysunków..... | 71 |
| 11. Bibliografia | 72 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|-------|--|
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ALK | ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego |
| CRIZ | kryzotynib |
| DOC | docetaksel |
| EGFR | ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego |
| GEM | gemcytabina |
| MZ | Minister Zdrowia |
| n/d | nie dotyczy |
| NDRP | niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| PEM | pemetreksed |
| PL | program lekowy |
| RSS | ang. <i>risk sharing scheme</i> – instrument podziału ryzyka |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia |
| WIN | winorelbina |

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena finansowych, etycznych oraz społecznych konsekwencji zakwalifikowania kryzotynibu (nazwa handlowa Xalkori[®]), stosowanego w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK (rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego), do nowego *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*. Kryzotynib w omawianym wskazaniu nie jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego, a chorzy na NDRP z rearanżacją w genie ALK otrzymują głównie docetaksel (DOC) i pemetreksed (PEM). Wybrane komparatory nie mają wskazania w leczeniu chorych z rearanżacją w genie ALK, jednak są stosowane ze względu na słabo rozwiniętą diagnostykę rearanżacji w genie ALK w Polsce. Chorzy z rearanżacją w genie ALK leczeni są w sposób typowy dla ogólnego rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca. Obie technologie opcjonalne są obecnie refundowane w leczeniu NDRP.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, finansującego leczenie chorych na NDRP oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2014-2015. Populację docelową w analizie stanowią wcześniej leczeni dorośli chorzy na NDRP, którzy uzyskali dodatni wynik testu na rearanżację w genie ALK. Wielkość tej populacji została wyznaczona na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań na raka płuca w Polsce, informacji udzielonych przez ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii oraz na podstawie informacji otrzymanych od laboratoriów genetycznych wykonujących testy diagnostyczne w Polsce.

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której dorośli chorzy na NDRP z rearanżacją w genie ALK leczeni są w ramach obowiązującego *Programu leczenia NDRP* docetaksem (DOC) lub pemetrekselem (PEM). Terapia kryzotynibem nie jest finansowana w ramach obowiązującego *Programu leczenia NDRP*. W scenariuszu „nowym” przyjęta została sytuacja, w której dodatkowo kryzotynib w omawianym wskazaniu finansowany będzie w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika publicznego, wyznaczony został jako różnica pomiędzy wskazanymi scenariuszami.

Parametrami uwzględnianymi w analizie były: wielkość populacji docelowej, udziały w rynku ocenianych technologii medycznych oraz koszty związane z ich stosowaniem.

WYNIKI

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania leku Xalkori® w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* spowoduje w perspektywie płatnika publicznego

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników przedstawionych z perspektywy płatnika publicznego (pacjent ponosi nieznaczną część kosztów leczenia).

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie rozważono sytuację, w której finansowanie kryzotynibu (produkt Xalkori®), stosowanego w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK odbywać się będzie w ramach *Programu leczenia*

niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34). Decyzja ta nie spowoduje dodatkowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Zakwalifikowanie kryzotynibu do *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* u wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK wpłynie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, znacząco przyczyni się do poprawy jakości życia oraz zapewni chorym najbardziej optymalną, celowaną, odpowiednio dobraną i bezpieczną terapię. Zasadne zatem jest rekomendowanie stosowania CRIZ w możliwie najwcześniejszym etapie leczenia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku ludzi młodych i ich rodzin (zaobserwowano, że guzy przejawiające rearanżację w genie ALK występują zwykle u chorych niepalących i relatywnie młodszych od osób bez rearanżacji w genie ALK), którzy zyskują szansę na przedłużenie życia w lepszej jakości.

Przy podejmowaniu decyzji odnośnie do zasadności finansowania CRIZ w ramach programu lekowego należy też wziąć pod uwagę, że jest to jedyna technologia medyczna spośród analizowanych, wskazana w leczeniu chorych z rearanżacją ALK. Należy również przewidywać, że w przypadku zakwalifikowania produktu Xalkori® do *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*, lek ten stosowany będzie w wąskiej grupie chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne (tj. u chorych z rearanżacją w genie ALK).

Mała liczba chorych [REDAKTOWANO] kwalifikujących się do leczenia pozwala traktować CRIZ jako technologię sierocą. Należy również zaznaczyć, że CRIZ jest stosowany w leczeniu zaawansowanej choroby nowotworowej. Aspekty te powinny być brane pod uwagę przez Podmiot podejmujący decyzję odnośnie do refundacji CRIZ.

1. Cel i zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji kryzotynibu (Xalkori®), stosowanego w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego) w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2014 oraz 2015, który jest zgodny z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1].

Na podstawie danych z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych [3] określono, że zachorowalność na NDRP nie zmienia istotnie w kolejnych latach (poziom stabilny).

Spośród chorych kwalifikujących się do leczenia CRIZ (Tabela 2.), w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania CRIZ w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* lek stosowany będzie w 2014 roku u [REDACTED] (wartości, zgodne z opinią ekspertów, wskazane w rozdziale 2.5.)¹. W czasie pierwszych dwóch lat refundacji leku, leczonych może być zatem [REDACTED] kwalifikujących się. Ponadto, w drugim

roku refundacji względem pierwszego, nastąpił wzrost udziału w rynku tylko o 15 punktów procentowych. Pozostałe udziały w rynku będą osiągane w kolejnych latach, jednak nie będzie to już istotny wzrost udziałów w rynku względem roku poprzedniego.

Wnioskować zatem można, że liczba chorych na NDRP w latach 2014 i 2015 będzie na porównywalnym poziomie, zaś dwuletni horyzont czasowy jest wystarczający do osiągnięcia stabilizacji na rynku.

2.2. Populacja

2.2.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których kryzotynib może być zastosowany

Populację badaną w analizie wpływu na budżet dla kryzotynibu, zgodnie z Wytycznymi AOTM, stanowią wszyscy chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana [1]. Kryzotynib zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xalkori®* [7] wskazany jest w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca u wcześniej leczonych chorych z rearanżacją w genie ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego).

Na podstawie *Analizy klinicznej* wnioskować można, że w Polsce rocznie NDRP (niedrobnokomórkowy rak płuca) miejscowo zaawansowanego oraz z przerzutami diagnozowany jest u 10 624 do 13 280 osób a wskaźnik chorobowości będzie zawierał się w przedziale od 7 118 do 8 898 osób. [14] Test na obecność rearanżacji w genie ALK jest obecnie wykonywany sporadycznie (z uwagi na brak finansowania przez NFZ²).

W celu oszacowania częstości występowania rearanżacji w genie ALK wśród populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykonano przegląd systematyczny

² Na podstawie opinii ekspertów oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród laboratoriów wykonujących testy na rearanżację w genie ALK w Polsce.

badania klinicznych, scharakteryzowany w załączniku. Określona w wyniku tego przeglądu częstość występowania rearanżacji w genie ALK wyniosła średnio 4,3%.

Po uwzględnieniu rocznej liczby chorych na NDRP (od 7 118 do 8 898 osób) oraz częstości występowania rearanżacji w genie ALK szacować można, że rocznie w Polsce choruje 306-383 chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK. Wskazane wartości dotyczą jednak chorych nowodiagnozowanych.

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych (odpowiedzi klinicystów wskazano w załączniku do *Analizy klinicznej*) stwierdzono, że wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją w genie ALK będzie maksymalnie około 100-160 rocznie. Nie wszyscy jednak będą się kwalifikować do leczenia CRIZ.

2.2.2. Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku jest tożsama z populacją, w której technologia może być stosowana. Liczbę chorych przedstawiono w rozdziale 2.2.1.

2.2.3. Populacja, w której kryzotynib jest obecnie stosowany

[Redacted content]

2.2.4. Populacja w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda / nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W analizie przyjęto, iż kryzotynib w przypadku braku decyzji o refundacji w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*

oraz braku decyzji o refundacji testów na obecność rearanżacji w genie ALK będzie stosowany analogicznie, [REDACTED]

[REDACTED]

Do oceny liczby chorych leczonych CRIZ w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* posłużono się:

- opinią ekspertów klinicznych,
- ankietą przeprowadzoną wśród laboratoriów diagnostycznych w Polsce.

