

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

Analiza ekonomiczna



Warszawa

Grudzień 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nier recenzowane

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

Streszczenie	4
Skróty i akronimy	7
1 Cel pracy	9
2 Metody	10
2.1 Populacja docelowa.....	10
2.2 Interwencja	10
2.3 Komparatory.....	11
2.4 Strategia analityczna.....	11
2.5 Perspektywa	11
2.6 Horyzont analizy	12
2.7 Technika analityczna.....	12
2.8 Opis modelu	12
2.8.1 Struktura modelu.....	12
2.8.1.1 Efekty zdrowotne	14
2.8.1.2 Zdarzenia niepożądane	20
2.8.2 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia	22
2.9 Dane kosztowe.....	24
2.9.1 Koszty leków związane z aktywnym leczeniem	24
2.9.1.1 Kryzotynib	24
2.9.1.2 Pemetrekсед.....	26
2.9.1.3 Docetaksel	29
2.9.1.4 Cisplatyna	32
2.9.2 Koszty leków w III linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące (BSC).....	34
2.9.2.1 Winorelbina	34
2.9.2.2 Gemcytabina.....	36
2.9.3 Koszty diagnostyki molekularnej	38
2.9.4 Koszty podania leczenia.....	39
2.9.5 Koszty monitorowania leczenia.....	40
2.9.6 Koszty zdarzeń niepożądanych	43
2.9.6.1 Hipokaliemia	43
2.9.6.2 Neutropenia.....	44

2.9.6.3	Gorączka neutropeniczna.....	46
2.9.6.4	Anemia.....	47
2.9.6.5	Duszność.....	49
2.9.6.6	Infekcja górnych dróg oddechowych.....	50
2.9.6.7	Zapalenie płuc.....	51
2.9.6.8	Zatorowość płucna.....	52
2.9.6.9	Nudności/wymioty.....	53
2.9.6.10	Biegunka.....	55
2.9.6.11	Zmęczenie.....	55
2.9.7	Koszty leczenia podtrzymującego (BSC).....	56
2.10	Zestawienie parametrów.....	57
2.11	Dyskontowanie.....	59
2.12	Analiza wrażliwości.....	60
2.13	Analiza progowa.....	64
2.14	Walidacja modelu.....	64
3	Wyniki analizy kosztów - użyteczności.....	65
3.1	Analiza bez RSS.....	65
3.1.1	Analiza podstawowa.....	65
3.1.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	66
3.2	Analiza z RSS.....	71
3.2.1	Analiza podstawowa.....	71
3.2.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	72
4	Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia.....	77
5	Wnioski końcowe.....	81
6	Aneks.....	82
6.1	Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ.....	82
6.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności.....	89
6.3	Przegląd dowodów ekonomicznych.....	100
6.4	Ankiety skierowane do ekspertów.....	108
6.5	Sprawdzenie zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	141
	Spis tabel.....	147

Spis rycin	150
Piśmiennictwo	151

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej kryzotynibu (Xalkori®) 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 niedrobnokomórkowego 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 rozszewu (stopień zaawansowania klinicznego IV). Efektywność kosztową kryzotynibu porównywano z efektywnością kosztową zastosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną w I linii leczenia. W ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla wszystkich możliwych schematów kontynuacji leczenia w II i III linii, przy czym, w analizie podstawowej ograniczono się do pokazania wyników dla komparatora, w których kryzotynib jest stosowany w II lub III linii leczenia.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na niskie współpłacenie (udział pacjenta tylko w kosztach leczenia działań niepożądanych i premedykacji) odstąpiono od przedstawiania wyników dla perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Do wykonania analizy wykorzystano model zagraniczny, stworzony przez firmę ██████████ na zlecenie Wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych i dostosowanie schematu leczenia do polskiej praktyki klinicznej. Dodatkowo, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono dane z przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej. W modelu tym wyróżniono trzy stany: choroba bez progresji (stabilna), progresja choroby i zgon. Długość cyklu w modelu ustalono na 30 dni, zgodnie z wytycznymi ADTMIT przyjęto dwojletni horyzont obserwacji, co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z NDRP z resezją ALK oraz poprawy jakości życia. W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, diagnostyką i monitorowaniem leczenia, a także z działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL), informacje o strukturze świadczeń (statystyki JGP) oraz wartości kontraktów NFZ w 2015 roku. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) opracowano na podstawie opinii eksperta klinicznego. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Model przygotowano w postaci arkusza Excel.

Wyniki

██████████

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Xalkori® jest pierwszym i jedynym lekiem z grupy inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej ALK, zarejestrowanym w leczeniu chorych z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), zarówno w populacji chorych nieleczonych wcześniej systemowo, jak i w populacji chorych z potwierdzoną progresją choroby po uprzednim leczeniu systemowym. Podczas interpretacji wyników uzyskanych w ramach analizy ekonomicznej, należy mieć na uwadze, że obowiązujący dla wszystkich rodzajów terapii (w tym terapii stosowanych w chorobach powszechnych) usztywniony próg efektywności kosztowej (3-krotna wartość produktu krajowego brutto per capita) nie powinien stanowić podstawowego kryterium oceny efektywności kosztowej leku wnioskowanego w chorobie ultrazadkowej. Wszystkie zidentyfikowane na potrzeby niniejszej analizy badania kliniczne wskazują bowiem na niekwestionowaną skuteczność kryzotynibu. Lek ten przyczynia się do przedłużenia życia pacjentów bez progresji oraz poprawy jakości życia, co stanowi równie istotną składową oceny efektywności kosztowej, jak szacowany inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności.

Warto również zwrócić uwagę, że mutacja ALK w przeciwieństwie do innych mutacji identyfikowanych w NDRP (np. genów KRAS i EGFR) jest stosunkowo rzadką, tj. występuje u około 5% pacjentów z NDRP.[Chia 2014] Szacuje się, że w Polsce może być około 160 nowych pacjentów z NDRP i mutacją ALK. Oznacza to, że zachorowalność na ALK+ NDRP jest znacznie niższa niż ustalony przez Komisję Europejską próg chorób ultrazadkowych (1 przypadek na 50 tys. mieszkańców co dla populacji Polski oznacza, około 750 pacjentów). [Rozporządzenie PE i Rady 2014] Zatem, mimo że kryzotynib nie ma oficjalnego statusu leku sierotego, to w przypadku NDRP ALK+ ze względu na niską liczbę pacjentów, należy ten lek traktować jako lek stosowany w

chorobach ultraradkich. Taką strategię przyjął Scottish Medicines Consortium (SMC), który oceniając kryzotywinib uznał, że należy rozpatrywać go zgodnie z zasadami przyjętymi dla chorób ultraradkich. [SMC]

Skróty i akronimy

95% CI	95 % przedział ufności (ang. <i>95 % confidence interval</i>)
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BSC	leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
EBA	ekstrapolacja korzyści płynących z leczenia wnioskowaną terapią (ang. <i>Extrapolated Benefit Assumption</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>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
HR	hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utilities Ratio</i>)
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
JGP	Jednoodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NDRP/NSCLC	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>Overall Survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PD	progresja choroby (ang. <i>progressed disease</i>)
PF	choroba bez progresji (ang. <i>Progression Free</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PLN	Polski Złoty
RBA	utrzymanie korzyści płynących z leczenia wnioskowaną terapią (ang. <i>Retained Benefit Assumption</i>)

QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>Time To Progression</i>)

1 Cel pracy

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności kosztowej stosowania 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 jest możliwe zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV)^{*}, nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia).

Wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego.

Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO[†] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1. Schemat PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (≥ 18. roku życia) z ALK dodatnio 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).
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Kryzotynib (preparat Xalkori®).
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> Perretreksed + pochodna platyny.
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> Platnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia Wspólna perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.
Horyzont	<ul style="list-style-type: none"> Dożywotni horyzont analizy.
Parametry	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> o PFS, OS i ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie badań PROFILE 1007 i PROFILE 1014. Koszty: <ul style="list-style-type: none"> o bezpośrednie koszty medyczne.
Efekt zdrowotne (D)	<ul style="list-style-type: none"> Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

^{*} Zwany dalej ALK dodatnio zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca.

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

2 Metody

2.1 Populacja docelowa

Analizę przeprowadzono w populacji dorosłych chorych z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z której wyodrębniono subpopulację zgodną z wnioskiem refundacyjnym tj. populację chorych nieleczonych wcześniej systemowo (chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia) → I linia leczenia.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem [ChPL Xalkori] oraz wnioskiem refundacyjnym.

Powierzchnia masy ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła 1,78 m² [Sacco 2010], natomiast masa ciała - 65 kg [AE Opdivo]. Dane te postużyły do obliczania dawek (i kosztów) leków.

2.2 Interwencja

W modelu analizowaną interwencją jest zastosowanie kryzotynibu w I linii leczenia ALK+ NDRP. Nie mniej, w niniejszej analizie, istotne jest również rozważanie terapii II i III linii (wpływa to na wynik efektywności kosztowej). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, aktualnymi standardami leczenia w Polsce, a także statusem refundacyjnym, terapią stosowaną w II linii może być pemetreksed lub docetaxel. Jak podkreślono w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Xalkori 2016], terapią preferowaną dla II linii jest pemetreksed. W opinii eksperta klinicznego, w przypadku leczenia NDRP o histologii gruczolakoraka bardziej uzasadnione jest stosowanie pemetreksedu. [AWA kryzotynib] Stąd na potrzeby niniejszej analizy przyjęto założenie, że pacjenci leczeni w I linii kryzotynibem otrzymują w II linii pemetreksed, a testowana sekwencja leczenia to:

- kryzotynib (I linia) + pemetreksed (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia).

W analizie wrażliwości, pokazano również wyniki dla alternatywnej sekwencji leczenia tj.:

- kryzotynib (I linia) + docetaxel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia).

Przyjęcie takiego założenia, uzasadnione jest nie tylko wytycznymi klinicznymi, ale również chęcią ograniczenia liczby schematów testowanych w ramach analizy podstawowej (jak pokazano w Tabeli 2, istnieje 6 kombinacji możliwych terapii). Należy podkreślić, w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla wszystkich możliwych schematów.

2.3 Komparatory

Wybór komparatorów dla kryzotynibu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Xalkori 2016]. W I linii leczenia za komparator uznano skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną (pominięte w niniejszej analizie uwzględnionej w badaniu PROFILE 1014 karboplatyny wynika z zapisów programu lekowego B.6 *Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*, w którym dopuszcza się podjęcie terapii pemetreksedem wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).

W niniejszej analizie, istotne jest również rozważanie terapii II i III linii. Ponieważ od listopada 2016 roku dostępne jest leczenie kryzotynibem w II i III linii, a lek ten wykazuje istotnie lepsze efekty terapeutyczne w stosunku do dotychczas stosowanych schematów chemioterapii, stąd w zakresie II linii w analizie uwzględniono jako komparatory dwie opcje:

- kryzotynib (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia),
- docetaxel (II linia) + kryzotynib (III linia).

Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano schemat, w którym ani w II, ani w III linii nie jest stosowany kryzotynib (schemat ten jest niezgodny z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, które zalecają stosowanie kryzotynibu u pacjentów z ALK+ NDRP, stąd nie jest on przedmiotem analizy podstawowej):

- docetaxel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia).

2.4 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego przez firmę ██████████ na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Dodatkowo, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono najbardziej aktualne dane, opublikowane po przygotowaniu modelu przez firmę ██████████ uwzględnione również w analizie efektywności klinicznej. [AKL Xalkori 2016]

2.5 Perspektywa

Ze względu na fakt, że całe leczenie odbywa się w ramach procedur chemioterapii lub programów lekowych, a udział pacjentów jako płatników jest ograniczony jedynie do współpłacenia za część procedur związanych z leczeniem działań niepożądanych i premedykacją, które z kolei mają niewielki wpływ na wyniki analizy (patrz wyniki analizy oraz analiza wrażliwości), analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika.

2.6 Horyzont analizy

Z uwagi na charakter choroby, w której zgon jest jej naturalnym końcem, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Mając na uwadze niską przeżywalność, horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 16 lat.

2.7 Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA), w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Wybór techniki analitycznej wynika z zaobserwowanej w badaniach klinicznych istotnej różnicy w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby, częstości obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a także poprawy jakości życia chorych.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

2.8 Opis modelu

Wykorzystany w analizie model umożliwia oszacowanie użyteczności kosztowej kryzotyribu, stosowanego w I, II oraz III linii leczenia. Funkcjonalność modelu ograniczono do przyjętego zakresu analizy, wynikającego z analizy problemu decyzyjnego i wniosku refundacyjnego.

