

**Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu  
zaawansowanego  
niedrobnokomórkowego raka płuca  
z rearanżacją genu ALK**

**Analiza wpływu na budżet**



Warszawa  
Grudzień 2016



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17B  
02-676 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]



## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Metodyka</b> .....	<b>13</b>
3.1 Opis modelu .....	14
3.2 Populacja.....	14
3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	14
3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	16
3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	17
3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	17
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	18
3.3 Perspektywa analizy .....	18
3.4 Horyzont czasowy analizy .....	19
3.5 Rynek leków.....	19
3.6 Parametry modelu.....	20
3.6.1 Długość prowadzenia leczenia .....	20
3.6.2 Kwalifikacja do II linii.....	21
3.7 Analizowane koszty .....	22
3.7.1 Koszt kryzotynibu.....	23
3.7.2 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie.....	25
3.8 Scenariusze analizy .....	26
3.8.1 Scenariusz istniejący.....	26
3.8.2 Scenariusz nowy.....	29
<b>4 Wyniki</b> .....	<b>31</b>

---

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.....	31
4.2 I linia leczenia.....	32
4.2.1 Scenariusz istniejący.....	32
4.2.2 Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny.....	39
4.2.3 Scenariusz nowy minimalny.....	41
4.2.4 Scenariusz nowy maksymalny.....	44
<b>5 Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>48</b>
<b>6 Sprawdzenie zgodności analizy wpływu na budżet płatnika publicznego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....</b>	<b>52</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>54</b>
<b>Piśmiennictwo.....</b>	<b>55</b>

## Skróty i akronimy

AE	Analiza ekonomiczna
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Product Characteristics</i> )
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> )
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. <i>Immunohistochemistry</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PLN	Polski Nowy Złoty
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kryzotyribu, w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*, NOS) w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego [IV], nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia).

### Metody

Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe i zużycie zasobów powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonych programów lekowych leczenia pacjentów z NDRP (tj. B.6\* i B.63†) oraz w ramach chemioterapii. Koszt leków szacowano w oparciu o obecnie obowiązujące obwieszczenie MZ oraz dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL). Koszty związane z działaniami niepożądanymi definiowane były przy uwzględnieniu opinii eksperta klinicznego, a do ich wyceny wykorzystano informacje o strukturze świadczeń (statystyki JGP) oraz wartości kontraktów NFZ w 2015 roku. W zakresie skuteczności (ekspozycja chorych na leczenie) oraz zużycia zasobów bazowano na danych z modelu ekonomicznego. [REDACTED]

[REDACTED] Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont czasowy analizy.

\* Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

† Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0).



Analiza scenariuszowa objęła scenariusze obecne (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty związane z finansowaniem dwulekowych schematów terapii opartych na cisplatinie w przypadku I linii leczenia w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji kryzotynibu w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP. Definicje poszczególnych wariantów scenariusza obecnego różnią się liczebnością populacji docelowej, stopniem przejęcia rynku przez kryzotynib oraz maksymalną liczbą cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie. Definicje poszczególnych wariantów scenariusza obecnego częściowo dzielą te same parametry, jak w przypadku scenariusza nowego, stąd każdemu scenariuszowi nowemu (najbardziej prawdopodobnemu, minimalnemu i maksymalnemu) odpowiada scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny).

## Wyniki

[Redacted content]

## Wnioski

[Redacted content]

Obciążenie budżetu NFZ związane z wprowadzeniem refundacji kryzotynibu w I linii leczenia ALK+ NDRP jest stosunkowo niskie, jeśli zestawia się je z nakładami NFZ poniesionymi w 2011 roku na leczenie

---

raka płuc, które wyniosły 751,8 mln zł\*.

---

Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej zasadności finansowania kryzotynibu w ramach programu lekowego należy również wziąć pod uwagę, że lek ten spełnia niezaspokojone potrzeby medyczne, co oznacza, że będzie on stosowany u chorych, dla których nie są dostępne żadne inne terapie i dlatego też istotny jest jak najszybszy dostęp pacjentów do leczenia kryzotynibem.

---

\* Dziadziuszko R, Zyśk R. Rak płuca — korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce. *Onkol Prakt Klin Edu* 2015;1(1):54-64.

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kryzotynibu, w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS), w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV)\*, nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia).

Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO† przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1. PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dorosli pacjenci (≥ 18. roku życia) z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS), w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV), nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia).</li></ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kryzotynib (preparat Xalkori®).</li></ul>
Technologia opcjonalna	<ul style="list-style-type: none"><li>• dwulekowe schematy chemioterapii oparte na związkach cisplatyny:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ pemetreksed + cisplatyna;</li><li>◦ winorelbina + cisplatyna;</li><li>◦ gemcytabina + cisplatyna;</li><li>◦ paklitaksel + cisplatyna;</li></ul></li></ul>
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).</li></ul>

\* Zwany dalej ALK dodatni zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca.

† PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. population, intervention, comparison, outcome).

---

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny”.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 15 ustawy - punkt 2), do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Kryzotynib (II lub III linia leczenia) jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib, w programie lekowym B.6 *leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*.

Zatem kryzotynib - również w I linii leczenia - powinien być zakwalifikowany do obecnie istniejącej grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 15 ustawy - punkt 3) po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;

Oba podpunkty nie dotyczą kryzotynibu, stąd w mocy pozostaje konkluzja o konieczności kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib.

### 3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej [*Ustawa z 12 maja 2011*], lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

### 3.1 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej. Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto miesięczny cykl analizy - całość analizy zamyka się w 24 cyklach. Ponieważ w chwili obecnej dostępna jest refundacja kryzotyribu w II (lub III) linii leczenia, a zastosowanie kryzotyribu w I linii wyklucza zastosowanie tego leku w kolejnych liniach, w modelu konieczne było uwzględnienie zarówno I jak i II linii leczenia. Odstąpiono od analizy III linii leczenia, ponieważ w praktyce liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia kryzotyribem w III linii powinna być zanedbywalnie mała (wynikać może jedynie z faktu braku dostępu do tego leku w ubiegłych latach). Jest to podejście konserwatywne z punktu widzenia niniejszej analizy, ponieważ ogranicza to koszty po stronie scenariusza istniejącego, tj. zwiększa koszty inkrementalne w analizie.

W modelu wykorzystano parametry z analizy ekonomicznej (przeżycie i przeżycie bez progresji), co pozwoliło na oszacowanie czasu prowadzenia terapii, kosztów związanych z prowadzeniem leczenia oraz liczebności populacji kwalifikowanej do II linii leczenia. W modelu uwzględniono jedynie nowych pacjentów, tj. pacjentów którzy kwalifikują się do I linii leczenia, ponieważ tej populacji dotyczy wniosek refundacyjny i tylko w tej populacji nastąpią zmiany kosztów terapii (koszty pacjentów obecnie już leczonych w ramach II lub III linii leczenia nie ulegną zmianie w związku z wprowadzeniem refundacji kryzotyribu w I linii). Szczegółowe dane dotyczące parametrów prawdopodobieństw przejść wykorzystanych w modelu przedstawiono w rozdziale 3.6.

### 3.2 Populacja

#### 3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt leczniczy Xalkori® (200 mg kapsułki twarde, 250 mg kapsułki twarde) jest wskazany:

- w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. *anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer*);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Zgodnie z obowiązującymi w Europie standardami postępowania diagnostycznego u chorych na NDRP, a także opracowanymi na ich podstawie polskimi wytycznymi, przyjęto, że oznaczenie rearanżacji genu ALK wykonuje się po uprzednim potwierdzeniu



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

Szacowanie liczebności populacji z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, można oprzeć na tym samym algorytmie co dla populacji z ALK+ NDRP. Biorąc pod uwagę, że dodatni wynik badania genetycznego (tj. obecność rearanżacji genu ROS1) zostanie stwierdzony u 1-2% chorych [Korpanty 2014]

[REDACTED]

### 3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej w wskazanej we wniosku

Wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym w odniesieniu do pacjentów ALK-dodatnich, w związku z czym liczebność populacji docelowej równa jest liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których kryzotynib może być zastosowany. Ze względu jednak na fakt, że I linia wnioskowana jest niezależnie od istniejącej refundacji kryzotynibu w II lub III linii (zastosowanie kryzotynibu w I linii wyklucza jego zastosowanie w kolejnych liniach leczenia), konieczne jest określenie, jaki odsetek chorych ze stwierdzoną rearanżacją ALK kwalifikować się będzie do I linii leczenia, a jaki do kolejnych linii leczenia kryzotynibem.

[REDACTED]

[REDACTED] Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.

1. rok				2. rok			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



### 3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Według informacji podmiotu odpowiedzialnego, w chwili przygotowywania raportu wnioskowana technologia jest stosowana u pojedynczych pacjentów (ze względu na krótki czas obowiązywania programu leczenia kryzotynibem w II i III linii, nie są dostępne statystyki dla tego programu lekowego).

### 3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją



Tabela 4 Liczebność populacji, w której kryzotynib będzie stosowany, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

1. rok			2. rok		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	■	■	■	■	■

### 3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli (Tabela 5).

Tabela 5. Populacja - podsumowanie oszacowań (liczba pacjentów).