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych⁴ stwierdzono, że spośród chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją w genie ALK [REDACTED] CRIZ leczonych będzie około [REDACTED] odpowiednio w 2014 i 2015 roku (wartość średnia chorych kwalifikujących się do leczenia CRIZ, określona na podstawie opinii ekspertów). Szczegółowe odpowiedzi udzielone przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

⁴. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów przedstawiono w załączniku w *Analizie klinicznej*.

Tabela 1.

Liczba chorych leczonych CRIZ w przypadku finansowania leku w ramach Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34), wskazane przez ekspertów klinicznych

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

Zródło: opracowanie własne na podstawie opinii ekspertów

Oszacowanie liczby chorych leczonych CRIZ wykonano również w oparciu o dane z laboratoriów diagnostycznych. Przeprowadzone badania wskazują, iż rearanżacja w genie fuzyjnym ALK i mutacje aktywujące w genie EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu) wzajemnie się wykluczają [14]. W związku z tym przeprowadzono badanie ankietowe wśród laboratoriów diagnostycznych, wykonujących testy na obecność wskazanych mutacji (pytania skierowane do pracowników laboratoriów oraz wyniki ankiety wskazano w załączniku). Na podstawie wykonanego badania ankietowego oceniono, że obecnie w Polsce wykonuje się [redacted] na mutacje aktywujące w genie EGFR. Szacuje się, że częstość występowania mutacji aktywującej w genie kodującym EGFR wynosi około 10% [2]. Zatem 90% testów na obecność mutacji daje wynik negatywny. U tych chorych możliwe jest występowanie rearanżacji w genie ALK.

Zgodnie z przeglądem wykonanym w niniejszej analizie (przedstawionym w załączniku) częstość występowania rearanżacji w genie ALK wynosi średnio 4,3%. Biorąc pod uwagę liczbę testów na mutację EGFR, odsetek chorych, u których mutacja ta występuje oraz częstość występowania rearanżacji w genie ALK oszacowano populację chorych, u których kryzotynib może być stosowany (Tabela 2.).

Dokonano ponadto analizy zmiany oszacowanej liczby chorych w horyzoncie analizy. Przybliżeniem zmiany liczby chorych kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem może być zmiana zachorowalności na NDRP. W tym celu przeanalizowano zachorowalność na NDRP w Polsce (dane przedstawiono w załączniku). Wykonano prognozę zachorowalności na NDRP na lata 2014-2015 (regresja liniowa). Na podstawie wykonanej prognozy wnioskować można, że liczba nowodiagnozowanych

chorych nie zmienia się znacząco w latach 2014-2015. W związku z tym przyjęto stałą liczbę chorych kwalifikujących się leczenia kryzotynibem w latach 2014-2015 (Tabela 2.).

Tabela 2.

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

Źródło: opracowanie własne

Spośród chorych kwalifikujących się do leczenia CRIZ (Tabela 2.), w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania CRIZ w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* lek stosowany będzie [REDACTED] (wartości, zgodne z opinią ekspertów, wskazane w rozdziale 2.5.). Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.

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

Źródło: opracowanie własne

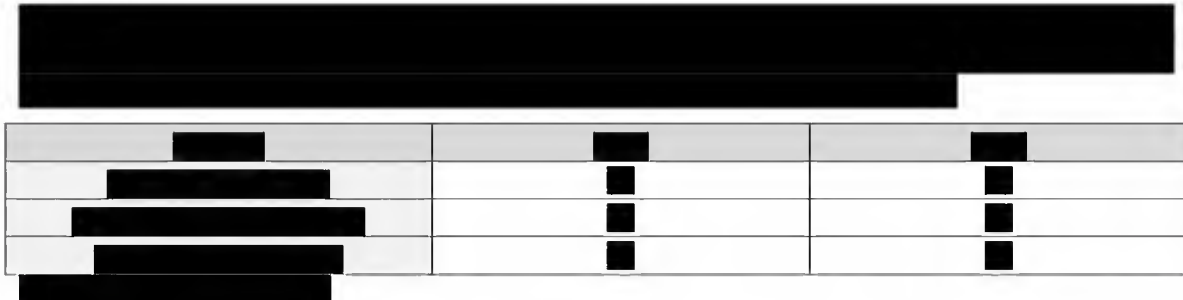
W przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej zakwalifikowania kryzotynibu do *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*, kryzotynib może być stosowany w 2014 roku u [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wykorzystano oszacowania określone w oparciu o badanie ankietowe prowadzone wśród

laboratoriów diagnostycznych (w tym przypadku możliwe było określenie liczby wcześniej leczonych chorych, rozpoczynających terapię w II linii).

W celu określenia całkowitej liczby chorych (tj. chorych rozpoczynających leczenie w II linii oraz kontynuujących terapię) stosujących CRIZ w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* w kolejnych latach, konieczne jest uwzględnienie czasu trwania terapii, czasu przeżycia całkowitego oraz odsetka chorych, u których wystąpiła progresja w II linii terapii. Wartości te określono na podstawie *Modelu*⁵ wykorzystanego w *Analizie ekonomicznej* [16]. Dodatkowo, uwzględnić należy udziały w rynku CRIZ w III linii leczenia (przyjęto wartości analogiczne, jak dla II linii leczenia, rozdział 2.5.). Całkowitą liczbę chorych leczonych CRIZ (w II oraz w III linii po niepowodzeniu DOC i PEM), uwzględniającą chorych rozpoczynających leczenie oraz chorych kontynuujących terapię w latach 2014-2015 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.



Zauważyć należy, że wartości liczby chorych leczonych CRIZ wskazane przez ekspertów klinicznych i oszacowane na podstawie danych otrzymanych z laboratoriów diagnostycznych są zbieżne.

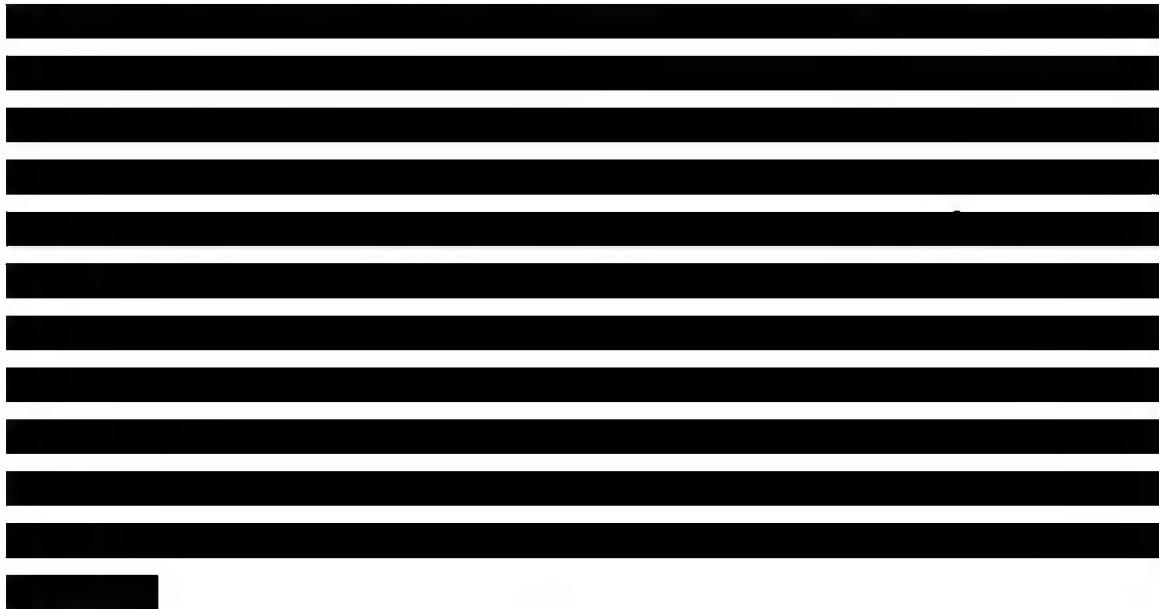
⁵ Na podstawie *Modelu* wnioskować można, że prawdopodobieństwa przeżycia 1. roku wśród chorych leczonych CRIZ było równe 74%, 2. roku 51%, 3. roku 33%. Progresja u chorych leczonych DOC wystąpiła u 88% chorych w I roku, zaś u chorych leczonych PEM u 69% chorych.