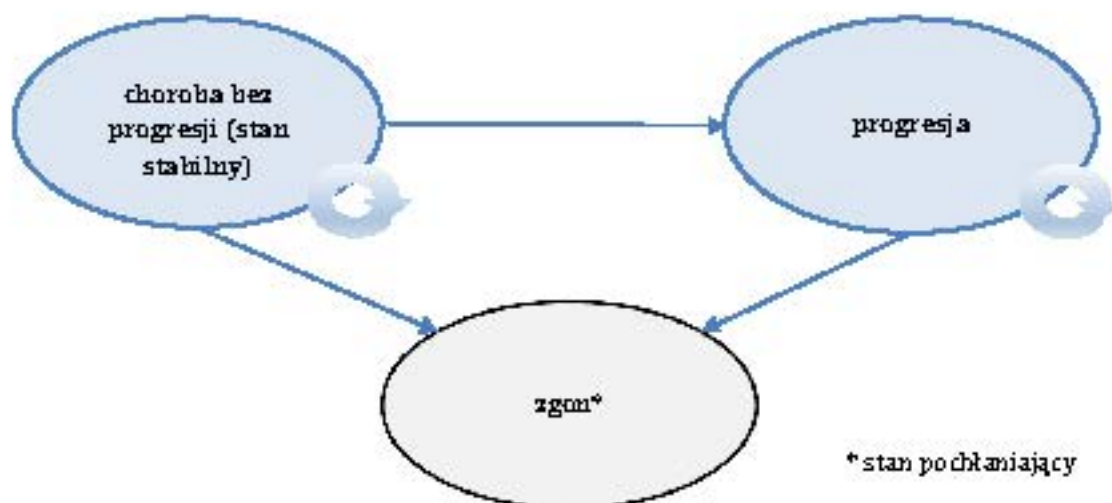
2.8.1 Struktura modelu

W analizie wykorzystano model Markowa uwzględniający przejścia między stanami. Wyróżniono 3 stany, w jakich mogą znajdować się pacjenci:

- choroba bez progresji - PF (ang. *progression-free*),
- progresja choroby - PD (ang. *progressed disease*),
- zgon - D (ang. *death*).

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1. Struktura modelu (stany zdrowia).



Pacjenci wchodzą do modelu w stanie stabilnym, w którym mogą doświadczyć typowych dla przebiegu NDRP zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4. stopniu nasilenia. Zdarzenia te nie powodują wyjścia ze stanu stabilnego, a jedynie przyczyniają się do spadku użyteczności i generują dodatkowe koszty naliczane w pierwszym cyklu leczenia. Ze stanu stabilnego pacjenci mogą przejść do stanu *progresja* lub *zgon*. Po progresji choroby prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnej progresji oraz zgonu wynika ze skuteczności kolejnej linii leczenia. Chorzy, doświadczający progresji w III linii leczenia, rozpoczynają leczenie paliatywne.

Rozważane w ramach niniejszej analizy ścieżki leczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 2). Wybór leków w I i II linii leczenia wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Xalkori 2016]. W opinii ekspertów klinicznych, u chorych z rearanzacją genu ALK, po niepowodzeniu II linii leczenia, stosowana może być winorelbina, gemcytabina i BSC [AE Xalkori 2013, ankieta ekspercka]. Obecnie, zgodnie z programem lekowym, lekiem stosowanym w III linii może być również kryzotynib. Po zakończeniu III linii leczenia wdrażane jest leczenie paliatywne. Ze względu na mnogość dostępnych schematów leczenia (6 kombinacji), w analizie podstawowej ograniczono się do jednego schematu dla interwencji (patrz rozdział 2.2) oraz dwóch schematów dla technologii opcjonalnej (patrz rozdział 2.3). Pozostałe schematy były testowane w analizie wrażliwości. W tabeli poniżej wyróżniono schematy testowane w analizie podstawowej.

Tabela 2. Testowane schematy leczenia.

Status w analizie	I linia	II linia	III linia
Interwencja	Kryzotynib	Pemetreksed	BSC/winorelbina/gemcytabina
		Docetaxel	
Technologia opcjonalna	Pemetreksed+cisplatyna	Docetaxel	BSC/winorelbina/gemcytabina

		kryzotymib	
		Kryzotymib	BSC/winorelbina/gemcytabina

W modelu zastosowano miesięczną długość cyklu (30 dni). Ze względu na fakt, że w przypadku chemioterapeutyków podawanych dożylnie mamy do czynienia z 21-dniowym cyklem leczenia (w niniejszej analizie cykl leczenia wydłużono do 28 dni*), konieczne było skorygowanie kosztów leczenia do miesięcznej długości cyklu obowiązującej w modelu Markowa. Nie zastosowano korekty połowy cyklu, ponieważ miałyby to nieznaczny wpływ na wyniki końcowe analizy co wynika z krótkiego, 30-dniowego cyklu oraz dożywnego horyzontu obserwacji.

2.8.1.1 Efekty zdrowotne

W modelu dla każdej z linii leczenia konieczne było określenie trzech prawdopodobieństw przejść:

- wystąpienia progresji,
- zgonu przed wystąpieniem progresji oraz
- zgonu po wystąpieniu progresji

W I linii leczenia prawdopodobieństwa przejść dla chorych leczonych kryzotymibem lub pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną wyznaczono na podstawie badania PROFILE 1014

W II linii leczenia prawdopodobieństwa przejść dla chorych leczonych kryzotymibem, pemetreksedem lub docetakselem wyznaczono na podstawie badania PROFILE 1007.

W przypadku winorelbiny, gemcytabiny i BSC stosowanych w III linii leczenia, a także opieki paliatywnej, skuteczność leczenia wyznaczono na podstawie badań wskazanych w oryginalnej wersji modelu. Uwzględnienie badań przeprowadzonych w szerszej populacji niż wnioskowana (tj. chorych z zaawansowanym NDRP) wynika z braku dostępności badań dla populacji docelowej wskazanej w niniejszym wniosku. W tabeli poniżej (Tabela 3) przedstawiono zestawienie badań wykorzystanych do oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia w modelu.

* zapis programu lekowego B.6, a także ChPL chemioterapeutyków przewiduje 21-dniowy cykl leczenia; w opinii ekspertów przerwa na odpoczynek i poprawę stanu organizmu chorych jest jednak trochę dłuższa, w związku z czym w niniejszym modelu cykl leczenia wydłużono z 21 do 28 dni.

Tabela 3. Zestawienie badań wykorzystanych do oszacowania prawdopodobieństw przejść w modelu.

Interwencja	Mediana OS [miesiące]	Mediana PFS [miesiące]	Mediana TTP [miesiące]	Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera	Źródło
I linia					
kryzotynib	b.d.	10,9	b.d.	tak	PROFILE 1014
peritretksed + cisplatyne	b.d.	7,0	b.d.	tak	
II linia					
kryzotynib	■	■	■	■	PROFILE 1007 [doniesienie konferencyjne ASCO 2016**]
peritretksed	■	■	■	■	
docetaksel	■	■	■	■	
III linia					
winorelbina	5,6	b.d.	1,82	nie	Fossella 2000
gecytabina‡	3,77	2,31	b.d.	nie	Cho 2006
BSC	4,6	b.d.	1,55	nie	Shepherd 2000
opieka paliatywna					
BSC	4,6	b.d.	1,55	nie	Shepherd 2000

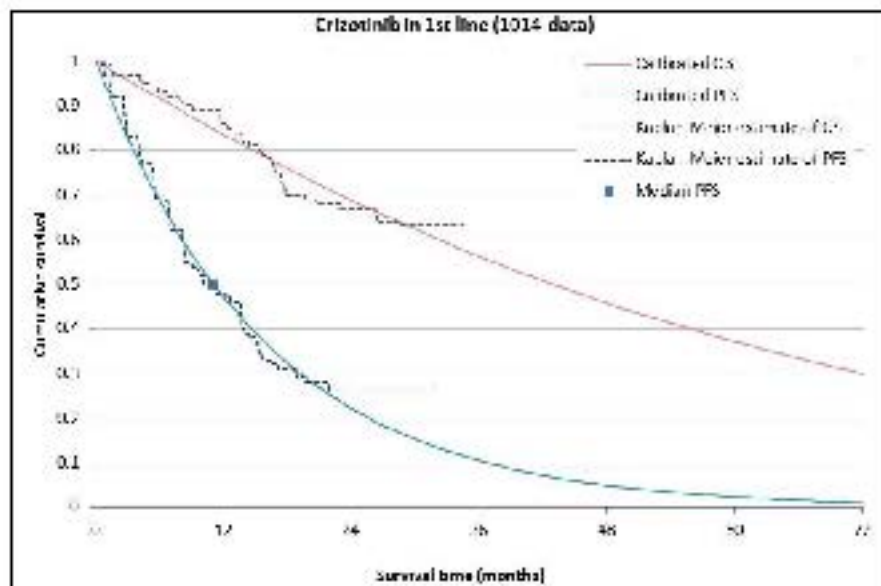
* brak korekcji wpływu przechodzenia pacjentów z grupy chemioterapii (kontrolnej) do grupy kryzotynibu;

** doniesienie konferencyjne dostarczone przez Pfizer – nie opublikowane w momencie przygotowywania raportu; ‡ przyjęto porównywalną skuteczność gencytabiny w [II i III] linii leczenia.

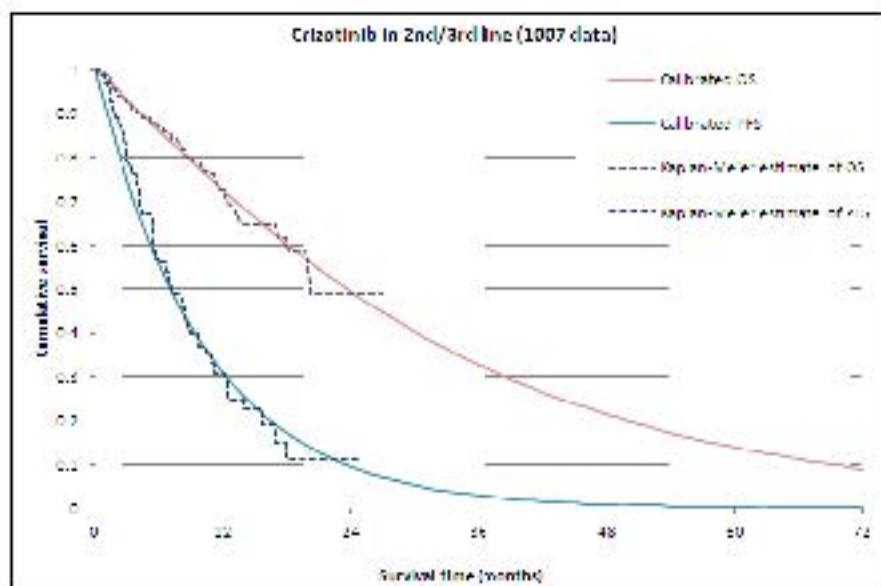
W modelu dostępne są 2 sposoby oszacowania prawdopodobieństw przejść: metoda kalibracji w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera oraz metoda wykorzystująca współczynniki ryzyka HR dla czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji choroby.

Metodę kalibracji zastosowano przy użyciu dodatku Solver do programu Excel. Do modelowania prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby oraz prawdopodobieństwa zgonu użyto krzywych Kaplana-Meiera, lub, jeśli nie były one dostępne (dotyczy wyłącznie leków stosowanych w III linii leczenia i opieki paliatywnej), mediany OS i PFS. Metodą kalibracji poszukiwano rozwiązań dających najmniejszą wartość błędu dopasowania danych z modelu i danych z badań klinicznych. Na rysunkach poniżej (Rysunek 2, Rysunek 3) przedstawiono efekty takich poszukiwań uzyskane dla kryzotynibu w I i II linii leczenia. Krzywe dla pozostałych interwencji widoczne są w arkuszu *Krzywa przeżycia* (arkusz składający się na model w wersji elektronicznej).

Rysunek 2. Krzywe OS i PFS dla kryzotyribu w I linii leczenia otrzymane metodą kalibracji



Rysunek 3. Krzywe OS i PFS dla kryzotyribu w II linii leczenia otrzymane metodą kalibracji



W celu określenia prawdopodobieństw przejść dla komparatorów możliwe jest również zastosowanie wspomnianej wcześniej metody wykorzystującej współczynniki ryzyka (HR). W przypadku I linii leczenia, w zakresie przeżycia całkowitego uwzględniono HR skorygowany o możliwość zmiany terapii w grupie chorych stosujących pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną. Należy jednak podkreślić, że wyniki te nie są ostateczne ze względu na brak osiągnięcia mocy wnioskowania statystycznego w badaniu PROFILE 1014 dla tego punktu końcowego, co spowodowane jest wysoką efektywnością kryzotyribu, przyczyniającą się do znaczącego wydłużenia mediany czasu życia chorych objętych tym badaniem. W przypadku II linii leczenia dostępne są już ostateczne wyniki

dla czasu przeżycia całkowitego. Ze względu na fakt, że wyniki skorygowane o możliwość zmiany terapii dostępne są wyłącznie dla grupy chorych stosujących chemioterapię tężnie, nie było możliwe w modelu rozróżnienie skuteczności leczenia docetaksalem i pemetrekselem w zakresie tego punktu końcowego. Przyjęte w modelu współczynniki ryzyka (HR) dla PFS i OS, a także uzyskane na ich podstawie krzywe czasu przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby przedstawiono poniżej (Rysunek 5, Rysunek 6, Rysunek 7 oraz Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 4. HR dla PFS i OS z badania PROFILE 1014 (I linia leczenia).

	Kryzotynib vs pemetrekselem + cisplatina
HR dla PFS	0,49
HR dla OS	0,60*

* wartość skorygowana o możliwość zmiany terapii (RPSFTM, użycie testu Wilcoxa).

Rysunek 4. Krzywe OS i PFS dla porównania kryzotynibu z pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną w I linii leczenia.