Scenariusz	1. rok refundacji	2. rok refundacji	Rozdział w niniejszej analizie
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana			
Najbardziej prawdopodobny	■	■	3.2.1
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku			
Najbardziej prawdopodobny	■	■	3.2.2
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			3.2.3
bd			
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją			
Najbardziej prawdopodobny	■	■	3.2.4
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	

### 3.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Mając na uwadze wymagania stawiane analizom oceny technologii medycznych, które wyraźnie definiują perspektywę analizy wpływu na budżet: *Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...)* (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny z bytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; §6 ust. 1), brakuje przesłanek wskazujących na konieczność wykonania analizy wpływu na budżet dla innej perspektywy, niż ta przyjęta w niniejszym dokumencie. Dodatkowo, w analizie ekonomicznej, koszty leczenia, w których partycypuje pacjent, nie dotyczą technologii będących przedmiotem porównania (zarówno wnioskowanej interwencji jak

i refundowanej technologii opcjonalnej], a dotyczą wyłącznie leczenia działań niepożądanych oraz premedykacji i nie przekraczają 1% kosztów, jakie są ponoszone na terapię NDRP, stąd uwzględnienie w niniejszej analizie tylko perspektywy płatnika publicznego jest uzasadnione.

### 3.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Założono, że preparat Xalkori® (stosowany w I linii leczenia) zostanie wpisany na listę refundacyjną w listopadzie 2017 roku (założenie to nie ma istotnego wpływu na koszty leczenia w 1. i 2. roku analizy - rozpoczęcie refundacji kilka miesięcy wcześniej lub później ma niewielki wpływ na wyniki uzyskiwane w kolejnych latach refundacji, z uwagi na niewielką dynamikę całego rynku). Przyjęcie dwuletniego horyzontu obserwacji uzasadnione jest czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej i jest zgodne z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny.

### 3.5 Rynek leków

Przyjęty w niniejszej analizie udział poszczególnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu standardowym gruczolowego podtypu NDRP został oszacowany przez klinicystów [redacted]. Ponieważ w chwili obecnej nie ma jeszcze dostępnych statystyk dotyczących diagnostyki w kierunku rearanżacji genu ALK (program leczenia kryzotynibem pacjentów z ALK-dodatnim NDRP w II i III linii obowiązujący od 1 listopada 2016), populacja docelowa w scenariuszu istniejącym leczona będzie według tego samego schematu leczenia, co chorzy z gruczolowym podtypem NDRP (Tabela 6).

Wprowadzenie refundacji kryzotynibu (scenariusz nowy) spowoduje tylko częściowe przejście przez ten lek dotychczasowego rynku leków stosowanych w standardowym schemacie leczenia, co wynika z faktu, że program lekowy jest ograniczony kryteriami włączenia a także faktem, [redacted]

[redacted]. Wyjątek stanowi scenariusz nowy maksymalny, w ramach którego rozważono całkowite przejście rynku przez kryzotynib [redacted]

[redacted]. W tabeli poniżej zestawiono wartości udziału w rynku oszacowane w oparciu o opinie ekspertów (Tabela 6). W przypadku II linii leczenia przyjęto założenie, że schematem preferowanym będzie schemat z wykorzystaniem pemetreksedu (wynika to z założeń opisanych w APD i analizie ekonomicznej). Obliczenia dotyczące rynku leków przedstawiono w arkuszu „Rynek leków” w modelu Excel. Mechanizm obliczeń zakładał, że pacjenci, którzy otrzymują dane leczenie w I linii

(kryzotynib lub pemetreksed), w II linii nie mogą tego leczenia już otrzymać (jest to jedyne słuszne klinicznie założenie).

Tabela 6. Udział poszczególnych terapii w rynku.

Terapia	Scenariusz obecny		Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny i minimalny		Scenariusz nowy maksymalny	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>I linia</b>						
kryzotynib	■	■	■	■	■	■
pemetreksed + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
winorelbina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
paklitaksel + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
<b>II linia</b>						
kryzotynib	■	■	■	■	■	■
pemetreksed	■	■	■	■	■	■
docetaksel	■	■	■	■	■	■

## 3.6 Parametry modelu

### 3.6.1 Długość prowadzenia leczenia

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych uwzględnionych w niniejszej analizie, leczenie danym lekiem jest prowadzone do momentu stwierdzenia progresji choroby lub klinicznie istotnej toksyczności leku. Wyjątek stanowi terapia oparta na pemetreksedzie, której czas ograniczony jest ponadto zapisem programu lekowego B.6 i dopuszczonych jest maksymalnie 6 cykli leczenia.

Przerwanie leczenia z wyżej wymienionych powodów w kolejnych miesiącach terapii zaadresowano w analizie wpływu na budżet poprzez wprowadzenie odsetków zgodnych z przebiegiem choroby przedstawionym w analizie ekonomicznej [AE Xalkori 2016]. Dokładny sposób uzyskania danych zamieszczonych w tabeli poniżej (Tabela 7) przedstawiono również w kalkulatorze BIA (arkusz *przerwania leczenia*).

Tabela 7. Ekspozycja chorych na leczenie.