2.3. Perspektywa

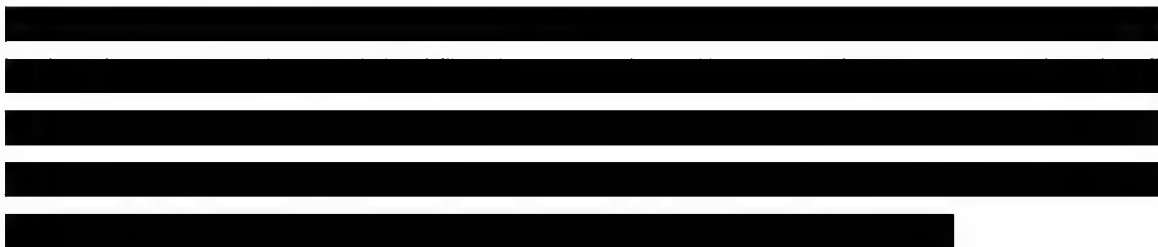
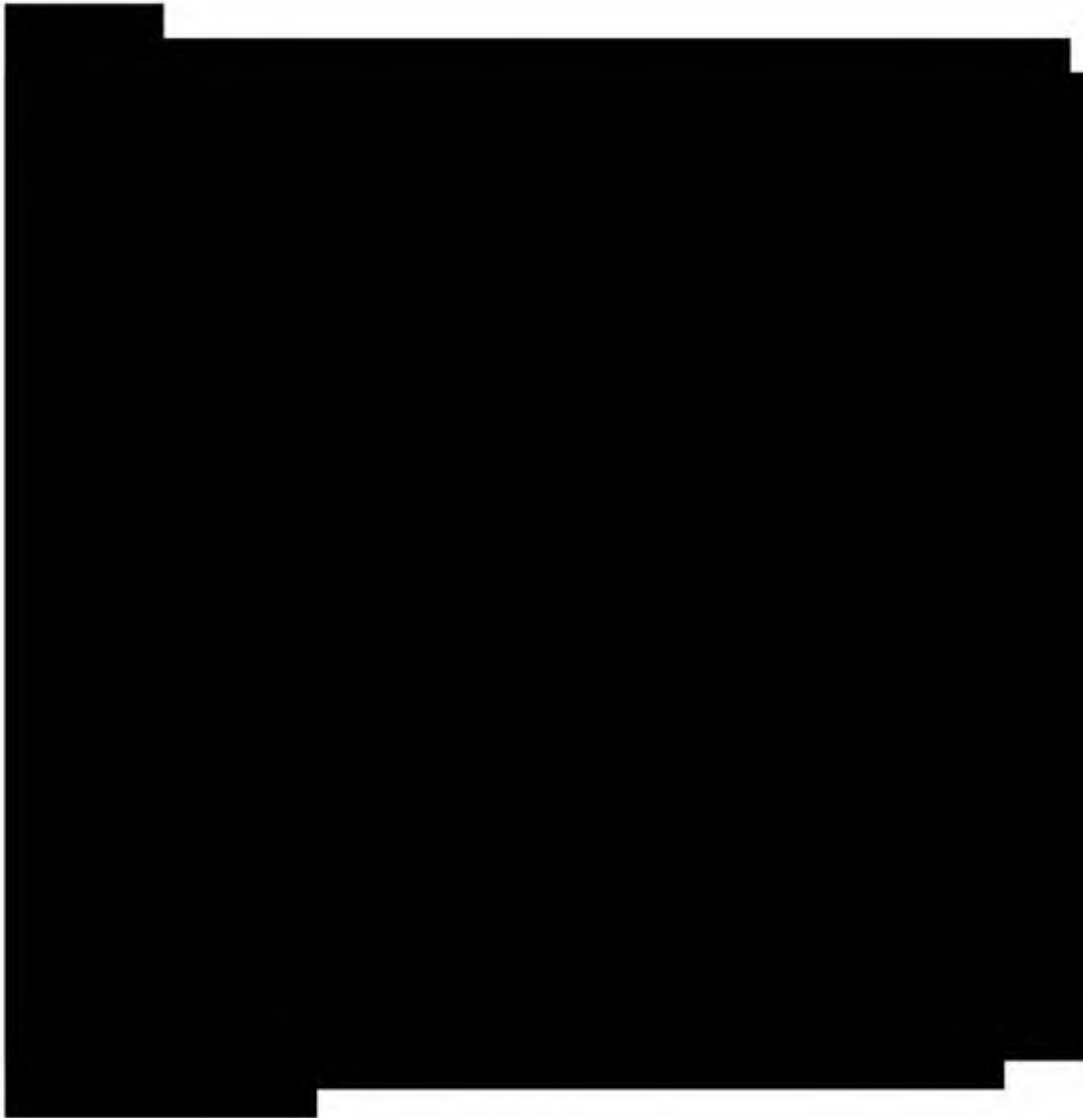
Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r.* [22], dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

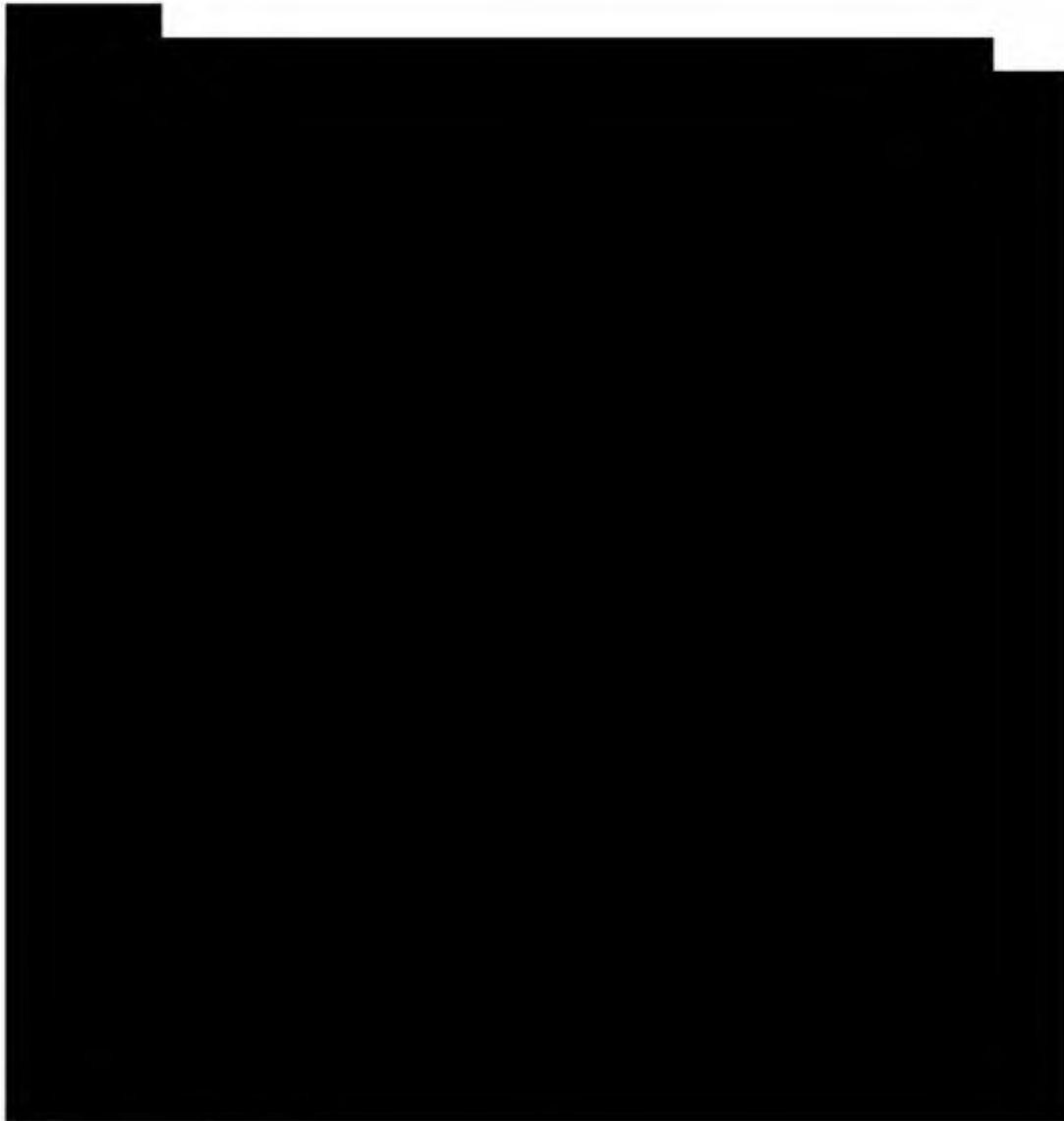
- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub właściwi ministrowie),
- z perspektywy wspólnej, czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy.