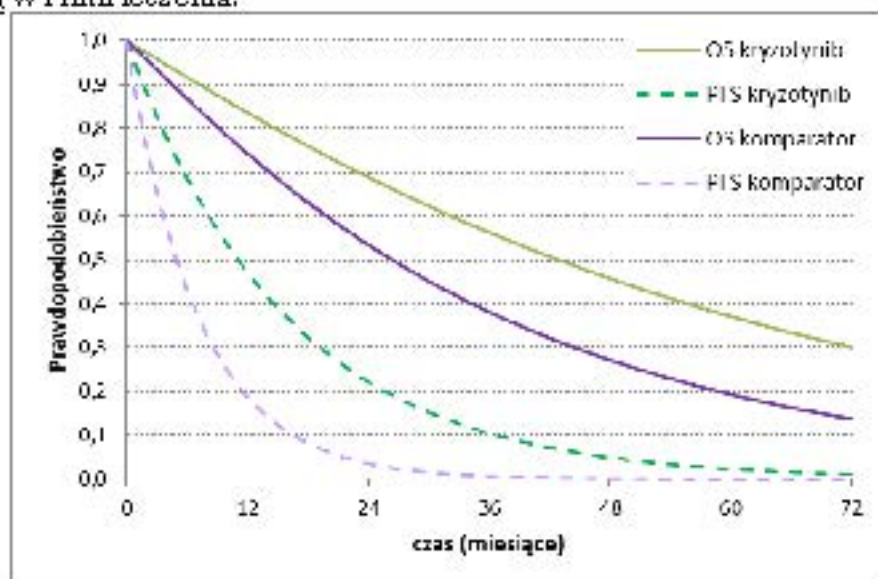
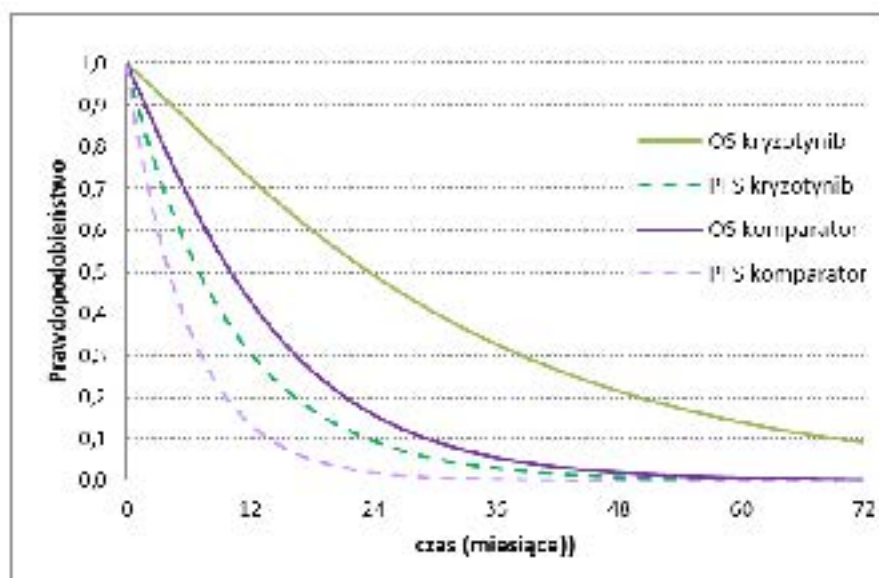


Tabela 5. HR dla PFS i OS z badania PROFILE 1007 (II linia leczenia).

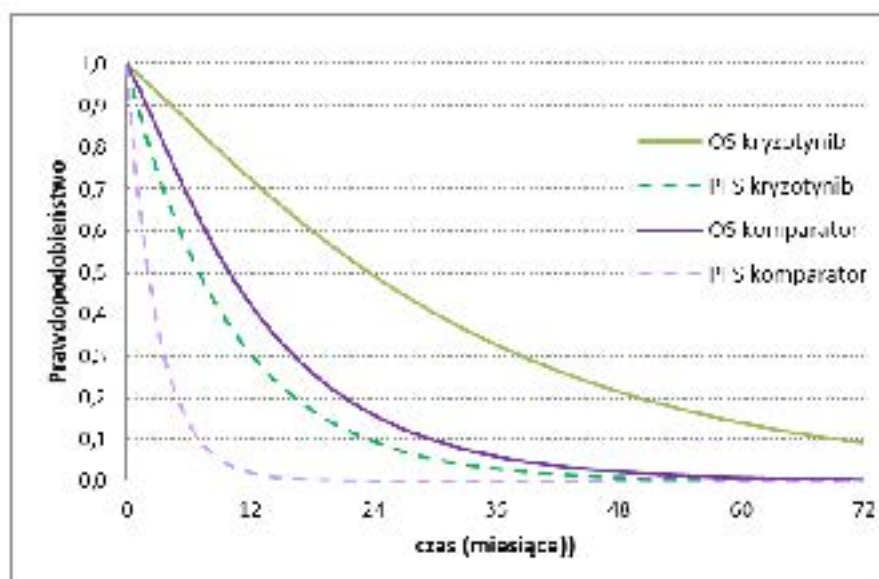
	Kryzotynib vs pemetrekselem	Kryzotynib vs docetaksel
HR dla PFS	0,59	0,30
HR dla OS	0,38*	0,38*

* wartość skorygowana o możliwość zmiany terapii (RPSFTM, użycie testu log-rank z uwzględnieniem stratyfikacji).

Rysunek 5. Krzywe OS i PFS dla porównania kryzotynibu z pemetreksedem w II linii leczenia.



Rysunek 6. Krzywe OS i PFS dla porównania kryzotynibu z docetaksem w II linii leczenia.



Oszacowane prawdopodobieństwa przejść metodą kalibracji opartą na krzywych Kaplana-Meiera oraz metodą wykorzystującą współczynniki ryzyka HR przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 6, Tabela 7). W wariancie podstawowym niniejszej analizy wybrano oszacowania uzyskane metodą wykorzystującą krzywe Kaplana-Meiera. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ dla tej metody uzyskano korzystniejszy zestaw prawdopodobieństw dla komparatorów.

Tabela 6. Oszacowane prawdopodobieństwa przejść dla I linii leczenia.

Metoda	Leczenie	Progresja [%]	Zgon przed wystąpieniem progresji [%]	Zgon po wystąpieniu progresji [%]
	kryzotynib	4,66	1,48	1,76
wykorzystująca krzywe Kaplana-Meiera	pemetrekсед + cisplatyна	9,86	1,56	1,56
wykorzystująca współczynniki ryzyka (HR)*		9,77	2,45	2,80

* W przypadku wyboru metody, która do oszacowania prawdopodobieństw wykorzystuje współczynniki ryzyka (HR), konieczne jest naciśnięcie w arkuszu *Events-prog* przycisku *Derive survival curve* po wprowadzeniu odpowiednich wartości HR.

Tabela 7. Oszacowane prawdopodobieństwa przejść dla II linii leczenia.

Metoda	Leczenie	Progresja [%]	Zgon przed wystąpieniem progresji [%]	Zgon po wystąpieniu progresji [%]
	kryzotynib	7,10	2,38	3,56
wykorzystująca krzywe Kaplana-Meiera	pemetrekсед	10,62	3,22	3,22
	docetaksel	20,43	3,27	3,27
wykorzystująca współczynniki ryzyka (HR)*	pemetrekсед	9,75	6,11	8,66
	docetaksel	22,92	6,28	7,91

* W przypadku wyboru metody, która do oszacowania prawdopodobieństw wykorzystuje współczynniki ryzyka (HR), konieczne jest naciśnięcie w arkuszu *Events-prog* przycisku *Derive survival curve* po wprowadzeniu odpowiednich wartości HR.

Ekstrapolacja wpływu leczenia

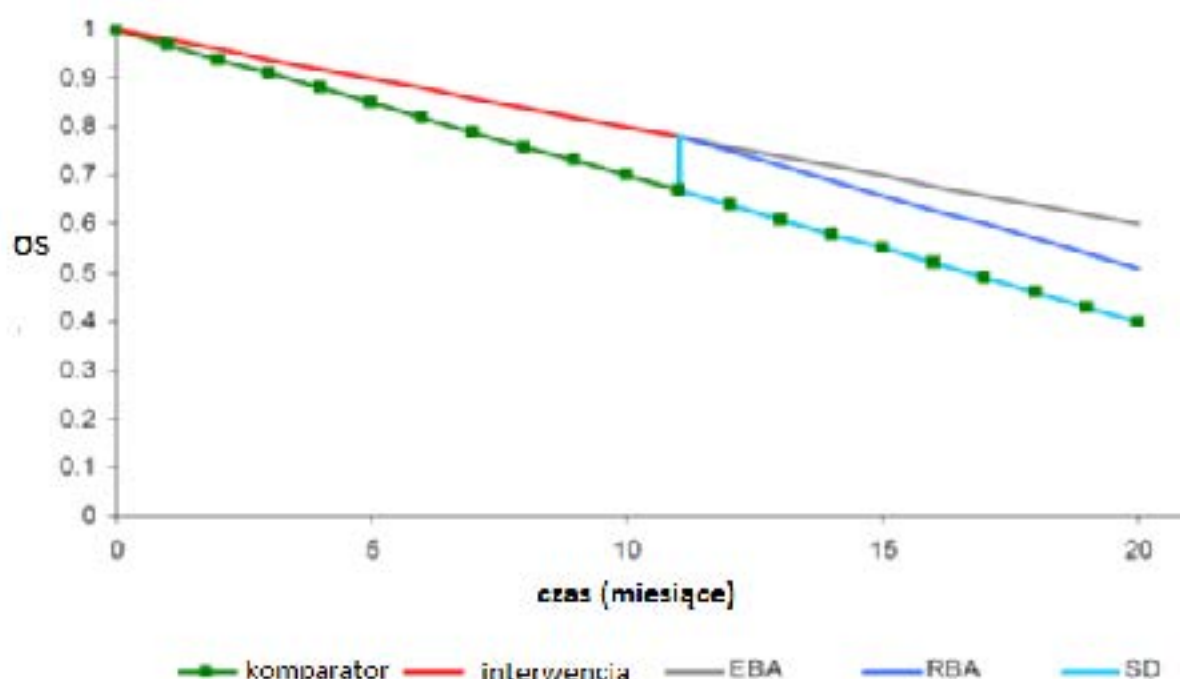
Ponieważ horyzont czasowy badania PROFILE 1007 i PROFILE 1014 jest krótszy od horyzontu niniejszej analizy, konieczna była ekstrapolacja wpływu leczenia na czas przeżycia chorych (tj. na PFS i OS), zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) dla terapii, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W modelu rozpatrywano trzy uznawane za standard w modelowaniu warianty ekstrapolacji:

- wariant optymistyczny - ekstrapolacja korzyści płynących z leczenia wnioskowaną terapią (ang. *extrapolated benefit assumption, EBA*) → oszacowane na podstawie badań prawdopodobieństwa przejść dla kryzotynibu (patrz tabele powyżej) obowiązują w całym okresie analizy;
- wariant neutralny - utrzymanie korzyści płynących z leczenia wnioskowaną terapią (ang. *retained benefit assumption, RBA*) → korzyść z leczenia kryzotynibem, jaką odniósł chory w horyzoncie badania, zostaje zachowana, ale w kolejnych miesiącach dla kryzotynibu obowiązują takie same prawdopodobieństwa przejść jak dla komparatora;

- wariant pesymistyczny - utrata korzyści płynących z leczenia wnioskowaną terapią (ang. *stop-and-drop*, SD) → korzyść z leczenia kryzotynibem, jaką odniósł chory w horyzoncie badania zostaje utracona i w kolejnych miesiącach dla kryzotynibu obowiązują takie same prawdopodobieństwa przejść, jak dla komparatora.

W analizie podstawowej wykorzystano wariant neutralny. W analizie dotyczącej skuteczności kryzotynibu w I linii leczenia ekstrapolacja była konieczna po 3 latach, natomiast w analizie dotyczącej skuteczności kryzotynibu w II linii leczenia ekstrapolacja była konieczna po 2 latach (przyjęte założenia wynikają z okresu leczenia ujętego w badaniach klinicznych). Na rysunku poniżej zobrazowano ideę każdego z wariantów ekstrapolacji (Rysunek 7).

Rysunek 7. Warianty ekstrapolacji rozważane w badaniu.*



* Jest to wyłącznie rysunek poglądowy, obrazujący ideę możliwych do wybrania wariantów ekstrapolacji; wykres przedstawia hipotetyczne, a nie prawdziwe wartości OŚ.

2.8.1.2 Zdarzenia niepożądane

W modelu, zdarzenia niepożądane uwzględniano jedynie w tej linii leczenia, w której oceniany był kryzotynib (tj. w I albo II linii leczenia w zależności od wyboru zakresu analizy). Pod uwagę brano jedynie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia. Ze względu na zerową wycenę leczenia zdarzeń niepożądanych 1. i 2. stopnia przez NFZ [Zarządzenie Nr 80/2014/DGL] założono, że ich leczenie nie generuje znaczących kosztów, a wpływ na końcowe wyniki analizy jest znikomy.