Miesiąc	I linia					II linia		
	kryz	pem+cis	pak+cis	gem+cis	win+cis	kryz	p-em	doc
1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Miesiąc	I linia					II linia		
	kryz	pem+cis	pak+cis	gem+cis	win+cis	kryz	pem	doc
2	93,9%	88,6%	86,6%	84,1%	86,6%	90,5%	86,2%	76,3%
3	88,1%	78,5%	75,0%	70,7%	75,0%	81,9%	74,2%	58,2%
4	82,7%	69,5%	65,0%	59,5%	65,0%	74,2%	64,0%	44,4%
5	77,6%	61,6%	56,3%	50,0%	56,3%	67,1%	55,1%	33,9%
6	72,8%	54,5%	48,8%	42,1%	48,8%	60,8%	47,5%	25,9%
7	68,4%	48,3%	42,2%	35,4%	42,2%	55,0%	40,9%	19,7%
8	64,2%	42,8%	36,6%	29,8%	36,6%	49,8%	35,2%	15,1%
9	60,2%	37,9%	31,7%	25,0%	31,7%	45,1%	30,4%	11,5%
10	56,5%	33,6%	27,5%	21,1%	27,5%	40,8%	26,2%	8,8%
11	53,1%	29,7%	23,8%	17,7%	23,8%	36,9%	22,5%	6,7%
12	49,8%	26,3%	20,6%	14,9%	20,6%	33,4%	19,4%	5,1%
13	46,7%	23,3%	17,8%	12,5%	17,8%	30,3%	16,7%	3,9%
14	43,9%	20,7%	15,5%	10,5%	15,5%	27,4%	14,4%	3,0%
15	41,2%	18,3%	13,4%	8,9%	13,4%	24,8%	12,4%	2,3%
16	38,7%	16,2%	11,6%	7,5%	11,6%	22,4%	10,7%	1,7%
17	36,3%	14,4%	10,0%	6,3%	10,0%	20,3%	9,2%	1,3%
18	34,1%	12,7%	8,7%	5,3%	8,7%	18,4%	7,9%	1,0%
19	32,0%	11,3%	7,5%	4,4%	7,5%	16,6%	6,8%	0,8%
20	30,0%	10,0%	6,5%	3,7%	6,5%	15,1%	5,9%	0,6%
21	28,2%	8,8%	5,7%	3,1%	5,7%	13,6%	5,1%	0,4%
22	26,4%	7,8%	4,9%	2,6%	4,9%	12,3%	4,4%	0,3%
23	24,8%	6,9%	4,2%	2,2%	4,2%	11,2%	3,8%	0,3%
24	23,3%	6,1%	3,7%	1,9%	3,7%	10,1%	3,3%	0,2%

kryz = kryzotymib; pem = pemetreksed; doc = docetaksel; pem+cis = pemetreksed + cisplatyna; pak+cis = paklitaksel + cisplatyna; gem+cis = gemcytabina + cisplatyna; win+cis = winorelbina + cisplatyna.

### 3.6.2 Kwalifikacja do II linii

Liczoność populacji kwalifikowanej do II linii leczenia, szacowano w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia progresji niezakończony zgonem w danym cyklu (innymi słowy pacjenci z progresją w trakcie I linii leczenia, przerywają to leczenie i są kwalifikowani do II linii leczenia). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji niezakończony zgodne ekstrahowano dla poszczególnych schematów leczenia z modelu ekonomicznego - patrz Tabela 8

Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji niezakończonych zgonem.

Miesiąc	I linia				
	kryz	pem+cis	pak+cis	gem+cis	win+cis
1	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2	4,7%	9,9%	7,6%	11,8%	7,6%
3	4,4%	8,7%	6,6%	9,9%	6,6%
4	4,1%	7,7%	5,7%	8,3%	5,7%
5	3,9%	6,9%	4,9%	7,0%	4,9%
6	3,6%	6,1%	4,3%	5,9%	4,3%
7	3,4%	5,4%	3,7%	5,0%	3,7%
8	3,2%	4,8%	3,2%	4,2%	3,2%
9	3,0%	4,2%	2,8%	3,5%	2,8%
10	2,8%	3,7%	2,4%	2,9%	2,4%
11	2,6%	3,3%	2,1%	2,5%	2,1%
12	2,5%	2,9%	1,8%	2,1%	1,8%
13	2,3%	2,6%	1,6%	1,8%	1,6%
14	2,2%	2,3%	1,4%	1,5%	1,4%
15	2,0%	2,0%	1,2%	1,2%	1,2%
16	1,9%	1,8%	1,0%	1,0%	1,0%
17	1,8%	1,6%	0,9%	0,9%	0,9%
18	1,7%	1,4%	0,8%	0,7%	0,8%
19	1,6%	1,3%	0,7%	0,6%	0,7%
20	1,5%	1,1%	0,6%	0,5%	0,6%
21	1,4%	1,0%	0,5%	0,4%	0,5%
22	1,3%	0,9%	0,4%	0,4%	0,4%
23	1,2%	0,8%	0,4%	0,3%	0,4%
24	1,2%	0,7%	0,3%	0,3%	0,3%

kryz = kryzotymb; pem+cis = pemetreksed + cisplatyna; pak+cis = paklitaksel + cisplatyna; gem+cis = gemcytabina + cisplatyna; win+cis = winor elbina + cisplatyna.