2.4. Scenariusze porównywane



⁶ Program definiuje obecnie praktykę leczenia chorych na NDRP w I i II linii terapii.





Źródło: opracowanie własne

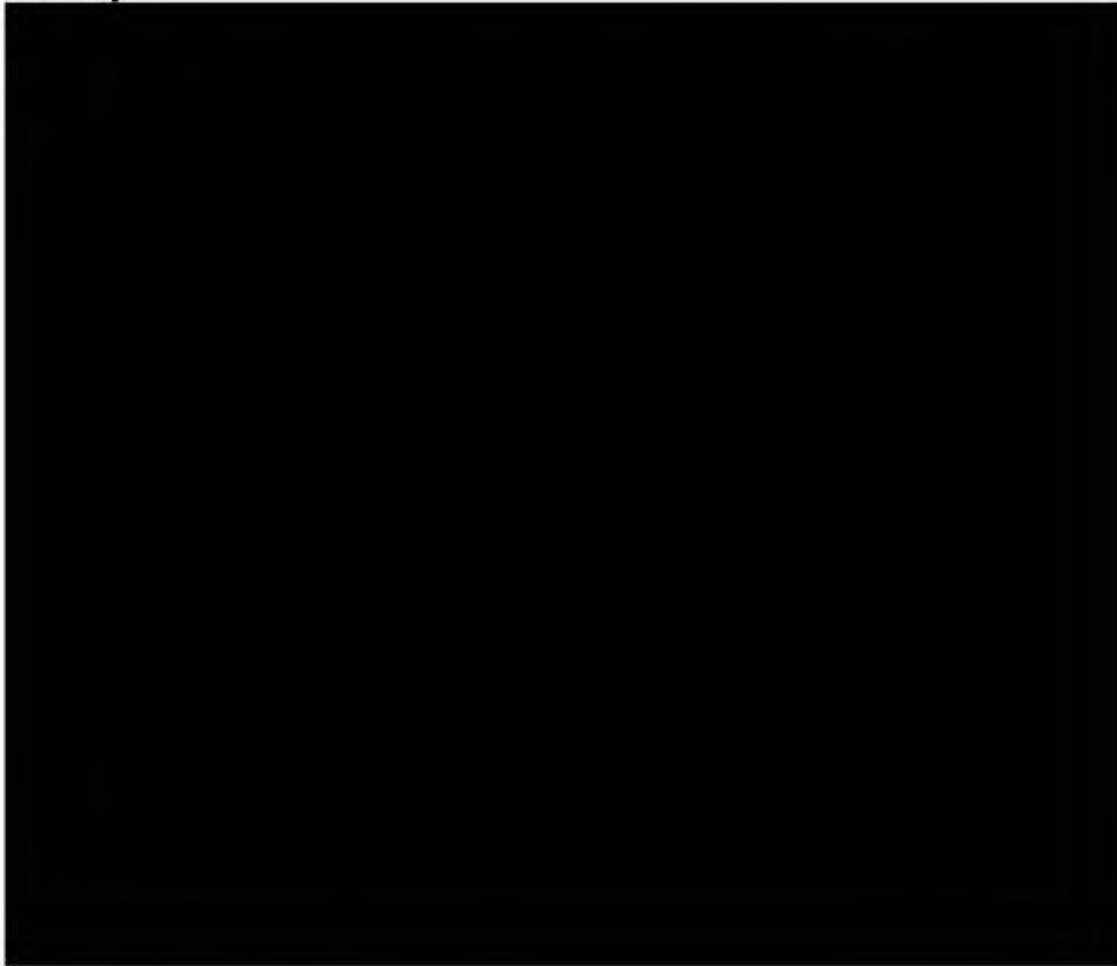
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy warianty: minimalny, prawdopodobny i maksymalny. Warianty te zależą od wielkości populacji docelowej chorych, u których możliwe jest zastosowanie kryzotynibu.



Analizowane scenariusze oraz ich warianty przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 3.).

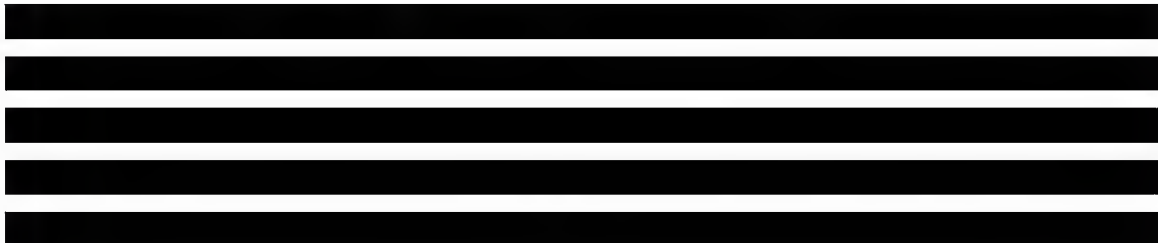
Rysunek 3.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet oraz ich warianty



Źródło: opracowanie własne

2.5. Udziały w rynku analizowanych technologii medycznych



[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [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] | [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] | [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]

2.6. Koszty związane ze stosowaniem analizowanych technologii medycznych

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [16]. Zauważyć należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają wyłącznie koszty różniące ocenianych technologii medycznych. Koszty różniące zdefiniować tutaj należy, jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy.

Do oceny kosztów leczenia posłużono się *Modelem*, wykorzystanym w *Analizie ekonomicznej* [16].

W *Analizie ekonomicznej* jako koszty różniące wskazano:

- koszt leków CRIZ, DOC i PEM,
- koszt podania leków,
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszt leczenia działań niepożądanych,
- koszt kolejnych linii leczenia,
- koszt opieki paliatywnej.

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Kryzotynib

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Źródło: opracowanie własne

2.6.1.2. Docetaksel

Cenę DOC oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]. Dane przedstawiono w poniższej tabeli (na rok 2013).

Tabela 10.
Cena i wysokość limitu finansowania DOC w 2013 roku

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. a 1 ml | 1013.0, Docetaxelum | 228,42 | 242,13 | 242,13 |
| Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. a 4 ml | 1013.0, Docetaxelum | 857,84 | 909,31 | 909,31 |
| Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. a 7 ml | 1013.0, Docetaxelum | 2247,7 | 2382,56 | 2382,56 |
| Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg | 1 fiol. a 2 ml | 1013.0, Docetaxelum | 246,02 | 260,78 | 260,78 |
| Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg | 1 fiol. a 8 ml | 1013.0, Docetaxelum | 997,27 | 1057,11 | 1057,11 |
| Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg | 1 fiol. a 16 ml | 1013.0, Docetaxelum | 1053,97 | 1117,21 | 1117,21 |
| Docetaxel Hospira, koncentrat do | 1 fiol. a 2 ml | 1013.0, Docetaxelum | 64,8 | 68,69 | 68,69 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania |
|--|---|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | | | | | |
| Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. á 8 ml | 1013.0, Docetaxelum | 259,2 | 274,75 | 274,75 |
| Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. á 16 ml | 1013.0, Docetaxelum | 486 | 515,16 | 515,16 |
| Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml | 1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml | 1013.0, Docetaxelum | 70,92 | 75,18 | 75,18 |
| Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml | 1 fiol. a 2 ml + 1 fiol. rozp. a 6 ml | 1013.0, Docetaxelum | 283,69 | 300,71 | 300,71 |
| Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml | 1 fiol. a 0,5 ml (+ rozp. 1,5 ml) | 1013.0, Docetaxelum | 97,98 | 103,86 | 103,86 |
| Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml | 1 fiol. a 2 ml (+ 1 fiol. rozp. a 6 ml) | 1013.0, Docetaxelum | 538,92 | 571,26 | 571,26 |

Źródło: opracowanie na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

W analizie wpływu na budżet, podobnie jak w *Analizie ekonomicznej* wyznaczono średnią cenę za miligram DOC, uwzględniając liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych produktów, oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych NFZ [12]. W obliczeniach uwzględniono ponadto zmieniającą się wielkość marży hurtowej od 2014 roku.