W I linii leczenia ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii kryzotynibem i pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną szacowano na podstawie publikacji Solomon 2014 (badanie PROFILE 1014). W II linii leczenia ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii kryzotynibem, pemetrekselem lub docetakselem wyznaczono na podstawie publikacji Shaw 2013 (badania PROFILE 1007). Ze względu na fakt, że wyniki te dostępne są wyłącznie dla grupy chorych stosujących chemioterapię łącznie, bez rozróżnienia na docetaksel i pemetreksed, odsetki dla każdej terapii z osobna przyjęto na podstawie nieopublikowanego raportu dotyczącego badania PROFILE 1007 dostarczonego przez Wnioskodawcę. Koszty i spadki użyteczności związane z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi były jednakowe niezależnie od stanu zdrowia, w jakim znajdował się pacjent i rodzaju otrzymywanej terapii. Częstości zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8 Zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia uwzględnione w modelu

AE w 3. i 4. stopniu nasilenia	I linia		II linia		
	kryzotynib [†] (N=172) [%]	pemetreksed + cisplatyna [†] (N=171) [%]	kryzotynib ^{**} (N=172) [%]	pemetreksed [#] (N=99) [%]	docetaksel [#] (N=72) [%]
zmęczenie	0,0%	3,9%	2,3%	■	■
zatarowacić płuca	6,4%	6,5%	5,2%	■	■
biegunka	2,3%	0,6%	0,0%	■	■
duszność	2,9%	2,4%	4,1%	■	■
zroęczenie	2,9%	2,4%	2,3%	■	■
gorączka neutropeniczna	0,0%	1,2%	0,6%	■	■
infekcja górnych dróg oddechowych	0,0%	0,6%	0,0%	■	■
neutropenia (bez gorączki neutropenicznej) [*]	11,1%	14,2%	12,8%	■	■
nudności/wymioty	1,8%	3,0%	1,2%	■	■
zapalenie płuc	2,3%	1,2%	3,5%	■	■
hipokaliemia	1,8%	2,4%	3,5%	■	■

* ponieważ gorączka neutropeniczna analizowana jest jako oddzielne zdarzenie niepożądane, odsetek neutropenii podawany w badaniach pomniejszono dla każdej interwencji o odsetek gorączki neutropenicznej, aby nie dublować w modelu tych 2 zdarzeń; [†] odsetki na podstawie publikacji Solomon 2014; ^{**} odsetki na podstawie badania Shaw 2013; [#] odsetki na podstawie raportu dotyczącego badania PROFILE 1007 dostarczonego przez Wnioskodawcę.

Z uwagi na różne oszacowania kosztów leczenia tych samych zdarzeń w 3. i 4. stopniu nasilenia, konieczne było określenie proporcji pomiędzy nimi. Ze względu na fakt, że brak jest przesłanek świadczących o częstszym występowaniu zdarzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia, w modelu założono równy podział, tj. po 50% (w analizie wrażliwości testowano zmienność tego parametru w przedziale 0-100%).

2.8.2 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

W celu zapewnienia zestawu wartości użyteczności, który w największym stopniu będzie odpowiadał charakterystyce docelowej populacji, w ramach analizy podstawowej dla stanu zdrowia: brak progresji (zarówno w przypadku I, jak i II linii leczenia) przyjęto wartości użyteczności z badań klinicznych (dane z badania PROFILE 1014, w przypadku I linii [dane nieopublikowane] oraz dane z badania PROFILE 1007 w przypadku II linii leczenia). W celu zidentyfikowania wartości użyteczności odpowiadających pozostałym stanom zdrowia uwzględnionym w modelu, przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności (patrz aneks 6.2). Zidentyfikowane w trakcie przeglądu zestawy użyteczności wykorzystano również w ramach analizy wrażliwości. W tabeli poniżej (Tabela 9) przedstawiono szczegółowy opis wartości użyteczności wykorzystanych na potrzeby niniejszej analizy.

Tabela 9. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia: brak progresji, progresja.

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło	Wariant
Kryzotynib stosowany w I linii leczenia			
brak progresji - I linia	[redacted]	PROFILE 1014 (dane nieopublikowane)	analiza podstawowa
	obie interwencje: 0,883 (SE=0,177)*	Nafees 2016	analiza wrażliwości
	obie interwencje: 0,71 (SE=0,02)	Chouaid 2013	analiza wrażliwości
progresja	obie interwencje: 0,166 (SE=0,0332)*	Nafees 2016	analiza podstawowa
	obie interwencje: 0,67 (SE=0,04)	Chouaid 2013	analiza wrażliwości
brak progresji - II linia	obie interwencje: 0,74 (SE=0,03)	Chouaid 2013	analiza podstawowa
brak progresji - III linia	obie interwencje: 0,62 (SE=0,06)	Chouaid 2013	analiza podstawowa
opieka paliatywna	obie interwencje: 0,53 (SE=0,106)*	przyjęto za autorzami oryginalnego modelu (Berthelot 2000)	analiza podstawowa

* w przypadku braku parametrów zmienności założono, że SE stanowi 20% wartości użyteczności.

W modelu uwzględniono również spadki wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano zestawu wartości użyteczności obejmującego wszystkie uwzględnione w modelu zdarzenia niepożądane. Wartości użyteczności dla większości zdarzeń niepożądanych opracowano na podstawie publikacji Nafees 2016 (I linia leczenia) oraz Nafees 2008 (II linii leczenia). W przypadku zdarzeń nieuwzględnionych w powyżej wymienionych publikacjach, przyjęto wartości

użyteczności przedstawione w innych zidentyfikowanych w trakcie przeglądu badaniach bądź wartości przyjęte przez autorów oryginalnego modelu. Nie zidentyfikowano dekrementu użyteczności dla hipokaliemii. W tabeli poniżej (Tabela 10) przedstawiono szczegółowy opis dekrementów wartości użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych wykorzystanych na potrzeby niniejszej analizy.

Tabela 10. Dekreментy wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Parametr	I linia	Źródło	II linia	Źródło
Różne dekreментy wartości użyteczności dla I i dla II linii				
biegunka	-0,32 (SE=0,064)*	Nafees 2016	-0,047 (SE=0,0155)	Nafees 2008
znużenie	-0,41 (SE=0,082)*		-0,073 (SE= 0,0185)	
gorączka neutropeniczna	-0,50 (SE=0,100)*		-0,090 (SE= 0,0163)	
neutropenia	-0,46 (SE=0,092)*		-0,090 (SE= 0,0154)	
nudności/wymioty	-0,25 (0,05)*		-0,048 (SE= 0,0162)	
Tabela same dekreментy wartości użyteczności dla I i III linii				
anemia	-0,125 (SE=0,025)*		Goeree 2016	
zatarwość płucna	-0,35 (SE=0,039)		Grutters 2010	
duszność	-0,050 (SE= 0,01)*		Doyle 2008	
infekcje górnych dróg oddechowych	-0,140 (SE=0,028)		przyjęto za autorami oryginalnego modelu (Eldar Lissai 2008)	
zapalenie płuc	-0,2 (SE=0,040)		Beusterien 2010 (badanie w populacji pacjentów z bielizką)	
hipokaliemia	nie zidentyfikowano			

* w przypadku braku parametrów zmienności założono, że SE stanowi 20% wartości użyteczności.

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności wynikające ze sposobu podania ocenianej terapii - patrz tabela poniżej (Tabela 11).

Tabela 11. Pozostałe stany uwzględnione w modelu.

Parametr	Dekreмент wartości użyteczności	Źródło
terapia dożylna	-0,043 (SE=0,009)*	Verduyn 2012
terapia doustna	-0,014 (SE=0,003)*	

* w przypadku braku parametrów zmienności założono, że SE stanowi 20% wartości użyteczności.

2.9 Dane kosztowe

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków,
- podaniem leków,
- diagnozowaniem pacjenta,
- monitorowaniem stanu pacjenta,
- leczeniem działań niepożądanych,
- opieką paliatywną.

Zużycie zasobów konsultowano z ekspertem klinicznym.

2.9.1 Koszty leków związane z aktywnym leczeniem

2.9.1.1 Kryzotynib

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

- 250 mg x 60 kapsułek twardych,
- 200 mg x 60 kapsułek 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 dobową wynosi 400 mg. W przypadku obniżonej dawki dobowej wynoszącej 400 mg brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej leku, w związku z czym analizę ekonomiczną oparto na założeniu, że skuteczność leczenia w przypadku tej dawki (400 mg/dobę) jest taka sama, jak w terapii dawką dobową wynoszącą 500 mg.

Zgodnie z zapisem wnioskowanego programu lekowego, a także ChPL preparatu Xalkori, chorzy stosujący kryzotynib nie muszą otrzymywać premedykacji.

Oszacowanie cen i odpłatności kryzotynibu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12. Koszt opakowania kryzotynibu (bez RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu 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.						

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto ² [zł]	Cena zbytu brutto ² [zł]	Cena hurtowa brutto ² [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.						

[Redacted text]

[Redacted text]

2.9.1.2 Pemetreksed

Koszt pemetreksedu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku [*Obwieszczenie MZ, katalog DGL*]. Obserwowane w ostatnich miesiącach wprowadzanie na rynek leków generycznych zawierających pemetreksed (nieodnotowane jeszcze w danych sprzedażowych), a także negocjacje cenowe prowadzone przez MZ z producentami leków, utrudniają wiarygodne oszacowanie aktualnych kosztów terapii. Mając na uwadze powyższą sytuację w przypadku pemetreksedu, a także pozostałych chemioterapeutyków uwzględnionych w niniejszej analizie jako koszt terapii w analizie podstawowej wybierano mniejszą z następujących cen:

- minimalna wysokość limitu finansowania za mg substancji na podstawie obwieszczenia MZ o obowiązującego od dnia 1 listopada 2016 roku;
- średnia wartość refundacji za mg substancji w okresie od stycznia do sierpnia 2016 roku ważona udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów pemetreksedu.

Koszt terapii pemetreksedem wyznaczono uwzględniając średnią powierzchnię ciała pacjentów z rakiem płuca przedstawioną w publikacji Sacco 2010: 1,78 m² [*Sacco 2010*]. Zalecana dawka leku to 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawane we wlewie dożylnym, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu [*ChPL Alimta, B.6 program lekowy*]. Na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi, przerwę pomiędzy kolejnymi podaniami leku w analizie (na poprawę stanu organizmu chorych) wydłużono o tydzień, tj. do 28 dni. Koszt terapii pemetreksedem jest taki sam w przypadku monoterapii (II linia leczenia), jak i w skojarzeniu z cisplatyną (I linia leczenia).

Zgodnie z zapisem programu lekowego B.6: *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*, stosowanie pemetreksedu w ramach I albo II linii leczenia trwa maksymalnie:

- 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;
- 4 cykle w pozostałych przypadkach.

Mając na uwadze zapis programu, a także średni czas leczenia pemetreksedem w ramach uwzględnionych w niniejszej analizie badań klinicznych (PROFILE 1014 i PROFILE 1007) przyjęto, że w wariantcie podstawowym modelu chorzy będą otrzymywać pemetreksed przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Prowadzenie terapii przez 4 cykle rozważano w ramach analizy wrażliwości.

Kalkulację kosztów pemetreksedu przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 14 Poziom finansowania pemetreksedu.

Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania za 1 mg	Minimalna wysokość limitu finansowania za 1 mg	Wartość refundacji za 1 mg (sty-sierp 2016)	% sprzedaży mg (sty-sierp 2016)	Średnia ważona udziałowa wartość refundacji za mg substancji
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolgo 100 mg	5909990090205	5,8401 zł	4,3901 zł	6,3905 zł	19%	6,0437 zł
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiolgo 500 mg	5909990009664	5,8401 zł				
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolgo 10 ml	5909991253906	5,8401 zł				
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiolgo 2,5 ml	5909991253913	5,8401 zł				
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiolgo 50 ml	5909991253920	5,8401 zł				
Pemetreksed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol	5055565724613	4,3901 zł				
Pemetreksed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol	5055565724620	4,3901 zł				
Pemetreksed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol	5055565724736	4,3901 zł				
Pemetreksed Alvo-gen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolgo 10 ml	5909991259573	5,8401 zł				
Pemetreksed Alvo-gen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiolgo 2,5 ml	5909991259597	5,8401 zł				
Pemetreksed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolgo 10 ml	5907626706079	5,8401 zł				
Pemetreksed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiolgo 50 ml	5907626706096	5,8401 zł				
Pemetreksed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiolgo 100 ml	5907626706093	5,8401 zł				

Tabela 15. Miesięczny koszt terapii pemetreksedem.

Analiza	Dawka na cykl [mg]	Średnia liczba cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg	Koszt miesięczny pemetreksedu
podstawowa	890 mg	1,07 (30/28)	4,3901 zł	4 176,72 zł
wrażliwość			6,0437 zł	5 763,09 zł

Chorzy stosujący pemetreksed muszą otrzymywać premedykację obejmującą deksametazon, kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy oraz witaminę B12 [B.6 program lekowy]. Koszt premedykacji oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku [Obwieszczenie MZ, katalog DGL].

Tabela 16. Miesięczny koszt premedykacji związany z leczeniem pemetreksedem.

Substancja czynna	Dawka na cykl [mg]	Średnia liczba cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg	Koszt miesięczny premedykacji
deksametazon	4 mg doustnie 2 razy na dobe przez 3 dni → 24 mg	1,07 (30/28)	0,9864 zł	25,36 zł
kwas foliowy	od 350 do 1000 mikrogramów, przyjęto 400 mikrogram → 11,2 mg		0,0000 zł	0,00 zł
witamina B12	1000 mikrogramów co 3 cykle leczenia → 333,3 mikrogram		1,1540 zł	0,41 zł
całkowity miesięczny koszt premedykacji [zł]				25,78 zł

2.9.1.3 Docetaksel

Koszt docetakselu oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku [Obwieszczenie MZ, katalog DGL]. Ze względu na negocjacje cenowe prowadzone przez MZ z producentami leków, utrudnione jest wiarygodne oszacowanie aktualnych kosztów terapii. Mając na uwadze taką sytuację zastosowano podobny sposób kalkulacji, jak w przypadku pemetreksedu, tj. wybierano mniejszą z następujących cen:

- minimalna wysokość limitu finansowania za mg substancji na podstawie obwieszczenia MZ obowiązującego od dnia 1 listopada 2016 roku;
- średnia wartość refundacji za mg substancji w okresie od stycznia do sierpnia 2016 roku ważona udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów docetakselu.