### 3.7 Analizowane koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej (patrz rozdział 3.2.4), udziałów rynkowych terapii wykorzystywanych w leczeniu NDRP (patrz rozdział 3.5), liczby cykli stosowania leków (patrz rozdział 3.6.1) oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków,
- podaniem leków,

- monitorowaniem stanu pacjenta,
- leczeniem działań niepożądanych,

Zużycie zasobów konsultowano z ekspertem klinicznym.

### 3.7.1 Koszt kryzotynibu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje dwie prezentacje preparatu Xalkori®:

- 250 mg x 60 kapsulek twardych,
- 200 mg x 60 kapsulek twardych.

Zgodnie z ChPL zalecany sposób dawkowania preparatu Xalkori to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły tak długo, jak obserwowane są pozytywne skutki terapii. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwe jest zmniejszenie dawki. W zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego dopuszcza się zmianę dawki z 250 mg dwa razy na dobę do 200 mg dwa razy na dobę [ChPL Xalkori].

Opakowanie preparatu Xalkori® zawierające kapsułki po 250 mg przeznaczone jest dla pacjentów, dla których zalecana dawka dobową wynosi 500 mg, natomiast druga prezentacja leku (tj. kapsułki po 200 mg) - dla grupy pacjentów, dla której zalecana dawka wynosi 400 mg. Zgodnie z zapisem wnioskowanego programu lekowego, a także ChPL preparatu Xalkori, chorzy stosujący kryzotynib nie muszą otrzymywać premedykacji.

Oszacowanie cen kryzotynibu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9. Koszt opakowania kryzotynibu (bez RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena z bytu netto [zł]	Urzędowa cena z bytu brutto [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Koszt dawki dobowej [zł]	Udział [%]	Średni ważony udziałami koszt dawki dobowej [zł]
Xalkori, kaps. twarde 250 mg	60 kaps.	██████	██████	██████	██████	█	██████
Xalkori, kaps. twarde 200 mg	60 kaps.	██████	██████	██████	██████	█	





### 3.7.2 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie

Ze względu na fakt, że wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej, w niniejszym dokumencie nie powielano opisu sposobu ich szacowania, a jedynie przedstawiono zestawienie wartości. Dokładny sposób uzyskania danych przedstawionych w tabeli poniżej przedstawiono również w kalkulatorze BIA (arkusz *dana wejściowa*).

Tabela 11. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Terapia	Koszt [zł]
<b>Miesięczny koszt komparatorów</b>	
pemetrekse d	4 176,72
docetaks el	122,42
cisplaty na	62,48
winorelbina	921,55
gemcytabina	230,97
paklitaksel	125,95
<b>Miesięczny koszt premedykacji</b>	
kryzotymib	0,00
pemetrekse d (w monoterapii lub skojarzeniu)	25,78
docetaks el	50,73
gemcytabina	21,14
winorelbina	0,00
paklitaksel	21,14
<b>Miesięczny koszt monitorowania</b>	
kryzotymib (bezpieczeństwo)	64,75
kryzotymib (skuteczność)	215,67
terapia oparta na pemetrekse dzie	399,01
leki podawane w ramach chemioterapii (bezpieczeństwo)	32,38
leki podawane w ramach chemioterapii (skuteczność)	234,93
<b>Miesięczny koszt podania leczenia</b>	
kryzotymib	0,00
pemetrekse d	468,00
docetaks el	364,00
gemcytabina	728,00
winorelbina	503,59

paklitaksel	364,00
Koszt leczenia A E	
I linia leczenia	
kryzotymib	██████
pemetrekse d + cisplaty na	██████
gemcytabina, winorelbina, paklitaksel	██████
II linia leczenia	
kryzotymib	██████
pemetrekse d	██████
docetaksel	██████

### 3.8 Scenariusze analizy

#### 3.8.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący w **leczeniu pierwszego rzutu** dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie dwulekowych schematów terapii opartych na cisplatinie w połączeniu z pemetrekse dem, paklitakselem, gemcytabiną albo winorelbina. Scenariusz istniejący w leczeniu dorosłych pacjentów z **wcześniej leczonym** ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie pemetrekse du lub docetakse lu. Podział rynku pomiędzy wskazane powyżej schematy leczenia oszacowano w rozdziale 3.5.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ALK;
- odsetek pacjentów z rearanżacją ALK spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu;
- maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na pemetrekse dzie.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech scenariuszy obecnych: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego - patrz tabela poniżej

(Tabela 12). Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (3.2.4, 3.5).