W celu określenia kosztu stosowania DOC posłużono się *Modelem* wykorzystanym w *Analizie ekonomicznej*, w którym uwzględniono dawkę DOC, jaką przyjmowali chorzy w badaniu *PROFILE 1007*, równą 75 mg/m^2 powierzchni ciała, równej $1,8 \text{ m}^2$ [16, 23]. Dawka ta jest zgodna z charakterystyką tego produktu leczniczego oraz z *Programem lekowym leczenia NDRP* [14, 19]. Lek jest podawany w 1. dniu 21-dniowego cyklu. [14, 19].

Tabela 11.
Miesięczny koszt terapii DOC (PLN) w 2013 roku

| Koszt za mg p. NFZ | Dawkowanie w 21-dniowym cyklu leczenia | Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia | Koszt w miesiącu* p. NFZ |
|--------------------|--|--|--------------------------|
| 11,98 PLN | 75 mg/m ² | 1 | 2 284 PLN |

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz zgodnie z *Programem lekowym leczenia NDRP* do kosztu leku doliczono koszt premedykacji [14, 19].

W dniu poprzedzającym zastosowanie DOC oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować deksametazon w dawce dobowej 16 mg przez 3 dni.

W celu oszacowania kosztu premedykacji określono cenę deksametazonu. Posłużono się *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]. Na podstawie cen poszczególnych opakowań oraz danych sprzedażowych NFZ wyznaczono średnie ceny za miligram [12]. Wartości prezentuje poniższa tabela.

Tabela 12.
Koszt premedykacji w przypadku terapii DOC w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN)

| Koszt za mg p. NFZ | Koszt za mg p. wspólna | Dawkowanie na dobę (mg) | Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia | Koszt p. NFZ | Koszt p. wspólna | Koszt za mg p. NFZ |
|--------------------|------------------------|-------------------------|--|--------------|------------------|--------------------|
| Deksameta-zon | 0,1967 | 0,3628 | 16,00 | 3,00 | 9,44 | 17,42 |

Źródło: opracowanie własne

2.6.1.3. Pemetreksed

Cenę PEM oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]. Dane przedstawiono w poniższej tabeli (na rok 2013).

Tabela 13.
Cena i wysokość limitu finansowania PEM w 2013 roku (PLN)

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.s.subs. | 1034.0, Pemetreksed | 764,1 | 809,95 | 809,95 |
| Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol.s.subs. | 1034.0, Pemetreksed | 3822,12 | 4 051,45 | 4 049,75 |

Źródło: opracowanie na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

W analizie wpływu na budżet, podobnie jak w *Analizie ekonomicznej* wyznaczono średnią cenę za miligram PEM, uwzględniając liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych produktów, oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych NFZ [12]. W obliczeniach uwzględniono ponadto zmieniającą się wielkość marży hurtowej od 2014 roku.

W celu określenia kosztu stosowania PEM posłużono się *Modelem* wykorzystanym w *Analizie ekonomicznej*, w którym uwzględniono dawkę PEM, jaką przyjmowali chorzy w badaniu *PROFILE 1007*, równą 500 mg/m² powierzchni ciała, równej 1,8 m² [16, 23]. Dawka ta jest zgodna z charakterystyką tego produktu leczniczego oraz z *Programem lekowym leczenia NDRP* [14, 19]. Lek jest podawany w 1. dniu 21-dniowego cyklu. [14, 19].

Tabela 14.
Miesięczny koszt terapii PEM w 2013 roku (PLN)

| Koszt za mg p. NFZ | Dawkowanie w 21-dniowym cyklu leczenia | Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia | Koszt w miesiącu* p. NFZ |
|--------------------|--|--|--------------------------|
| 8,10 PLN | 500 mg/m ² | 1 | 10 298 PLN |

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia NDRP* do kosztu leku doliczono koszt premedykacji [14, 19]. W dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować:

- lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę.

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową:

- kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek: codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 mikrogramów doustnie, w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu - co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie;
- witamina B12 w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo, co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni - 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu.

W analizie uwzględniono zatem, iż chorzy stosujący PEM otrzymują premedykację deksametazonem (dawkowanie jak wskazano wyżej), kwasem foliowym (uwzględniono średnią dawkę z zakresu wskazanego w *Programie lekowym leczenia NDRP* w okresie leczenia) oraz witaminą B12 (uwzględniono dawkowanie jak wskazano wyżej). W celu oszacowania kosztu premedykacji określono ceny wskazanych produktów leczniczych stosowanych w premedykacji. Posłużono się *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]. W przypadku witaminy B12 wzięto pod uwagę roztwór do wstrzykiwań. Na podstawie cen poszczególnych opakowań oraz danych sprzedażowych NFZ wyznaczono średnie ceny za miligram poszczególnych terapii [12]. Wartości prezentuje poniższa tabela.

Tabela 15.
Koszt premedykacji w przypadku terapii PEM w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN)

| Substancja | Koszt za mg p. NFZ | Koszt za mg p. wspólna | Dawkowanie na dobę (mg) | Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia | Koszt p. NFZ | Koszt p. wspólna |
|---------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--|--------------|------------------|
| Deksameta-zon | 0,1967 | 0,3628 | 8,00 | 3,00 | 4,72 | 8,71 |
| Witamina B12 | 0,0012 | 0,0019 | 1 000,00 | 0,02 | 3,12 | 5,76 |
| Kwas foliowy | 3,6942 | 3,7128 | 0,68 | 21,00 | 2,79 | 5,14 |

| Substancja | Koszt za mg p. NFZ | Koszt za mg p. wspólna | Dawkowanie na dobę (mg) | Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia | Koszt p. NFZ | Koszt p. wspólna |
|------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--|--------------|------------------|
| Suma | n/d | n/d | n/d | n/d | 10,63 | 19,61 |

Źródło: opracowanie własne

Podkreślić należy, że koszt CRIZ, PEM i DOC ponosi płatnik publiczny. Koszt premedykacji jest współfinansowany przez płatnika publicznego i pacjenta.

2.6.2. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia

Leczenie DOC i PEM odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia NDRP*. W celu oszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia, w analizie wpływu na budżet posłużono się wyceną punktową świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed, docetaksel)* [30]. Jako koszt jednego punktu uwzględniono [redacted] 15]. Koszt monitorowania i diagnostyki chorych leczonych DOC i PEM przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie leczenia

| Świadczenie | Wycena punktowa | Wartość świadczenia (PLN) |
|--|-----------------|---------------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed, docetaksel) | 46,04 | [redacted] |
| Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib) | 59,77 | [redacted] |

Źródło: opracowanie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [30]

Wnioskowanym sposobem finansowania CRIZ jest finansowanie w ramach programu lekowego leczenia NDRP. Dla CRIZ należy zatem również określić wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie leczenia. Obecnie w *Programie leczenia NDRP* finansowane są gefitynib i erlotynib, których zastosowanie wymaga potwierdzenia u chorego występowania mutacji EGFR. W przypadku CRIZ u chorych również należy wykonać test na rearanżację w genie ALK. Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród laboratoriów wykonujących testy na obecność mutacji

EGFR (oraz niekiedy ALK) wnioskować można, że testy na mutację EGFR i ALK przeprowadzać można za pomocą podobnych metod.

Dokonano również analizy pozostałych (poza wykonaniem testu na mutację EGFR) świadczeń związanych z diagnostyką i monitorowaniem, wykonywanych w ramach Programu leczenia NDRP u chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem oraz Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34) [11]. Rozbieżności pomiędzy obowiązującym obecnie programem, a wnioskowanym Programem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34) stwierdzono w następującym zakresie

W związku z tym, w analizie posłużono się wartością ryczałtu za diagnostykę, określonego dla chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem (wartość świadczenia prezentuje tabela powyżej). Dodatkowo doszacowano świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia. Świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia CRIZ wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia CRIZ

| Świadczenie | Częstość wykonywania | Koszt świadczenia miesięczny (PLN) |
|---|--|------------------------------------|
| morfologia krwi z rozmazem | co 4 tygodnie | ■ |
| oznaczenia stężenia kreatyniny | co 4 tygodnie | |
| oznaczenie stężenia bilirubiny | w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie* | |
| oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej | w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie* | |
| oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie* | |
| oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej | co 4 tygodnie | |
| EKG | co 4 tygodnie | |

*z uwagi na konstrukcję modelu przyjęto upraszczające założenie, iż badania wykonywane są co 4 tygodnie w całym okresie leczenia

Źródło: opracowanie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [31]

Koszt świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia określono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informatora o umowach NFZ (koszt punktu, równy 11 PLN) oraz projektu Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34) [11, 15, 31]. Oszacowano, że miesięczny koszt świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia wynosi [REDACTED]. W związku z tym określono, że wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie leczenia chorych leczonych CRIZ [REDACTED].