Koszt terapii docetakselem wyznaczono uwzględniając średnią powierzchnię ciała pacjentów z rakiem płuca przedstawioną w publikacji Sacco 2010: 1,78 m² [Sacco 2010]. Zalecana dawka leku to 75 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawane we wlewie dożylnym, w pierwszym dniu każdego cyklu [ChPL Docetaxel Accord]. Analogicznie do przypadku pemetreksedu, założono 28-dniowy cykl leczenia.

Kalkulację kosztów docetakselu przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 17. Poziom finansowania docetakselu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania za 1 mg	Minimalna wysokość limitu finansowania za 1 mg	Wartość refundacji za 1 mg (styczeń 2016)	% sprzedaży mg (styczeń 2016)	Średnia ważona udziałami wartość refundacji za mg substancji
Camitotic, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolgo 1 ml	5909990810987	3,7420 zł	1,9420 zł	1,3289 zł	3%	0,8559 zł
Camitotic, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolgo 4 ml	5909990810994	1,9420 zł		0,9687 zł	10%	
Camitotic, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolgo 7 ml	5909990811007	11,0571 zł		1,1201 zł	30%	
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolgo 2 ml	5909990777006	3,1185 zł		0,9673 zł	3%	
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolgo 8 ml	5909990777020	3,1185 zł		0,8452 zł	12%	
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolgo 16 ml	5909990850280	3,1185 zł		0,7009 zł	14%	
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka 1 ml	5909990994557	2,8350 zł		0,8690 zł	2%	
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka 4 ml	5909990994564	1,9420 zł		0,8346 zł	12%	
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka 8 ml	5909990994601	1,9420 zł		0,2486 zł	14%	
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 80 mg/4 ml	1 fiolgo 4 ml	5909990994328	1,9420 zł			0%	
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 120 mg/6 ml	1 fiolgo 6 ml	5909990994342	1,9420 zł			0%	
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 160 mg/8 ml	1 fiolgo 8 ml	5909990994359	1,9420 zł			0%	
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 180 mg/9 ml	1 fiolgo 9 ml	5909990994366	1,9420 zł			0%	
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolgo 1 ml	5909991030001	2,8350 zł		1,3289 zł	0%	

Tabela 18. Miesięczny koszt terapii docetakselem.

A na liza	Dawka na cykl [mg]	Średnie liczbę cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg [zł]	Koszt miesięczny docetakselu [zł]	Maksymalna liczba cykli leczenia
podstawowa	133,5 mg	1,07 (30/28)	0,9599 zł	122,42 zł	do wystąpienia progresji
wrażliwość		1,07 (30/28)	1,9420 zł	277,78 zł	

Zgodnie z charakterystyką preparatów zawierających docetaksel, chorzy leczeni tym preparatem muszą otrzymywać premedykację deksametazonem. Koszt premedykacji oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku [*Obwieszczenia MZ, katalog DGL*].

Tabela 19. Miesięczny koszt premedykacji związany z leczeniem docetakselem.

Substancja czynna	Dawka na cykl [mg]	Średnie liczbę cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg	Koszt miesięczny premedykacji
deksametazon	8 mg doustnie 2 razy na dobę przez 3 dni → 48 mg	1,07 (30/28)	0,9864 zł	50,73 zł

2.9.1.4 Cisplatyna

Koszt cisplatyny oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku [*Obwieszczenia MZ, katalog DGL*]. Oszacowania kosztów terapii przeprowadzono analogicznie do sposobu kalkulacji przedstawionego w przypadku pemetreksedu. Zalecana dawka cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem to 75 mg/m², w 2-godzinym wlewie, 30 minut po zakończeniu podawania pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego cyklu [*ChPL Cisplatin-Ebawa, B.6 program Iskowy*]. Kalkulację kosztów cisplatyny przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20 Poziom finansowania cisplatyny.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania za 1 mg	Minimalna wysokość limitu finansowania za 1 mg	Wartość refundacji za 1 mg (sty-sierp 2016)	% sprzedaży mg (sty-sierp 2016)	Średnia ważona udziałami wartość refundacji za mg substancji
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolgo 10 ml	5909990722600	0,9070 zł	0,8900 zł	0,6005 zł	3%	0,4369 zł
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolgo 50 ml	5909990722631	0,6904 zł		0,4501 zł	3%	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolgo 100 ml	5909990722648	0,6904 zł		0,4171 zł	16%	
Cisplatin-Elbwa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolgo 10 ml	5909990958481	0,9480 zł		0,8375 zł	1%	
Cisplatin-Elbwa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolgo 50 ml	5909990958504	0,8846 zł		0,5640 zł	8%	
Cisplatin-Elbwa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolga 100 ml	5909990958535	0,7938 zł		0,4781 zł	15%	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	0,6900 zł		0,5544 zł	1%	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolgo 25 ml	5909990838752	0,7256 zł		0,5991 zł	0%	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	0,7258 zł		0,4043 zł	17%	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990838772	0,6904 zł		0,3802 zł	34%	

Tabela 21. Miesięczny koszt terapii cisplatyną

Analiza	Dawka na cykl [mg]	Średnia liczba cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg [zł]	Koszt miesięczny cisplatyny [zł]	Maksymalna liczba cykli leczenia
podstawowa	133,5 mg	1,07 (30/28)	0,4369 zł	62,49 zł	tak długo jak gemtaksed
wrażliwość		1,07 (30/28)	0,6900 zł	97,26 zł	

2.9.2 Koszty leków w III linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące (BSC)

Z badania ankietowego wynika, że w ramach III linii leczenia podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:



Dodatkowo w analizie wrażliwości analizowano wariant, w którym w III linii leczenia stosowany jest kryzotynib (koszty leczenia opisano w rozdziale 2.8.1.1).

2.9.2.1 Winorelbina

Koszt winorelbiny oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku [*Obwieszczenie MZ, katalog DGL*]. Oszacowania kosztów terapii przeprowadzono analogicznie do sposobu kalkulacji przedstawionego w przypadku pemetreksedu. Zalecana dawka winorelbiny w formie dożylniej i doustnej to odpowiednio, 25-30 mg/m² i 60-80 mg/m² w 1. i 8. dniu każdego cyklu [*ChPL Navelbina*]. Kalkulację kosztów winorelbiny przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22 Poziom finansowania winorelbiny.

Nazwa, postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania za 1 mg	Dobitna wysokość limitu finansowania za 1 mg	Wartość refundacji za 1 mg (styczeń 2016)	% sprzeżony mg (styczeń 2016)	Średnio ważona udziałowa wartość refundacji za mg substancji
Podanie dożylnie							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolelko 1 ml	9909990173617	5,5666 zł	2,7216 zł	2,6225 zł	5%	2,2519 zł
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolelko 5 ml	9909990173624	5,5666 zł		2,4098 zł	35%	
Navitel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolelko 1 ml	9909990573325	5,6700 zł		2,7639 zł	2%	
Navitel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolelko 5 ml	9909990573349	2,7216 zł		1,9937 zł	31%	
Neocitbec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolelko 1 ml	9909990669045	5,6700 zł		2,6240 zł	4%	
Neocitbec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolelko 5 ml	9909990669052	5,6700 zł		2,1707 zł	23%	
Podanie doustne							
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	9909990945016	9,1660 zł	9,1657 zł	9,1577 zł	29%	9,1570 zł
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	9909990945115	9,1657 zł		9,1567 zł	71%	

Tabela 23 Miesięczny koszt terapii winorelbina

Analiza	Forma podania	Dawka na cykl [mg]	Średnia liczba cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg [zł]	Podział rynku pomiędzy postacią doustną a dożylną*	Koszt miesięczny winorelbiny [zł]	Maksymalny czas trwania leczenia
podstawowa	dożylna	97,90	1,07 (30/29)	2,2519 zł	69%	236,20 zł	Do progresji
	doustna	249,20		9,1570 zł	31%	2444,92 zł	
	Średni koszt miesięcznego leczenia winorelbina [zł]						
wrażliwość	dożylna	97,90	1,07 (30/29)	2,7216 zł	69%	295,49 zł	
	doustna	249,20		9,1657 zł	31%	2447,23 zł	
	Średni koszt miesięcznego leczenia winorelbina [zł]						

* w szacowaniu podziału rynku uwzględniono fakt, że 70 mg/m² doustnej formy leku odpowiada 27,5 mg/m² dożylnej formy leku

Zgodnie z zapisem ChPL, a także informacjami przedstawionymi w indeksie leków zamieszczonym na stronie mp.pl [*indeks mp.pl – vinorelbina*], chorzy stosujący winorelbina nie muszą otrzymywać premedykacji.

2.9.2.2 Gemcytabina

Koszt gemcytabiny oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku [*Obwieszczenie MZ, katalog DGL*]. Oszacowania kosztów terapii przeprowadzono analogicznie do sposobu kalkulacji przedstawionego w przypadku pemetreksedu. Zalecana dawka gemcytabiny to 1250 mg/m² w 1 i 8. dniu każdego cyklu [*ChPL Gemsoi*]. Kalkulację kosztów gemcytabiny przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 24, Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 24 Poziom finansowania gemcytabiny.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania za 1 mg	Minimalna wysokość limitu finansowania za 1 mg	Wartość refundacji za 1 mg (sty-pier 2016)	% sprzedaży mg (sty-pier 2016)	Średnia ważona udziałem i wartością refundacji za mg substancji
Gemot, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 39 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	0,0964 zł	0,0652 zł	0,0940 zł	0%	0,0494 zł
Gemot, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 39 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	0,0709 zł				
Gemot, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 39 mg/ml	1 fiol. po 2000 mg	5909990818143	0,0652 zł				
Gemotabine Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990932580	0,1021 zł				
Gemotabine Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990932597	0,1021 zł				
Gemotabine Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiola 50 ml	5909990932603	0,1021 zł				
Gemotabivum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	5909990976072	0,0936 zł				
Gemotabivum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990976089	0,0935 zł				
Gemotabivum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990976096	0,0932 zł				
Gemotabivum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909990976102	0,0935 zł				
Gemzol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990870998	0,1134 zł				
Gemzol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 25 ml	5909990871032	0,1134 zł				
Gemzol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990871049	0,1134 zł				

Tabela 25. Miesięczny koszt terapii gemcytabiną

Analityza	Dawka na cykl [mg]	Średnia liczba cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg [zł]	Koszt miesięczny cyklotyny [zł]	Maksymalna liczba cykli leczenia
podstawowa	44 90 mg	1,07 (30/28)	0,0494 zł	230,97 zł	do progresji
wrażliwość			0,0652 zł	310,99 zł	

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w indeksie leków zamieszczonym na stronie mp.pl [*indeks mp.pl – gemcytabina*], chorzy stosujący gemcytabinę powinni otrzymywać premedykację deksametazonem. Miesięczny koszt takiej terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 26. Miesięczny koszt premedykacji związany z leczeniem gemcytabiną

Substancja czynna	Dawka na cykl [mg]	Średnia liczba cykli leczenia w miesiącu	Koszt za mg	Koszt miesięczny premedykacji
deksametazon	20 mg	1,07 (30/28)	0,9864 zł	21,14 zł

2.9.3 Koszty diagnostyki molekularnej

Potwierdzenie rearanżacji genu ALK w komórkach nowotworowych jest kluczowym kryterium kwalifikacji chorych na NDRP do terapii ukierunkowanej molekularnie z wykorzystaniem kryzotyribu. Oznaczenie rearanżacji genu ALK u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR. Obecność rearanżacji genu ALK w materiale tkankowym możliwa jest do wykrycia wyłącznie za pomocą techniki FISH, natomiast technika IHC może być stosowana jako metoda przesiewowa w kwalifikacji materiałów tkankowych do oznaczenia rearanżacji ALK techniką FISH. [Krrwczuk 2014]

Mając na uwadze powyższe informacje, w niniejszej analizie (co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego) założono, że u 100% chorych z dzikim typem genu EGFR z gruczołowym podtypem NDRP przeprowadzone zostanie badanie immunohistochemiczne, po czym każdy pozytywny wynik IHC będzie potwierdzany metodą FISH.

[Redacted text block]

[Redacted text block] W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznych kosztów diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji ALK (Tabela 27).

Tabela 27. Koszt diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji ALK.

Test	Koszt pojedynczego testu	Populacja	Wielkość populacji		Koszt diagnostyki testem IHC i FISH	
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji

2.9.4 Koszty podania leczenia

W analizie założono, że wszystkie preparaty lecznicze stosowane we wlewie dożylnym podawane są w trakcie jednodniowej hospitalizacji. Jedynie preparaty podawane doustnie nie generują żadnych kosztów związanych z podaniem leczenia. Procedury jednodniowej hospitalizacji związanej z wykonaniem programu przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000003 (Załącznik nr 1 (1k) do Zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku), natomiast związanej z chemioterapią - świadczenie 5.08.05.0000175 (Załącznik nr 1 (1e) do Zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 kwietnia 2015 roku). Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie programu lekowego *Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (kod 03.0000.306.02)* zareportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie - po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) - patrz Tabela 28 i aneks 6.1.