Model zakłada stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciągu roku - w każdym cyklu (tj. co miesiąc) danego roku włączana do leczenia jest identyczna liczba pacjentów.

Tabela 12 Założenia scenariuszy obecnych

Zmienna testowalna	Scenariusz minimalny	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ALK	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z rearanżacją ALK spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu	■	■	■	
Maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na peritretksedzie	6	6	4	<p>Zgodnie z zapisem programu ulekowego E 6: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca [ICD-10 C 34], stosowanie peritretksedu w ramach I albo II linii leczenia trwa maksymalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 cykli w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia;</li> <li>4 cykle w pozostałych przypadkach.</li> </ul> <p>Mając na uwadze zapis programu, a także średni czas leczenia peritretksedem w ramach uwzględnionych w niniejszej analizie badań klinicznych (PRDFILE 1014 i PRDFILE 1007), przyjęto, że w scenariuszach modelu minimalnym i najbardziej prawdopodobnym chorzy będą otrzymywać peritretksed przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Prowadzenie terapii przez 4 cykle rozważano w ramach scenariusza maksymalnego.</p>

### 3.8.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy w **leczeniu pierwszego rzutu** dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie dwulekowych schematów terapii opartych na cisplatynie w połączeniu z pemetreksedem, paklitaksellem, gemcytabiną albo winorelbina lub monoterapii kryzotynibem. Scenariusz nowy w leczeniu dorosłych pacjentów z **wcześniej leczonym** ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (**leczenie drugiego rzutu**) zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie pemetreksedu, docetakselu lub kryzotynibu. Podział rynku pomiędzy wskazane powyżej schematy leczenia oszacowano w rozdziale 3.5.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanzacji genu ALK;
- odsetek pacjentów z rearanzacją genu ALK spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu;
- maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie;
- udział kryzotynibu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDRP z rearanzacją genu ALK.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego - patrz tabela poniżej (Tabela 13). Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (3.2.1-3.2.4; 3.5; 3.6).

Model zakłada stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciągu roku - w każdym cyklu (tj. co miesiąc) danego roku włączana do leczenia jest identyczna liczba pacjentów.

Tabela 13 Założenia scenariuszy nowych.

Zmienna testowana	Scenariusz minimalny	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rezonansu genu ALK	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z rezonansją ALK wśród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu	■	■	■	
Maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na penetrekseście	6	6	4	<p>Zgodnie z zapisem programu lekowego E.6: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), stosowanie penetreksedu w ramach I albo II linii leczenia trwa maksymalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 cykli w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia;</li> <li>4 cykle w pozostałych przypadkach.</li> </ul> <p>Mając na uwadze zapis programu, a także średni czas leczenia penetreksestem w ramach uwzględnionych w niniejszej analizie badań klinicznych (PROFILE 1014 i PROFILE 1007), przyjęto, że w scenariuszu minimalnym i najbardziej prawdopodobnym modelu choroby będą otrzymywać penetreksest przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Prowadzenie terapii przez 4 cykle rozważano w ramach scenariusza maksymalnego.</p>
Udział lezytymihu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDRP z rezonansją ALK	■	■	100%	<p>W scenariuszu maksymalnym chciano wskazać maksymalne możliwe do osiągnięcia obciążenie budżetu płatnika publicznego. ■</p>

## 4 Wyniki

### 4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

W chwili obecnej nie przeprowadza się rutynowej diagnostyki w kierunku rearanzacji genu ALK i w związku z tym pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku nie otrzymują innego leczenia niż pozostali pacjenci z NDRP. Nie są również dostępne opublikowane szacunki dotyczące rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie tych pacjentów. Szacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oparto zatem na wynikach modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej [AE Xalkori 2016] oraz szacowanej rocznej zapadalności na ALK dodatni NDRP (dane wykorzystane w niniejszej analizie - patrz rozdział 3.2 Z).

Przyjęto założenie, że niedyskontowane roczne koszty leczenia w kolejnych latach, obliczone w ramieniu technologii opcjonalnej, odpowiadają rocznym kosztom leczenia pacjentów w kolejnych latach po rozpoznaniu ALK+ NDRP. Należy przy tym podkreślić, że koszty te uwzględniają wszystkie linie leczenia oraz przeżycie pacjentów. Mając na uwadze to ostatnie, analizę ograniczono do pierwszych 4 lat leczenia (w 5 roku analizy odsetek żyjących pacjentów spada do wartości <1%, stąd wyniki w kolejnych latach mają znikome znaczenie dla niniejszych szacunków). W celu oszacowania aktualnych kosztów ponoszonych w I linii leczenia, wykorzystano dane z modelu ekonomicznego pozwalające na oszacowanie proporcji pacjentów leczonych w poszczególnych liniach terapii w każdym roku. Wykorzystując te dane oraz rozkład stosowanych w Polsce schematów terapii w I linii leczenia NDRP (patrz rozdział 3.5) oszacowano, że aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą (patrz Tabela 14) ██████████

Ze względu na brak refundacji, koszt refundacji kryzotynibu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 zł.