Koszt monitorowania i diagnostyki ponosi płatnik publiczny.

2.6.3. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, dla których w *Analizie klinicznej* wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Podkreślić należy, że wzięto pod uwagę działania w 3. i 4. stopniu nasilenia⁸, jako działania niepożądane wymagające leczenia (tj. generujące koszty).

W celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono opinię ekspertów klinicznych. Na tej podstawie w analizie uwzględniono, iż spośród zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia, różniących się pomiędzy CRIZ i komparatorami, dodatkowej terapii wymagają gorączka neutropeniczna oraz hipokaliemia (w 50% przypadków)⁹. Analiza bezpieczeństwa kryzotynibu względem chemioterapii została przeprowadzona na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* [28, 29]. Należy jednak podkreślić, że raportowane zdarzenia niepożądane zostały

⁸ Zdarzenia w stopniu nasilenia 3. i 4. określono jako ciężkie zdarzenia niepożądane - zdarzenia zagrażające życiu, zdarzenia związane ze stałym lub znaczącym upośledzeniem oraz zdarzenia prowadzące do hospitalizacji lub przedłużające czas hospitalizacji. Zdarzenia te wymagają leczenia i mogą generować koszty dla płatnika.

⁹ Nie brano pod uwagę działań niepożądanych, których leczenie według eksperta klinicznego odbywa się poprzez odstawienie leku lub zmianę dawki leku [14].

przedstawione bez uwzględnienia faktu, że okres trwania leczenia CRIZ był znacząco dłuższy niż chemioterapia. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni). Zatem wnioskowanie o różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest ograniczone.

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Źródło: opracowanie własne

Podkreślić należy, że do wyznaczenia kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych konieczne jest określenie częstości występowania tych działań. W tym celu uwzględniono odsetki wskazane w *Analizie klinicznej* [14].

2.6.4. Koszt kolejnych linii leczenia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

Źródło: opracowanie na podstawie opinii ekspertów klinicznych
 Koszt kolejnych linii leczenia ponosi płatnik publiczny.

2.6.5. Koszt podania leków

[REDACTED]

Koszt podania leków ponosi płatnik publiczny.

2.6.6. Koszt opieki paliatywnej

[REDACTED]

2.6.7. Całkowite koszty różniące

Do określenia kosztu stosowania CRIZ konieczne było ponadto określenie czasu trwania leczenia. Na podstawie *Modelu* uwzględnionego w *Analizie ekonomicznej* oszacowano (biorąc pod uwagę przeżycie chorych oraz prawdopodobieństwo

wystąpienia progresji choroby) osobomiesiąc trwania leczenia w kolejnych latach od rozpoczęcia leczenia (tj. osobomiesiąc leczenia chorych w II linii, III linii oraz opieki paliatywnej w pierwszym, drugim i trzecim roku od rozpoczęcia leczenia), w ten sposób oszacowano koszty terapii uwzględniające ich skuteczność i bezpieczeństwo. Wartości osobomiesiący leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

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

Źródło: opracowanie na podstawie *Modelu*

Wartość kosztów rocznych, uwzględniających wyniki skuteczności i bezpieczeństwa, oszacowane na podstawie *Modelu*, wykorzystanego w *Analizie ekonomicznej*, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23.

[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 text]

[Redacted text]

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



Xalkori® (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Modelu*

[Redacted text]

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

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

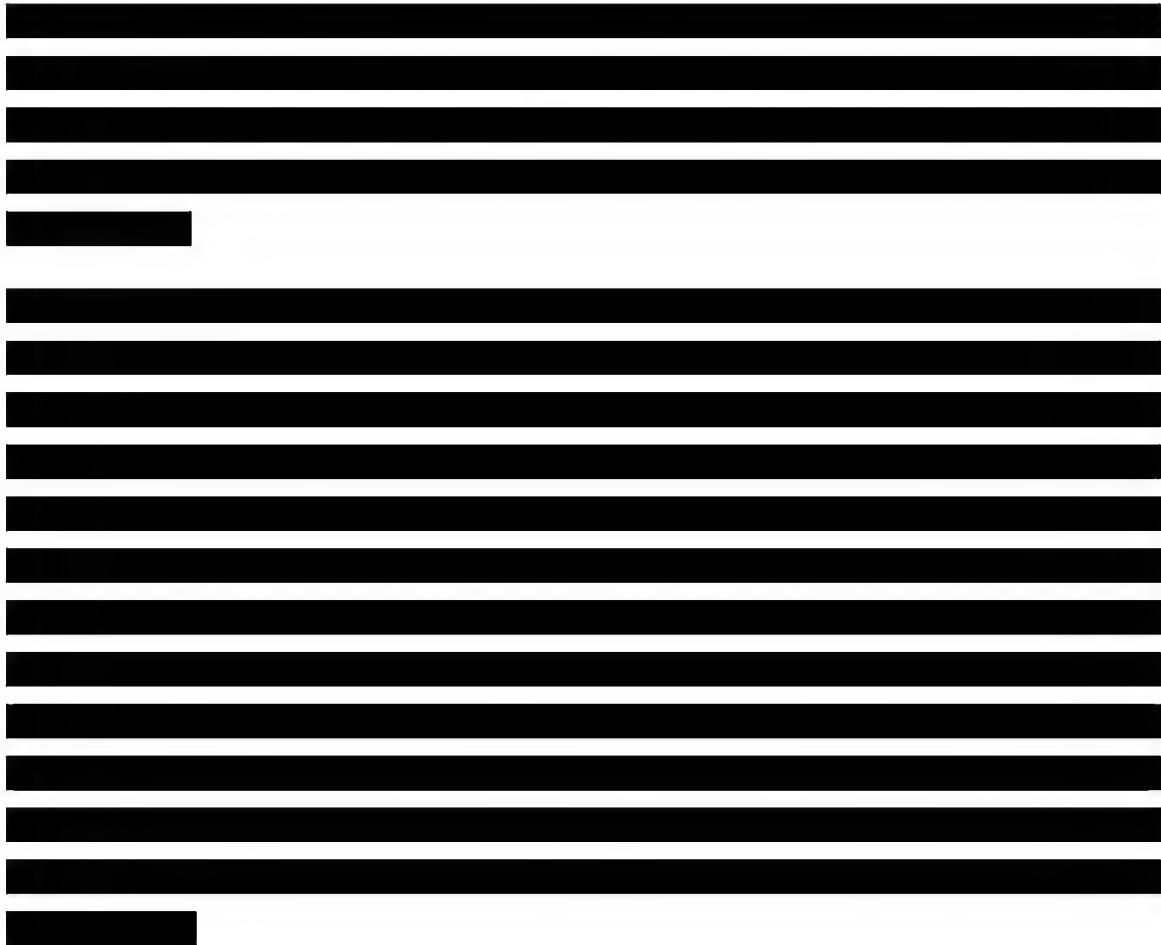
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania kryzotynibu (produkt Xalkori®) w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*, nie spowoduje zmian w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Stosowanie CRIZ wskazane jest u chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK. U chorych konieczne będzie wykonanie testów na rearanżację w genie ALK. Testy te nie są obecnie finansowane przez płatnika publicznego. Koszt testów został uwzględniony w analizie wpływu na budżet w ramach kosztu diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w ramach nowego programu lekowego.

W wyniku pozytywnej decyzji, dotyczącej rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.

Kwalifikacja chorych do terapii kryzotynibem odbywać się będzie na podstawie kryteriów włączenia pacjentów do programu.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu Xalkori® w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* określono, że kryzotynib wskazany jest w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK.