Tabela 28 Koszty podania leków.

Substancja czynna	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Liczba świadczeń w cyklu	Całkowity koszt cyklu związany z podaniem leczenia [zł]
kryzotymib	preparaty podawane doustnie nie generują kosztów podania				

pemetreksed	5.08.07.0000003	9	52	1	468,00
docetaksel	5.08.05.0000175	7	52	1	364,00
cisplatylna	cisplatylna podawana jest w skojarzeniu z pemetreksedem, koszt podania nalicza się jednokrotnie				
winorelbina inj.	5.08.05.0000175	7	52	2	728,00
winorelbina p.o.	preparaty podawane doustnie nie generują kosztów podania				
winorelbina (inj. + p.o.)	średnia ważona udziału preparatów doustnych (31%) i dożylnych (69%) w całkowitym rynku sprzedaży preparatów zawierających winorelbineę				503,59
gemcytabina	5.08.05.0000175	7	52	2	728,00

2.9.5 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia pemetreksedem oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca - procedura nr 5.08.08.0000010 (Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [pemetreksed]). Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000010 wyceniono na 46,04 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł związane jest z kosztem procedury w wysokości 2394,08 zł (Tabela 29 i aneks 6.1). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie.

Tabela 29. Wycena monitorowania leczenia pemetreksedem.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego [zł]	Koszt procedury [zł]	
				Roczny ryczałt	Miesięczny koszt
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed)	5.08.08.0000010	46,04	52,00	2394,08	399,01*

* koszt miesięczny oszacowano zakładając, że pełen kurs leczenia pemetreksedem obejmuje 6 cykli co przekłada się na około 6 miesięcy leczenia, stąd ryczałt roczny jest dzielony przez 6 a nie 12 miesięcy.

Leczenie docetakselem, winorelbina i gemcytabina jest dostępne w ramach chemioterapii. W celu oszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia tymi preparatami leczniczymi posłużono się wykazem badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (B.6), zgodnie z zalecaną w nim częstością. W związku z tym, że docetaksel był kiedyś refundowany w ramach programu leczenia NDRP, założono, że zmiana sposobu finansowania nie wpłynęła na dotychczasowy przebieg monitorowania terapii.

Monitorowanie bezpieczeństwa obejmuje morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczenie stężenia kreatyniny i przeprowadzane jest przed każdym podaniem leku. Monitorowanie skuteczności leczenia odbywa się za pomocą różnych metod diagnostyki obrazowej wybieranych na podstawie sytuacji klinicznej pacjenta. Częstość wykonywania poszczególnych typów badań określono na podstawie wyników badania ankietowego. Wycenę punktową każdego ze świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 109/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał 5a - świadczenia specjalistyczne; zał. 1b - świadczenia kosztochłonne).

Tabela 30. Wycena monitorowania leczenia preparatami leczniczymi finansowanymi w ramach chemioterapii.

Kod procedury	Nazwa	Odsetek pacjentów stosujących procedurę (%) ^a	Średnia liczba procedur na cykl	Liczba punktów	Wycena punktu [zł]	Koszt procedury [zł]
Monitorowanie bezpieczeństwa						
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie stężenia kreatyniny)	█	1	3,5	9,25 zł ^b	32,38 zł
Całkowity koszt monitorowania bezpieczeństwa na cykl [zł]						█
Monitorowanie skuteczności						
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (RTG klatki piersiowej)	█	0,5 (raz na 2 cykle)	7	9,25 zł ^b	64,75 zł
5.03.00.0000071	TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza	█		45	8,60 zł [†]	387,00 zł
5.03.00.0000027	TK innej lokalizacji (mózgu)	█		30	8,60 zł [†]	258,00 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (USG)	█		7	9,25 zł ^b	64,75 zł
5.03.00.0000079	MR (rezonans magnetyczny)	█		70	8,65 zł [‡]	605,50 zł
5.03.00.0000012	scyntygrafia	█		28	9,55 zł [§]	267,40 zł
Średni koszt monitorowania skuteczności na cykl [zł]						█

^a odsetek określony na podstawie wyników badania ankietowego; ^b wycena dla świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc – diagnostyka onkologiczna (02.1270.301.02); [†] wycena dla badania tomografii komputerowej (TK) (02.7220.072.02); [‡] wycena dla badania rezonansu magnetycznego (RM) (02.750.072.02); [§] wycena dla badania medycyny nuklearnej (02.0000.073.02); wycena punktowa dla poszczególnych procedur przedstawiona jest w aneksie 6.1.

Wnioskowanym sposobem finansowania kryzotynibu jest finansowanie w ramach programu lekowego leczenia NDRP. Obecnie dostępne są 2 programy lekowe (B.6 i B.63),

w zakresie których prowadzone jest leczenie 3 molekularnymi terapiami celowanymi, tj. afatynibem, gefitynibem i erlotynibem. Spośród finansowanych 3 inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, najbardziej zbliżony zakres monitorowania leczenia do zakresu wnioskowanego dla kryzotynibu ma afatynib. W odróżnieniu od pozostałych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, w obowiązującym dla afatynibu programie lekowym przewidziane są rzadsze kontrole w zakresie skuteczności leczenia. Badania obrazowe wykonywane są przed rozpoczęciem leczenia, po 8 tygodniu leczenia, a następnie w odstępach 3-miesięcznych³. Mając na uwadze taką sytuację, w analizie posłużono się wartością ryczału za diagnostykę, określonego dla chorych leczonych afatynibem - procedura nr 5.08.08.0000071 (Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu). Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000071 wyceniono na 49,77 punktów, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł związane jest z kosztem procedury w wysokości 2588,04 zł rocznie (215,67 zł miesięcznie). Dodatkowo konieczne było oszacowanie kosztów świadczeń związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa różnicujących zapisy obowiązującego programu B.63 i wnioskowanego programu dla kryzotynibu. Kalkulację kosztów monitorowania bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31. Koszt monitorowania bezpieczeństwa leczenia kryzotynibem.

Kod procedury	Nazwa	Badania	Liczba punktów	Wycena punktu [zł]	Koszt na cykl [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	badanie diagnostyczne	7	9,25 zł ^a	64,75 zł
		morfologia krwi z rozmazem			
		oznaczenie stężenia bilirubiny ³			
		oznaczenie aktywności aminotransferazy aluminowej ³			
		oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ³			
		oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej ³			
		EKG z 1-3 odprowadzeniami			

^a w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia zalecane jest przeprowadzenie tych badań dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie, ale z uwagi na konstrukcję modelu przyjęto upraszczające założenie, iż badania wykonywane są co 4 tygodnie w całym okresie leczenia; ^b wycena dla świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc – diagnostyka onkologiczna (02.1270.301.02).

³ W przypadku gefitynibu i erlotynibu badania obrazowe przeprowadzane są co 2 cykle.

2.9.6 Koszty zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane wyróżnione w modelu, wraz z częstością występowania przedstawiono w rozdziale 2.7.1.2 niniejszej analizy. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania ankietowego, dzięki czemu możliwe było odzwierciedlenie polskiej praktyki klinicznej w modelu.

2.9.6.1 Hipokaliemia

Zgodnie z opinią klinicysty zawartą w badaniu ankietowym, wystąpienie hipokaliemii wymaga podjęcia hospitalizacji przez [REDAKTOWANE] odpowiednio dla 3 i 4 stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia oparto na wycenie procedury NFZ nr 5.08.05.0000013 i 5.08.05.0000014 (Leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia). Zgodnie z załącznikiem 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku, procedury te wyceniono na 1 punkt za każdy osobdzień. Ponadto, sumowane one są z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 10 punktów za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 9 punktów. Przyjęto założenie, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości hospitalizacji z powodu hipokaliemii (E87.6 - klasyfikacja ICD-10) realizowanej w ramach grupy K26 (zaburzenia wodno-elektrolitowe). Na tej podstawie oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu hipokaliemii w 3 i 4. stopniu nasilenia wynosi 2236,00 zł.

Tabela 32 Koszt hospitalizacji z powodu hipokaliemii w 3. i 4. stopniu nasilenia

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Mediana dni [*]	Całkowity koszt leczenia [zł]
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	1	52,00	4	208,00 zł
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni potem 9	52,00	4	2028,00 zł
Koszt hospitalizacji z powodu hipokaliemii w 3. i 4. stopniu nasilenia					2236,00 zł

* mediana długości hospitalizacji z powodu hipokaliemii realizowanej w ramach grupy K26 – na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

W przypadku chorych z hipokaliemią w 3. i 4. stopniu nasilenia, którzy nie wymagają hospitalizacji, zalecana jest suplementacja chlorkiem potasu. Koszt preparatów zawierających chlorek potasu oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków w refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku (Tabela 99). Zalecana dawka chlorku potasu to 4 tabletki na dobę (tj. 40 mEq K+) [ChPL Kalipoz Prolongatum]. Przyjęto, że

suplementacja potasu trwa 30 dni. Na tej podstawie oszacowano, że koszt leczenia farmakologicznego hipokaliemii 13,83 zł z perspektywy NFZ - patrz tabela poniżej (Tabela 33).

Tabela 33. Koszt 30-dniowej suplementacji chlorkiem potasu.

Substancja czynna	Średnia dopłata świadczeniobiorcy za 1 tabletkę [zł]	Średnia dopłata świadczeniodawcy za 1 tabletkę [zł]	Liczba tabletek w trakcie 30-dniowej suplementacji	Koszt leczenia
Kalbi chloridum	0,0652 zł	0,1152 zł	120	13,83 zł

2.9.6.2 Neutropenia

Zgodnie z opinią klinicysty zawatą w badaniu ankietowym, wystąpienie neutropenii wymaga podjęcia hospitalizacji [REDACTED], odpowiednio dla 3 i 4 stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii szacowano analogicznie do sposobu kalkulacji przedstawionego w przypadku hipokaliemii, tj. sumowanie kosztów hospitalizacji onkologicznej i leczenia powikłań 3 i 4. stopnia. Założono, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości hospitalizacji z powodu agranulocytozy (D70.0 - klasyfikacja ICD-10) realizowanej w ramach następujących grup JGP:

- S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni;
- S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia;
- S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby śledziony < 2 dni

Medianę długości hospitalizacji (liczby dni) przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu agranulocytozy we wskazanych powyżej grupach.

Tabela 34. Czas hospitalizacji z powodu neutropenii.

Procedura	Liczba hospitalizacji z powodu agranulocytozy (D70.0)	Mediana dni*	Mediana dni ważona udziałem hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	220	14	4
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	485	5	
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby śledziony < 2 dni	638	0	

* mediana liczby dni hospitalizacji z powodu agranulocytozy realizowanej w ramach grup S05, S06 i S07 - na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Na podstawie powyższych oszacowań wyliczono, że koszt hospitalizacji z powodu neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia wynosi 2236,00 zł (Tabela 35).

Tabela 35. Koszt hospitalizacji z powodu neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Mediana dni*	Całkowity koszt leczenia [zł]
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	1	52,00 zł	4	208,00 zł
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zalwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9	52,00 zł	4	2028,00 zł
Koszt hospitalizacji z powodu neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia					2236,00 zł

* na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Z badania ankietowego wynika, że w przypadku chorych z neutropenią w 3 i 4 stopniu nasilenia, którzy nie wymagają hospitalizacji, podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

[Redacted text]

W analizie nie szacowano kosztów obserwacji i badań krwi, ponieważ są one już uwzględnione w ramach monitorowania leczenia. Koszt preparatów zawierających filgrastym oraz pegfilgrastym wyznaczano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków w refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku. Zalecana dawka filgrastymu to 0,5 mln IU na kg masy ciała [ChPL Zarzio], a pegfilgrastymu to 6 mg [ChPL Neulasta]. Na tej podstawie oszacowano, że koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu neutropenii wynosi [Redacted] z perspektywy NFZ (Tabela 36).

Tabela 36. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu neutropenii.

Terapia	Odsetek pacjentów [%]	Dawkowanie	Koszt leczenia [zł]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.9.6.3 Gorączka neutropeniczna

Zgodnie z opinią klinicysty zwartą w badaniu ankietowym, wystąpienie gorączki neutropenicznej wymaga podjęcia hospitalizacji [redacted], odpowiednio dla 3. i 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem gorączki neutropenicznej w 3 stopniu nasilenia szacowano analogicznie do sposobu kalkulacji przedstawionego w przypadku hipokaliemii, tj. sumowanie hospitalizacji onkologicznej i leczenia powikłań 3 stopnia. Przyjęto założenie, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości (ilości dni) hospitalizacji z powodu gorączki o nieznanym przyczynie (R50 - klasyfikacja ICD-10) realizowanej w ramach grupy S55 (gorączka niejasnego pochodzenia).