Tabela 14. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Schemat chemioterapii	Struktura	Koszt w danym roku leczenia pochodzący z modelu ekonomicznego [zł]				Koszt roczny populacji* [zł]
		1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	
<b>I linia</b>						
pemetreksed + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
wincorelbina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
paclitaksel + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
Razem						■
<b>II linia</b>						
pemetreksed	■	■	■	■	■	■
docetaksel	■	■	■	■	■	■
■						■

\* [Redacted text]

## 4.2 I linia leczenia

### 4.2.1 Scenariusz istniejący

[Redacted content]



Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny (bez RSS).

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty	
		1. rok	2. rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 16 Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny (z RSS).

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty	
		1. rok	2. rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz istniejący minimalny (bez RSS).

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty	
		1. rok	2. rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 18 Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz istniejący minimalny (z RSS).

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty	
		1. rok	2. rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz istniejący maksymalny (bez RSS).

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty	
		1. rok	2. rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 20 Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz istniejący maksymalny (z RSS).

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty	
		1. rok	2. rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]









Tabela 23 Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz istniejący minimalny (analiza bez RSS).

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty NFZ w scenariuszu nowym		Zmiana kosztów w vs scenariusz istniejący	
		1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Kryzotymib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu ALK – analiza wpływu na budżet

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty NFZ w scenariuszu nowym		Zmiana kosztów vs scenariusz istniejący	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.4.2 Analiza z RSS

[Redacted]



Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz istniejący maksymalny (analiza z RSS)

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszty NFZ w scenariuszu nowym		Zmiana kosztów w vs scenariusz istniejący	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 5 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kryzotylibu, w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS), w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV)\*, nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia).

Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe i zużycie zasobów powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonych programów lekowych leczenia pacjentów z NDRP (tj. B.6† i B.63‡) oraz w ramach chemioterapii. Koszt leków w szacowano w oparciu o obecnie obowiązujące obwieszczenie MZ oraz dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL). Koszty związane z działaniami niepożądanymi definiowane były przy uwzględnieniu opinii eksperta klinicznego, a do ich wyceny wykorzystano informacje o strukturze świadczeń (statystyki JGP) oraz wartości kontraktów NFZ w 2015 roku. W zakresie skuteczności (ekspozycja chorych na leczenie) oraz zużycia zasobów bazowano na danych z modelu ekonomicznego.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont czasowy analizy.

Analiza scenariuszowa objęta

\* Zwany dalej ALK dodatni zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca.

† Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

‡ Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34.0).



scenariusze obecne (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty związane z finansowaniem dwulekowych schematów terapii opartych na cisplatinie w przypadku I linii leczenia w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji kryzotynibu w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia). Definicje poszczególnych wariantów scenariusza obecnego różnią się liczebnością populacji docelowej, stopniem przejścia rynku przez kryzotynib oraz maksymalną liczbą cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie. Definicje poszczególnych wariantów scenariusza obecnego częściowo dzielą te same parametry, jak w przypadku scenariusza nowego, stąd każdemu scenariuszowi nowemu (najbardziej prawdopodobnemu, minimalnemu i maksymalnemu) odpowiada scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny).

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić wymienione niżej kwestie.

- W scenariuszu maksymalnym założono, że pozytywna decyzja refundacyjna dla kryzotynibu doprowadzi do całkowitego (100%) przejścia przez ten lek rynku leków stosowanych w standardowym schemacie leczenia NDRP z rearanzacją genu ALK. Jest to założenie wysoce nieprawdopodobne,   
   
 Rozważenie takiego scenariusza wynika z chęci wskazania skrajnego obciążenia budżetu płatnika publicznego, powyżej którego nie należy już poszukiwać rozwiązań dla tej analizy.
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających koszty stanów zdrowia w niedrobnokomórkowym raku płuca, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego.

[REDACTED] jest wystarczająco wiarygodnym źródłem informacji i odzwierciedla rzeczywistą praktykę medyczną.

- W szacunkach wykorzystano założenia przyjęte w modelu ekonomicznym, w tym założenia dotyczące czasu trwania oraz odsetka osób kwalifikowanych do kolejnych linii leczenia. Ze względu na brak danych o efektywności praktycznej kryzotyningu, wykorzystane dane stanowią najlepsze źródło informacji, nie mniej należy mieć na uwadze, że w rzeczywistości użycie zasobów w leczeniu może być inne niż te przedstawione.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Obciążenie budżetu NFZ związane z wprowadzeniem refundacji kryzotyningu w I linii leczenia jest stosunkowo niskie, jeśli zestawimy je z nakładami NFZ poniesionymi w 2011 roku na leczenie raka płuc, które wyniosły 751,8 mln zł\*.