Na podstawie przeprowadzonej *Analizy klinicznej* [14] wykazano, że kryzotynib stanowi bardziej skuteczną opcję terapeutyczną względem chemioterapii u wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK w odniesieniu do: jakości życia, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, częstości występowania progresji choroby, uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, występowania pogorszenia objawów choroby oraz czasu do ich wystąpienia. Wykazano również, że stosowanie kryzotynibu było związane ze złagodzeniem takich objawów jak kaszel, duszność, zmęczenie, łysienie, bezsenność oraz ból. Ocena skuteczności kryzotynibu względem chemioterapii wskazuje na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (Należy jednak pokreślić, że wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego nie są ostateczne, mają charakter wstępny) oraz częstości występowania zgonów. Analiza bezpieczeństwa kryzotynibu wykazała, że cechuje się on stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa [14]. Należy jednak podkreślić, że raportowane zdarzenia niepożądane zostały w badaniu klinicznym oraz w *Analizie klinicznej* przedstawione

bez uwzględnienia faktu, że okres trwania leczenia CRIZ był znacząco dłuższy niż chemioterapia. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni). Zatem wnioskowanie o różnicy w częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych jest ograniczone.

Ponadto, w *Analizie ekonomicznej* oszacowano dodatkowo jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu. Na podstawie przeprowadzonych w *Analizie ekonomicznej* obliczeń stwierdzono, że stosowanie kryzotynibu podnosi jakość życia chorych względem pacjentów leczonych DOC i PEM [16].

Podsumowując, należy stwierdzić, że stosowanie kryzotynibu zamiast DOC i PEM u wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK wpłynie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, znacząco przyczyni się do poprawy jakości życia oraz zapewni chorym najbardziej optymalną, celowaną, odpowiednio dobraną i bezpieczną terapię. Zasadne zatem jest rekomendowanie stosowania CRIZ w możliwie najwcześniejszym etapie leczenia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku ludzi młodych i ich rodzin (zaobserwowano, że guzy przejawiające rearanżację w genie ALK występują zwykle u chorych niepalących i relatywnie młodszych od osób bez rearanżacji w genie ALK), którzy zyskują szansę na przedłużenie życia w lepszej jakości. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej zasadności finansowania CRIZ w ramach programu lekowego należy też wziąć pod uwagę, że jest to jedyna technologia medyczna spośród analizowanych, wskazana w leczeniu chorych z rearanżacją ALK.

Należy założyć, że w przypadku zakwalifikowania produktu Xalkori® do *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*, lek ten stosowany będzie w wąskiej grupie chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne (tj. u chorych z rearanżacją w genie ALK).

CRIZ w leczeniu NDRP może być traktowany jako lek sierocy. Wynika to z faktu, iż liczba chorych kwalifikujących się do leczenia jest ograniczona (podobnie jak w przypadku technologii sierocych), tj. █████ chorych w latach 2014-2015 rozpoczynających leczenie CRIZ.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania kryzotynibu w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej leczenia CRIZ.

Tabela 43.
Aspekty społeczne i etyczne

| Warunek | Wartość |
|--|--|
| Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej; | Żadne |
| czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach; | Tak |
| czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna; | Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych |
| czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych; | Nie |
| czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia. | Nie |
| Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym: | |
| wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej; | Nie |
| grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych; | Nie |
| powodować lub zmieniać stygmatyzację; | Nie |
| wywoływać lęk; | Nie |
| powodować dylematy moralne; | Nie |
| stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne. | Nie |
| Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii: | |
| nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, | Nie |

| Warunek | Wartość |
|---|---------|
| czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach; | Nie |
| oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka. | Nie |
| Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak: | |
| konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; | Nie |
| potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania; | Nie |
| potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania. | Nie |

Źródło: opracowanie własne

6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (dalej *Ustawa refundacyjna*) należy stwierdzić, że leku Xalkori® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [19]. Lek Xalkori® nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy refundacyjnej* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją kryzotynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* stwierdzono, że kryzotynib jest wskazany do leczenia wcześniej leczonych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK. Nie jest zatem możliwe włączenie leku Xalkori® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena finansowych, etycznych oraz społecznych konsekwencji, pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kryzotynibu (produkt Xalkori®), stosowanego w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK.

W wyniku pozytywnej decyzji dotyczącej zakwalifikowania produktu Xalkori® do *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*, w porównaniu do sytuacji obecnej, z perspektywy płatnika publicznego wystąpi

Zakwalifikowanie kryzotynibu do *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* u wcześniej leczonych dorosłych chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK wpłynie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, znacząco przyczyni się do poprawy jakości życia oraz zapewni chorym najbardziej optymalną, celowaną, odpowiednio dobraną i bezpieczną terapię. Zasadne jest rekomendowanie stosowania CRIZ w możliwie najwcześniejszym etapie leczenia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku ludzi młodych i ich rodzin (zaobserwowano, że guzy przejawiające rearanżację w genie ALK występują zwykle wśród chorych niepalących i relatywnie młodszych od osób bez a w genie ALK), którzy zyskują szansę na przedłużenie życia w lepszej jakości. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej zasadności finansowania CRIZ w ramach programu lekowego należy też wziąć pod uwagę, że jest to jedyna technologia medyczna spośród analizowanych, wskazana w leczeniu chorych z rearanżacją ALK.

Należy założyć, że w przypadku zakwalifikowania produktu Xalkori® do *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*, lek ten stosowany będzie w wąskiej grupie chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne (tj. u chorych z rearanżacją w genie ALK). Mała liczba chorych kwalifikujących się do leczenia pozwala traktować CRIZ jako technologię sierocą. Aspekty te powinny



Xalkori® (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

być brane pod uwagę przez Podmiot podejmujący decyzję odnośnie do refundacji CRIZ.

8. Załączniki

8.1. Przegląd systematyczny do oceny częstości występowania rearanżacji w genie ALK

Do oszacowania częstości występowania rearanżacji w genie ALK wśród populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych.

W celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukiwano bazę informacji medycznej Medline z wykorzystaniem wyszukiwarki Pubmed. Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz szukanej rearanżacji w genie (ALK). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych analizujących częstość występowania rearanżacji w genie ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w populacji zbliżonej do polskiej (rasa kaukaska). Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych poniżej.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, rasa kaukaska;
- **metodyka:** badania wtórne pierwotne, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; analizowane i przedstawione dane dotyczące występowania rearanżacji w genie ALK.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. Azjaci;

- **metodyka:** opracowania poglądowe, brak danych dotyczących rearanżacji w genie ALK.

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

| Nr | Zapytanie | Wynik w bazie Medline |
|----|--|-----------------------|
| 1 | ("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").all | 440 524 |
| 2 | (lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).all | 953 472 |
| 3 | (cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).all | 2 766 003 |
| 4 | 1 and 2 and 3 | 81 563 |
| 5 | (NSCLC or "n.s.c.l.c.").all | 33 043 |
| 6 | 4 or 5 | 81 889 |
| 7 | (ALK).all | 3 327 |
| 8 | 6 and 7 | 401 |

Data wyszukiwania: 14.02.2013

Źródło: opracowanie własne

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AP, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu.

W wyniku przeszukiwania bazy Medline, odnaleziono 401 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Włączono 20 abstraktów do analizy pełnych z których następnie 9 publikacji do oceny częstości występowania rearanżacji w genie AKL u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zarówno na etapie selekcji abstraktów jak i pełnych tekstów głównymi powodami wykluczeń było przeprowadzenie badania z udziałem głównie Azjatów, wtórne przedstawienie wyników z badań pierwotnych, kryteria włączenia chorych które ograniczały populację (do analizy włączano jedynie badania, które pozwoliły stwierdzić

ogólną częstość występowania rearanżacji w genie ALK u chorych na NDRP bez wyszczególniania podtypów raka lub też grup o zwiększonym ryzyku wystąpienia rearanżacji w genie). Włączono 9 badań przeprowadzonych z udziałem chorych na NDRP rasy kaukaskiej w USA, Hiszpanii i Włoszech. Nie odnaleziono pełnego tekstu jednego badania, *Cardarella 2012* [3].

W przypadku niektórych badań ustalenie częstości występowania rearanżacji w genie ALK nie było celem badania, jednak testy na obecność rearanżacji w genie były wykonywane a dane przedstawiono w publikacji.

W poszczególnych badaniach uczestniczyło od 55 do 1500 chorych. Częstość występowania rearanżacji w genie ALK we wszystkich badaniach wyniosła średnio 4,3%. Częstość występowania rearanżacji w genie ALK w nie odnalezionym badaniu *Cardarella 2012* kształtowała się na poziomie 5% (dane z abstraktu), więc zbliżonym do oszacowanego na podstawie dostępnych badań.