W przypadku gorączki neutropenicznej w 4. stopniu nasilenia, ekspert kliniczny wskazał, że w podany powyżej sposób rozliczane jest [redacted], natomiast [redacted] [redacted]. Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej szacowano na podstawie statystyk JGP z 2015 roku, dostępnych na stronie NFZ [katalog JGP 2015]. Przyjęto, że leczenie realizowane jest w ramach grupy S56 - posocznica o ciężkim przebiegu. Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej w 3. stopniu nasilenia wynosi 2236,00 zł, natomiast w 4. stopniu nasilenia [redacted] (Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 37. Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej w 3 stopniu nasilenia.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Mediana dni ²	Całkowity koszt leczenia [zł]
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	1	52,00 zł	4	2 08,00 zł
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9	52,00 zł	4	2 028,00 zł
Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej w 3. stopniu nasilenia					2 236,00 zł

* mediana długości hospitalizacji z powodu gorączki o nieznanym przyczynie realizowanej w ramach grupy S55 – na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Tabela 38 Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej w 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Chorzy z gorączką neutropeniczną wymagający hospitalizacji [%]	Koszt leczenia [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Z badania ankietowego wynika, że w przypadku chorych z gorączką neutropeniczną w 3 i 4 stopniu nasilenia, którzy nie wymagają hospitalizacji, podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

[REDACTED]

Przykładowa antybiotykoterapia w leczeniu gorączki neutropenicznej obejmuje stosowanie cyprofloksacyny + amoksycyliny z klawulanianem [Szczeklika 2015]. Preparaty lecznicze zawierające skojarzenie amoksycyliny z klawulanianem w dawce 875 mg + 125 mg przeznaczone są do stosowania 2 razy dziennie, natomiast w dawce 500 mg + 125 mg - do stosowania 3 razy dziennie [ChPL Amoksyklaw]. Dla cyprofloksacyny przyjęto dawkę dobową w wysokości 1 g (zalecana dawka to 1-1,5 g) [ChPL Ciprinol]. Założono, że antybiotykoterapia prowadzona jest przez 7 dni. W przypadku filgrastymu zalecana dawka dobową to 0,5 mln IU na kg masy ciała. Koszt wszystkich preparatów wykorzystywanych w leczeniu gorączki neutropenicznej wyznaczono na podstawie obecnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku. Na tej podstawie oszacowano, że koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej [REDACTED] z perspektywy NFZ (Tabela 39).

Tabela 39. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej.

Terapia	Odszetk pacjentów [%]	Dawkowanie	Koszt leczenia [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.9.6.4 Anemia

Zgodnie z opinią klinicysty zawartą w badaniu ankietowym, wystąpienie anemii wymaga podjęcia hospitalizacji [REDACTED] odpowiednio dla 3 i 4 stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem anemii szacowano analogicznie do sposobu kalkulacji przedstawionego w przypadku hipokaliemii, tj. sumowanie hospitalizacji onkologicznej i leczenia powikłań 3. i 4 stopnia. Założono, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości hospitalizacji z powodu niedokrwistości

Tabela 42. Oszacowanie kosztów przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Numer procedury NFZ	Opis	Stopień nasilenia anemii	Średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia	Wycena pkt. za jednostkę	Koszt świadczenia [zł]
5.53.01.0000940	przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	■	■	■	■
		■	■		■

Z badania ankietowego wynika, że w przypadku chorych z anemią w 3. i 4. stopniu nasilenia, którzy nie wymagają hospitalizacji, zalecana jest suplementacja żelazem. Ponieważ preparaty zawierające żelazo nie są refundowane w rozważanym wskazaniu, koszt leczenia farmakologicznego anemii wynosi 0,00 zł z perspektywy NFZ.

2.9.6.5 Duszność

Zgodnie z opinią klinicysty zawartą w badaniu ankietowym, wystąpienie duszności wymaga podjęcia hospitalizacji ■■■■■■■■■■, odpowiednio dla 3 i 4 stopnia nasilenia zdarzenia. Ekspert kliniczny wskazał, ■■■■■■■■■■

Tabela 43. Koszt hospitalizacji z powodu duszności w 3 i 4. stopniu nasilenia.

Procedura	Hospitalizacja z powodu	Odsetek hospitalizacji [%]	Średnia wartość hospitalizacji ^x
■■■■■■■■■■	■	■	■
■■■■■■■■■■	■	■	■
■■■■■■■■■■	■	■	■

Koszt cyprofloksacyny wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku.

(Tabela 44).

Tabela 44. Koszt leczenia pacjentów w niewymagających hospitalizacji z powodu duszności

Terapia	Odsetek pacjentów [%]	Dawkowanie	Koszt leczenia

2.9.6.6 Infekcja górnych dróg oddechowych

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie infekcji górnych dróg oddechowych wymaga podjęcia hospitalizacji przez [REDAKTOWANO], odpowiednio dla 3 i 4 stopnia nasilenia zdarzenia. W przypadku rozważanego zdarzenia, ekspert kliniczny wskazał

Przyjęto, że leczenie z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych (J00-J06 - klasyfikacja ICD-10) realizowane jest w ramach grupy C57 (inne choroby gardła, uszu i nosa).

[REDAKTOWANO] - patrz tabele poniżej (Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 45. Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w 3 i 4. stopniu nasilenia.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Mediana dni [*]	Całkowity koszt leczenia [zł]
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	leczenie powikłań 3 i 4. stopnia po chemioterapii	1	52,00 zł	3	156,00 zł
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zalowa terapią	10 za pierwsze 3 dni, potem 9	52,00 zł	3	1560,00 zł
Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w 3 i 4. stopniu nasilenia					1716,00 zł

* mediana długości hospitalizacji z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych realizowanej w ramach grupy C57 – na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Tabela 46. Koszt hospitalizacji z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Chorzy z powodu infekcji górnych dróg oddechowych wymagający hospitalizacji [%]	Koszt leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku chorych z infekcją górnych dróg oddechowych w 3 i 4. stopniu nasilenia, którzy nie wymagają hospitalizacji, [REDACTED]

[REDACTED] Preparaty lecznicze zawierające skojarzenie tych substancji w dawce 875 mg + 125 mg przeznaczone są do stosowania 2 razy dziennie, natomiast w dawce 500mg + 125 mg - do stosowania 3 razy dziennie [ChPL Amoksyklaw]. Koszt amoksyliny z klawulaniumem wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku. [REDACTED]

[REDACTED] z perspektywy NFZ - patrz tabela poniżej.

Tabela 47. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w 3 i 4. stopniu nasilenia.

Terapia	Odsetek pacjentów [%]	Dawkowanie	Koszt leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.9.6.7 Zapalenie płuc

Zgodnie z opinią klinicysty zawartą w badaniu ankietowym, wystąpienie zapalenia płuc wymaga podjęcia hospitalizacji [REDACTED]

[REDACTED]. W przypadku zapalenia płuc, ekspert kliniczny wskazał, [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto, że leczenie z powodu zapalenia płuc (J18 - klasyfikacja ICD-10) realizowane jest w ramach dwóch grup: D47 (zapalenie płuc z PW) oraz D48 (zapalenie płuc bez PW). Koszt hospitalizacji rozliczanej w systemie JGP obliczono poprzez wyznaczenie średniej ważonej udziałem hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w ww. grupach. Kalkulację

kosztów hospitalizacji z powodu zapalenia płuc przedstawiono w tabelach poniżej (Tabele 48, 49, 50). Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia [REDACTED]

Tabela 48. Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Mediana dni ^{2*}	Całkowity koszt leczenia [zł]
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	1	52,00 zł	8	416,00 zł
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zalowa terowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9	52,00 zł	8	3900,00 zł
Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia					4316,00 zł

* mediana długości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc realizowanej w ramach grupy D47 i D48 – na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Tabela 49. Koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia rozliczany w systemie JGP.

Procedura	Hospitalizacja z powodu	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji ^{2*}
D47 – zapalenie płuc z PW	J18	10 223	2419,05 zł
D48 – zapalenie płuc bez PW		22 350	1721,58 zł
Średni ważony koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia rozliczany w systemie JGP			1940,48 zł

* Średnia wartość hospitalizacji na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Tabela 50. Koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Chorzy z zapaleniem płuc wymagający hospitalizacji [%]	Koszt leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.9.6.8 Zatorowość płucna

Zgodnie z opinią klinicysty zawartą w badaniu ankietowym, wystąpienie zatorowości płucnej wymaga podjęcia hospitalizacji [REDACTED]

Przyjęto, że leczenie z powodu zatorowości płucnej (I26 - klasyfikacja ICD-10) realizowane jest w ramach grupy D16 (zator płucny). Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu zatorowości płucnej w 3. i 4. stopniu nasilenia (Tabela 51, Tabela 52).

Tabela 51. Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu zatorowości płucnej w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Mediana dni*	Całkowity koszt leczenia [zł]
5.03.05.0000013/ 5.03.05.0000014	leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	1	52,00 zł	9	468,00 zł
5.03.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9	52,00 zł	9	4368,00 zł
Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu zatorowości płucnej w 3. i 4. stopniu nasilenia					4836,00 zł

* mediana długości hospitalizacji z powodu zatorowości płucnej realizowanej w ramach grupy D16 – na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Tabela 52. Koszt hospitalizacji z powodu zatorowości płucnej w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Chorzy z zatorowością płucną wymagający hospitalizacji [%]	Koszt leczenia

2.9.6.9 Nudności/wymioty

Zgodnie z opinią klinicysty, zawartą w badaniu ankietowym, wystąpienie nudności/wymiotów wymaga podjęcia hospitalizacji (Tabela 53), odpowiednio dla 3 i 4 stopnia nasilenia zdarzenia. W przypadku rozważanego zdarzenia, ekspert kliniczny wskazał, (Tabela 53).

Do oszacowania kosztów wykorzystano hospitalizację z powodu nadmiernej utraty płynów (E86 - klasyfikacja ICD-10), która realizowana jest w ramach grupy K26 (zaburzenia wodno-elektrolitowe). Na podstawie powyższych założeń

oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu nudności/wymiotów w 3 i 4. stopniu nasilenia [REDACTED] (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 53 Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu nudności/wymiotów w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Mediana dni ²	Całkowity koszt leczenia [zł]
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	1	52,00 zł	5	2 60,00 zł
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9	52,00 zł	5	2496,00 zł
Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu nudności/wymiotów w 3. i 4. stopniu nasilenia					2756,00 zł

* mediana długości hospitalizacji z powodu nadmiernej utraty płynów realizowanej w ramach grupy K26 – na podstawie statystyk JGP z 2015 roku.

Tabela 54 Koszt hospitalizacji z powodu nudności/wymiotów w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Chorzy z nudnościami/wymiotami wymagający hospitalizacji [%]	Koszt leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z badania ankietowego wynika, że w przypadku chorych z nudnościami/wymiotami w 3 i 4 stopniu nasilenia, którzy nie wymagają hospitalizacji, podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

[REDACTED]

Koszt preparatów w wykorzystywanych w powyższym leczeniu wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku. Na tej podstawie oszacowano, że koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu nudności/wymiotów wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ (Tabela 55).

Tabela 55. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu nudności/wymiotów.

Terapia	Odsetek pacjentów [%]	Dawkowanie	Koszt leczenia [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

2.9.6.10 Biegunka

Zgodnie z opinią klinicysty zawartą w badaniu ankietowym, wystąpienie biegunki wymaga podjęcia hospitalizacji [REDACTED], odpowiednio dla 3 i 4 stopnia nasilenia zdarzenia. W przypadku rozważanego zdarzenia, ekspert kliniczny wskazał, że koszty hospitalizacji spowodowanej biegunką [REDACTED] (Tabela 54).

Chorzy z biegunką w 3. i 4. stopniu nasilenia, którzy nie wymagają hospitalizacji, [REDACTED]

Koszt substancji wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. Na tej podstawie oszacowano, że koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu biegunki wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ (Tabela 56).

Tabela 56. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu biegunki.

Terapia	Odsetek pacjentów [%]	Dawkowanie	Koszt leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.9.6.11 Zmęczenie

Z badania ankietowego wynika, że w przypadku rozpoznania u pacjentów zmęczenia w 3 i 4 stopniu nasilenia, podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

[REDACTED]

Koszt preparatów w wykorzystywanych w powyższym leczeniu wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2016 roku. Na tej

podstawie oszacowano, że koszt leczenia pacjentów ze zmęczeniem w 3 i 4 stopniu nasilenia wynosi [redacted] z perspektywy NFZ (Tabela 57).

Tabela 57. Koszt leczenia zmęczenia w 3 i 4 stopniu nasilenia.

Terapia	Odsetek pacjentów [%]	Dawkowanie	Koszt leczenia [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]

2.9.7 Koszty leczenia podtrzymującego (BSC)

Z badania ankietowego wynika, że w ramach leczenia podtrzymującego (BSC) podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Koszt radioterapii paliatywnej oparto na wycenie procedury 5.07.01.0000021. Zgodnie z załącznikiem 1d do zarządzenia nr 110/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2015 roku, procedurę tę wyceniono na 52 punkty. W tabeli poniżej (Tabela 58) przedstawiono oszacowany koszt radioterapii paliatywnej.

Tabela 58. Koszt cyklu radioterapii paliatywnej.

Numer procedury NFZ	Opis	Odsetek pacjentów w spośród chorych poddawanych radioterapii [%]	Wycena pkt.	Wycena punktu [zł]	Liczba wizyt/dni	Całkowity koszt leczenia [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt hospicjum domowego i stacjonarnego oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ (załącznik 1, Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej, Zarządzenie Prezesa NFZ 116/2016) oraz wycenę punktu rozliczeniowego zaraportowanego w umowach o największej wartości w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) - Tabela 59 i aneks 6.1.

Tabela 59. Miesięczny koszt hospicjum domowego i stacjonarnego.