---

\* Dziadziuszko R, Zysk R. Rak płuca — korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce. *Onkol Prakt Klin Edu* 2015;1(1):54-64.

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE] Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej zasadności finansowania kryzotynibu w ramach programu lekowego należy również wziąć pod uwagę, że lek ten spełnia niezaspokojone potrzeby medyczne, co oznacza, że będzie on stosowany u chorych, dla których nie są dostępne żadne inne terapie i dlatego też istotny jest jak najszybszy dostęp pacjentów do leczenia kryzotynibem.

## 6 Sprawdzenie zgodności analizy wpływu na budżet płatnika publicznego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
1	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1.	
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.2, 4.2.3, 4.2.4.	
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.2, 4.2.3, 4.2.4.	
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.3, 4.2.4.	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umacniający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	Tak.	Dokument dostarczony w postaci

Kryzotymib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu ALK – analiza wpływu na budżet

			odrębnego arkusza Excel.
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	Założono 2-letni horyzont czasowy analizy.
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	Tak	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?	Nie dotyczy.	Przedstawiono wiarygodne oszacowanie rocznej liczebności populacji.
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7) zostały przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4.2.2.2, 4.2.3.2, 4.2.4.2,	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.2.2.1, 4.2.3.1, 4.2.4.1,	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy.
Ogólne adnotacje			
Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:			
17	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo.	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo.	

## Spis tabel

Tabela 1. PICO.....	11
Tabela 2. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej pacjentów z ALK+ i ROS1+ NDRP.....	15
Tabela 3. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	16
Tabela 4. Liczebność populacji, w której kryzotynib będzie stosowany, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	17
Tabela 5. Populacja – podsumowanie oszacowań (liczba pacjentów).....	18
Tabela 6. Udział poszczególnych terapii w rynku.....	20
Tabela 7. Ekspozycja chorych na leczenie.....	20
Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji niezakończony zgonem.....	22
Tabela 9. Koszt opakowania kryzotynibu (bez RSS).....	23
Tabela 10. Koszt opakowania kryzotynibu (z RSS).....	24
Tabela 11. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.....	25
Tabela 12. Założenia scenariuszy obecnych.....	28
Tabela 13. Założenia scenariuszy nowych.....	30
Tabela 14. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.....	32
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny (bez RSS).....	33
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny (z RSS).....	34
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący minimalny (bez RSS).....	35
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący minimalny (z RSS).....	36
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący maksymalny (bez RSS).....	37
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący maksymalny (z RSS).....	38
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny (analiza bez RSS).....	39
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny (analiza z RSS).....	40
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz istniejący minimalny (analiza bez RSS).....	42
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz istniejący minimalny (analiza z RSS).....	43
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz istniejący maksymalny (analiza bez RSS).....	44
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz istniejący maksymalny (analiza z RSS).....	46

## Piśmiennictwo

Identyfikator	Przypis
AE Xalkori 2016	[redacted] Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2016.
APD Xalkori 2016	[redacted] Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/AWA/151_AWA_OT_4351_13_XALKORU_kryzotynib_rak_pluca_2013-08-29.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/AWA/151_AWA_OT_4351_13_XALKORU_kryzotynib_rak_pluca_2013-08-29.pdf</a>
AWA 2013 Xalkori	<a href="http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.6.-nowy-od-09.2015.docx">www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.6.-nowy-od-09.2015.docx</a>
B.6 program lekowy	<a href="http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.63.-nowy-od_11.2014.doc">www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.63.-nowy-od_11.2014.doc</a>
B.63 program lekowy	<a href="http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.63.-nowy-od_11.2014.doc">www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.63.-nowy-od_11.2014.doc</a>
ChPL Alimta	Alimta® Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&amp;mid=WC0b01ac05b001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&amp;mid=WC0b01ac05b001d124</a>
ChPL Cisplatin-Ebewe	Cisplatin-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459</a>
ChPL Docetaxel Accord	Docetaxel Accord® Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002539/human_med_001560.jsp&amp;mid=WC0b01ac05b001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002539/human_med_001560.jsp&amp;mid=WC0b01ac05b001d124</a>
ChPL Gemsol	Gemsol® Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24896">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24896</a>
ChPL Navelbine	Navelbine® Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10881">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10881</a>
ChPL Xalkori	Xalkori® Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_pl.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_pl.pdf</a>
Katalog DGL	Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami, dostępny online: <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl6909.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl6909.html</a>
Korpanty 2014	Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. <i>Front Oncol.</i> 2014 Aug 11;4:204.
Krawczyk 2014	Krawczyk P, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Jassem J, Krzakowski M, Langfort R, Pucacz E, Wasag B, Wojas-Krawczyk K. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82: 437-444.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

---

	przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.
PROFILE 1007	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, D'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive Lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
PROFILE 1014	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive Lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
Ustawa z 12 maja 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.] <a href="http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696">http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696</a> , ostatni dostęp: 2016.06.21.