Poszczególne badania i dane dotyczące występowania rearanżacji w genie ALK zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania rearanżacji w genie ALK u chorych na NDRP w badaniach odnalezionych na podstawie przeglądu systematycznego

| Publikacja | Liczba chorych z rearanżacją w genie ALK (%) | Liczba chorych analizowanych | Analizowana populacja | Uwagi |
|---------------------------|--|------------------------------|--------------------------|---|
| <i>Bergethon 2012</i> [3] | 31 (2,9) | 1073 | NSCLC, USA | - |
| <i>Dai 2012</i> [10] | 49 (3,5) | 1387 | NSCLC, USA | - |
| <i>Kwak 2010</i> [18] | 82 (5,5) | 1500 | NSCLC | - |
| <i>Salido 2011</i> [24] | 3 (2,8) | 107 | NSCLC, Hiszpania | próbki pobrane standardowo w celach diagnostycznych |
| <i>Sanders 2011</i> [24] | 5 (9,1) | 55 | NSCLC | próbki pobrane standardowo w celach diagnostycznych |
| <i>Sequist 2011</i> [26] | 27 (4,9) | 552 | NSCLC, USA | - |
| <i>Zhang 2010</i> [35] | 9 (7,5) | 120 | NSCLC, Włochy, Hiszpania | - |
| SUMA | 206 (4,3) | 4794 | - | - |

Źródło: opracowanie własne

8.2. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród laboratoriów

[Redacted text]

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



Xalkori[®] (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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



Xalkori® (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją w genie ALK – analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Xalkori® (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

8.3. Zachorowalność na NDRP w Polsce

Tabela 47.
Liczba nowych zachorowań na NDRP w Polsce

| C34 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| M | 15 811 | 15 702 | 15 454 | 15 173 | 15 762 | 15 705 | 15 248 | 15 157 | 14 659 | 14 130 | 14 703 | 14 794 | 14 412 | 14 292 | 14 172 | 14 053 | 13 933 |
| K | 3 987 | 4 253 | 4 242 | 4 380 | 4 781 | 4 610 | 4 797 | 5 075 | 5 250 | 5 319 | 5 900 | 6 038 | 6 030 | 6 206 | 6 382 | 6 558 | 6 734 |
| suma | 19 798 | 19 955 | 19 696 | 19 553 | 20 543 | 20 315 | 20 045 | 20 232 | 19 909 | 19 449 | 20 603 | 20 832 | 20 442 | 20 498 | 20 555 | 20 611 | 20 667 |

M – mężczyźni, K - kobiety

Źródło: opracowanie na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych [3]

9. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Liczba chorych leczonych CRIZ w przypadku finansowania leku w ramach Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34), wskazane przez ekspertów klinicznych..... | 13 |
| Tabela 2. [REDACTED]..... | 14 |
| Tabela 3. [REDACTED]..... | 14 |
| Tabela 4. [REDACTED]..... | 15 |
| [REDACTED]..... | 20 |
| [REDACTED]..... | 20 |
| [REDACTED]..... | 21 |
| [REDACTED]..... | 23 |
| [REDACTED]..... | 24 |
| Tabela 10. Cena i wysokość limitu finansowania DOC w 2013 roku..... | 24 |
| Tabela 11. Miesięczny koszt terapii DOC (PLN) w 2013 roku..... | 26 |
| Tabela 12. Koszt premedykacji w przypadku terapii DOC w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN)..... | 26 |
| Tabela 13. Cena i wysokość limitu finansowania PEM w 2013 roku (PLN)..... | 27 |
| Tabela 14. Miesięczny koszt terapii PEM w 2013 roku (PLN)..... | 27 |

| | |
|--|-----------|
| Tabela 15. Koszt premedykacji w przypadku terapii PEM w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN) | 28 |
| Tabela 16. Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie leczenia..... | 29 |
| Tabela 17. Świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia CRIZ | 30 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 34 |
| | 35 |
| Tabela 22. | 36 |
| | 36 |
| Tabela 23. | 37 |
| | 37 |
| | 37 |
| | 39 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 40 |
| | 40 |
| | 40 |
| | 41 |

| | | |
|------------|------------|----|
| [REDACTED] | [REDACTED] | 41 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 42 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 42 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 43 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 43 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 43 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 44 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 45 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 46 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 47 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 48 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | 49 |

| | |
|--|-----------|
| Tabela 43. Aspekty społeczne i etyczne..... | 55 |
| Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań | 60 |
| Tabela 45. Częstość występowania rearanżacji w genie ALK u chorych na NDRP w badaniach odnalezionych na podstawie przeglądu systematycznego . | 61 |
| | |
| | 62 |
| Tabela 47. Liczba nowych zachorowań na NDRP w Polsce..... | 66 |

10. Spis rysunków

| | |
|--|----|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | 17 |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | 18 |
| Rysunek 3. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet oraz ich warianty | 19 |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | 45 |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | 46 |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | 47 |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | 49 |

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych*, stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) – II linia leczenia*. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej
3. Bergethon K., Shaw A.T., Ou S.H., i in., *ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers*, J Clin Oncol. 2012 Mar 10;30(8):863-70
4. Cardarella S., Ortiz T.M., Joshi V.A., i in., *The introduction of systematic genomic testing for patients with non-small-cell lung cancer*, J Thorac Oncol. 2012 Dec;7(12):1767-74
5. Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn> (data dostępu: 31.01.2013 r.)
6. *Charakterystyka produktu leczniczego Gemzar®*
7. *Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori®*
8. *Charakterystyka produktu leczniczego Kalipoz Prolongatum®*
9. *Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Polpharma®*
10. Dai Z., Kelly J.C., Meloni-Ehrig A., i in., *Incidence and patterns of ALK FISH abnormalities seen in a large unselected series of lung carcinomas*, Mol Cytogenet. 2012 Dec 3;5(1):44
11. Dane dostarczone przez Zamawiającego
12. Dane sprzedażowe Narodowego Funduszu Zdrowia, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5302> (data dostępu: 14.02.2013 r.)

13. Franek E. Kokot F., *Hipokaliemia. Choroby Serca i Naczyń* 2006, tom 3, nr 4, 203–206
14. ██████████ *Xalkori® (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna*, Warszawa 2012 r.
15. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2013 roku, www.nfz.gov.pl (data dostępu: 14.02.2013 r.)
16. ██████████ *Xalkori® (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza ekonomiczna*, Warszawa 2013 r.
17. Korzeniowska K, Cieślewicz A., Jabłecka A., *Zaburzenia gospodarki potasowej (część I) Hipokaliemia polekowa – przypadki zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu*. *Farmacja współczesna* 2011; 4: 66-72
18. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge N., i in., *Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer*, *Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693-703
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
20. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na zapytanie nr 2154 w sprawie realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej, <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=2DB303BC> (data dostępu 20.03.2013)
21. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r., http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/REK/RP_121_2012_Zelboraf_wemurafenib.pdf (data dostępu: 10.02.2013 r.)

22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388
23. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P., *The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study*. PLoS ONE 2010 5(1): e8933. Doi:10.1371/journal.pone.0008933
24. Salido M., Pijuan L., Martínez-Avilés L., i in., *Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer*, J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):21-7
25. Sanders H.R., Li H.R., Bruey J.M., i in., *Exon scanning by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4-ALK fusion variants in non-small cell lung cancer*, Cancer Genet. 2011 Jan;204(1):45-52
26. Sequist L.V., Heist R.S., Shaw A.T., i in., *Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice*, Ann Oncol. 2011 Dec;22(12):2616-24
27. Seweryn M., Hołowiecki J., Lech-Marańda E., *Standardy postępowania w leczeniu chorób infekcyjnych w stanach neutropenii i zaburzeniach odporności*. Acta Hematologica Polonica 2003; 34(2)
28. Shaw A.T., Kim D.W., Najagawa K., i.in., Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007), European Society of Medical Oncology, Congress 2012, Vienna, abstract LBA1_PR
29. Shaw A.T., Kim D.W., Najagawa K., i.in., Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007), European Society of Medical Oncology, Congress 2012, Vienna, prezentacja

30. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) z późniejszymi zmianami
31. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
32. Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
33. Zarządzenie Nr 86/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna
34. Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
35. Zhang X., Zhang S., Yang X., i in., *Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression*, Mol Cancer. 2010 Jul 13;9:188