Hospicjum	Koszt za osobodzień [zł]	Liczba dni	Miesięczny koszt hospicjum [zł]
██████████	██████████	██	██████████
██████████	██████████	██	██████████

*wartość średnia wagi punktowej dla świadczeń 5.15.00.0000146; 5.15.00.0000147 i 5.15.00.0000148

W tabeli poniżej (Tabela 60) przedstawiono oszacowany miesięczny koszt leczenia podtrzymującego.

Tabela 60. Miesięczny koszt leczenia podtrzymującego (BSC).

Terapia	Odsetek pacjentów [%]	Miesięczny koszt terapii [zł]	Źródło
██████████	██	██████████	Tabela 58
██████████	██	██████████	Tabela 59
██████████	██	██████████	Tabela 59
██████████	██████████	██████████	

2.10 Zestawienie parametrów

Poniżej przedstawiono wartości parametrów wykorzystanych w modelu.

Tabela 61. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Efekty zdrowotne		
I linia leczenia		
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>przerwy</u> podczas leczenia kryzotymibem	4,66%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>przerwy</u> podczas leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatiną	9,36%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	9,77%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu przed</u> przerwą podczas leczenia kryzotymibem	1,48%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)

Parametr	Wartość	Źródło
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu przed progresją</u> podczas leczenia pemtreksedem w skojarzeniu z cisplatiną	1,56%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	2,45%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu na progresji</u> podczas leczenia kryzotynebem	1,76%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu na progresji</u> podczas leczenia pemtreksedem w skojarzeniu z cisplatiną	1,56%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	2,80%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
II linia leczenia		
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>progresji</u> podczas leczenia kryzotynebem	7,10%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>progresji</u> podczas leczenia pemtreksedem	10,62%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	9,75%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>progresji</u> podczas leczenia docetakselenu	20,43%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	22,92%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu przed progresją</u> podczas leczenia kryzotynebem	2,38%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.7.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu przed progresją</u> podczas leczenia pemtreksedem	3,22%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	6,11%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu przed progresją</u> podczas leczenia docetakselenu	3,27%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	6,28%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu na progresji</u> podczas leczenia kryzotynebem	3,56%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu na progresji</u> podczas leczenia pemtreksedem	3,22%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	8,66%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Miesięczne prawdopodobieństwo <u>zgonu na progresji</u> podczas leczenia docetakselenu	3,27%	W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (rozdział 2.8.1.1)
	7,91%	W oparciu o HR (rozdział 2.8.1.1)
Koszt leków + dawkowanie		
Kryzotyneb	[REDACTED]	rozdział 2.9.1.1

Parametr	Wartość	Źródło
Peritretksed	500 mg/m ² p.c. co 28 dni; 4,3801 zł za 1 mg	rozdział 2.9.1.2
Cisplatylna	75 mg/m ² p.c. co 28 dni; 0,4368 zł za 1 mg	rozdział 2.9.1.4
Docetaksel	75 mg/m ² p.c. co 28 dni; 0,8559 zł za 1 mg	rozdział 2.9.1.3
Genocytabina	1250 mg/m ² p. c. w 1. i 8. dniu 28-dniowego cyklu; 0,0484 zł za 1 mg	rozdział 2.9.2.2
Winorelbina	27,5 mg/m ² p. c. w 1. i 8. dniu 28-dniowego cyklu (forma doustna); 70 mg/m ² p. c. w 1. i 8. dniu 28-dniowego cyklu (forma doustna); 2,2519 zł za 1 mg (doustna); 9,1570 zł za 1 mg (doustna); 70% doustna vs 30% doustna	rozdział 2.9.2.1
Miesięczny koszt premedylacji		
Peritretksed	25,78 zł	rozdział 2.9.1.2
Docetaksel	50,73 zł	rozdział 2.9.1.3
Genocytabina	21,14 zł	rozdział 2.9.2.2
Miesięczny koszt BSC		
BSC		rozdział 2.9.7
Użyteczności		
Wszystkie wykorzystane w analizie wartości użyteczności: choroba bez progresji, progresja, opieka paliatywna, dekrementy użyteczności dla AE	-	Rozdział 2.8.2

2.11 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

2.12 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej [wytyczna AOTMiT, Rozporządzenia MZ 2012].

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- dyskontowanie - wg zaleceń AOTMiT:
 - 5% dla kosztów i efektów;
 - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
 - brak dyskontowania kosztów i efektów;
- parametry kosztowe:
 - dawkowanie kryzotynibu w wysokości 500 mg na dobę w przypadku wszystkich pacjentów (pominięcie możliwości redukcji dawki);
 - wyższe koszty komparatorów spośród 2 przeprowadzonych w niniejszej analizie oszacowań;
 - skrócenie terapii opartej na pemetreksedzie z 6 do 4 cykli leczenia;
 - przyjęcie 2 alternatywnych podziałów częstości występowania AE pomiędzy 3 i 4. stopniem nasilenia;
- parametry efektywności klinicznej:
 - zmiana wariantu ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania z wariantu neutralnego na pesymistyczny;
 - horyzont analizy zgodny z horyzontem czasowym badania;
 - zmiana sposobu oszacowania prawdopodobieństw przejść: z metody oszacowania opartej na krzywych przeżycia na metodę wykorzystującą współczynniki ryzyka (HR);
- parametry III linii leczenia:
 - pacjenci w III linii otrzymują kryzotynib.
- schematy leczenia w I, II i III linii
 - testowano wszystkie możliwe schematy pokazane w Tabeli 2
- parametry użyteczności:
 - przyjęcie 3 alternatywnych zestawów użyteczności zidentyfikowanych w wyniku przeglądu systematycznego.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli (Tabela 6Z), pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tabela 62 Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Komentarz
A1	dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	rozdział 2.10; arkusz „Set up”	5% dla kosztów i efektów	rozdział 2.11; arkusz „Set up”	zgodnie z zaleceniami ADT MIT
A2				5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów		
A3				brak dyskontowania kosztów i efektów		
B	dawkowanie kryzotynibu		rozdział 2.8.1.1; arkusz „koszt kryzotynibu”	100% chorych leczonych kryzotynibem w dawce 500 mg/dobę	arbitralne założenie; arkusz „koszt kryzotynibu”	wartość skrajna wskazująca zakres możliwych kosztów
C	koszt komparatorów	koszt 1 mg: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cisplatyne – 0,4368 zł ▪ docetaksel – 0,8559 zł ▪ peritretksed – 4,3801 zł ▪ gemocytabina – 0,0494 zł ▪ winorelbina (inj.) – 2,2519 zł ▪ winorelbina (p.o.) – 9,1570 zł 	rozdział 2.9.1 i 2.9.2; arkusz „Dane wejściowe”	koszt 1 mg: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cisplatyne – 0,6800 zł ▪ docetaksel – 1,9420 zł ▪ peritretksed – 6,0437 zł ▪ gemocytabina – 0,0652 zł ▪ winorelbina (inj.) – 2,7216 zł ▪ winorelbina (p.o.) – 9,1657 zł 	rozdział 2.9.1 i 2.9.2; arkusz „Dane wejściowe”	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów; wprowadzanie na rynek leków generycznych, a także wzmożone negocjacje cenowe prowadzone przez MZ z producentami leków, utrudniają wiarygodne oszacowanie aktualnych kosztów terapii
D	czas trwania terapii opartej na peritretksedzie	6 cykli	rozdział 2.9.1.2; arkusz „Koszt leków”	4 cykle	rozdział 2.9.1.2; arkusz „Koszt leków”	wartość skrajna wskazująca zakres możliwych kosztów
E1	podział częstości występowania AE pomiędzy 3. i 4. stopniem nasilenia	spośród raportowanych w 3. i 4. stopniu nasilenia zdarzeń niepożądanych, 50% jest w 3. stopniu, pozostałe 50% w 4. stopniu	rozdział 2.8.1.2; arkusz „Koszt AE”	100% AE w 3. stopniu nasilenia	rozdział 2.8.1.2; arkusz „Koszt AE”	wartość skrajna wskazująca zakres możliwych kosztów
E2				100% AE w 4. stopniu nasilenia		
F	ekstrapolacja danych poza horyzont czasowy badania	wariant neutralny	rozdział 2.8.1.1; arkusz „Events-prog”	wariant pesymistyczny	rozdział 2.8.1.1; arkusz „Events-prog”	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych QALY

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Komentarz
G	prawdopodobieństwa przejść dla komparatorów	<p>permetreksed + cisplatylna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja – 9,86% ▪ zgon przed wystąpieniem progresji – 1,56% ▪ zgon po wystąpieniu progresji – 1,56% 	rozdział 2.8.1.1 [metoda oszacowania oparta na krzywych przeżycia]; arkusz „Events-prog”	<p>permetreksed + cisplatylna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja – 9,77% ▪ zgon przed wystąpieniem progresji – 2,45% ▪ zgon po wystąpieniu progresji – 2,80% 	rozdział 2.8.1.1 [metoda wykorzystująca współczynniki HR]; arkusz „Events-prog”	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych QALY
H1	użyteczność dla braku progresji i progresji	<p>I linia</p> <p>brak progresji (PROFILE 1014):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kryzotynib – 0,806 ▪ permetreksed + cisplatylna – 0,719 	rozdział 2.8.2; arkusz „utilities”	<p>brak progresji (PROFILE 1014):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kryzotynib – 0,806 ▪ permetreksed + cisplatylna – 0,719 <p>progresja (Chouaid 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obie interwencje – 0,67 	rozdział 2.8.2; arkusz „utilities”	
H2		<p>progresja (Nafees 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obie interwencje – 0,166 		<p>brak progresji (Nafees 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obie interwencje – 0,883 <p>progresja (Nafees 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obie interwencje – 0,166 		
H3		<p>II linia</p> <p>brak progresji (Chouaid 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obie interwencje – 0,74 		<p>brak progresji (Chouaid 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obie interwencje – 0,71 <p>progresja (Chouaid 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obie interwencje – 0,67 		
I	horyzont analizy	dożywni	rozdział 2.6; arkusz „Set up”	3-letni	rozdział 2.8.1.1; arkusz „Set up”	horyzont analizy równy horyzontowi czasowemu badania pozwala uniknąć ekstrapolacji przeżycia w czasie

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Komentarz
J1	testowany schemat leczenia		Rozdział 2.2, 2.3 i 2.8.1; arkusz „Strategies”	Interwencja: kryzotynib (I linia) + pemetrekсед (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia) Komparator 1: pemetrekсед z cisplatiną + docetaxel (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia)	Rozdział 2.2, 2.3 i 2.8.1; arkusz „Strategies”	
J2	testowany schemat leczenia	Interwencja: kryzotynib (I linia) + pemetrekсед (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia) Komparator 1: pemetrekсед z cisplatiną + kryzotynib (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia). Komparator 2: pemetrekсед z cisplatiną + docetaxel (II linia) + kryzotynib (III linia)	Rozdział 2.2, 2.3 i 2.8.1; arkusz „Strategies”	Interwencja: kryzotynib (I linia) + docetaxel (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia) Komparator 1: pemetrekсед z cisplatiną + kryzotynib (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia). Komparator 2: pemetrekсед z cisplatiną + docetaxel (II linia) + kryzotynib (III linia)	Rozdział 2.2, 2.3 i 2.8.1; arkusz „Strategies”	Testowano wszystkie możliwe kombinacje
J3	testowany schemat leczenia		Rozdział 2.2, 2.3 i 2.8.1; arkusz „Strategies”	Interwencja: kryzotynib (I linia) + docetaxel (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia) Komparator 1: pemetrekсед z cisplatiną + docetaxel (II linia) + BSC/ winorelbina/ gemocytabina (III linia)	Rozdział 2.2, 2.3 i 2.8.1; arkusz „Strategies”	

2.13 Analiza progowa

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (kryzotyribu), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 sierpnia 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto per capita, tj.: 130 002 zł [*Obwieszczenie Prezesa GUS 2016*]).



2.14 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrznej spójności modelu, podstawiając zerowe wartości dla kluczowych zmiennych analizowanych w modelu.

3 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Przeprowadzono dwie analizy kosztów prowadzenia terapii kryzotynibem, w oparciu o ceny podane przez Wnioskodawcę - bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka oraz z ich uwzględnieniem.

3.1 Analiza bez RSS

3.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tabela 63 Wyniki analizy podstawowej - analiza bez RSS.

Efekt zdrowotny (QALY)			Koszt (PLN)			ICUR (PLN/QALY)	Cena proguwa (PLN)
[Redacted content]							
[Redacted content]							
[Redacted content]							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Czynnik podlegający zmianie	Interwencja	Komparator	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena proguowa (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 66. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant, w którym w ramieniu komparatora kryzotynib stosowany jest III linii - analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Interwencja	Komparator	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena proguowa (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czynnik podlegający zmianie	Interwencja	Komparator	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena proguowa (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Analiza z RSS

3.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tabela 67. Wyniki analizy podstawowej - analiza z RSS.

Efekt zdrowotny (QALY)			Koszt (PLN)			ICUR (PLN/ QALY)	Cena progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 68. Szczegółowe szacunki kosztów - analiza z RSS.

Kategoria kosztów	Interwencja (PLN)	Komparator (PLN)	Różnica (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 69 Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant, w którym w ramieniu komparatora kryzotynib stosowany jest II linii - analiza z RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Interwencja	Komparator	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena proguowa (PLN)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Czynnik podlegający zmianie	Interwencja	Komparator	Różnica	KUR (PLN/QALY)	Cena proguowa (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 70 Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant, w którym w ramieniu komparatora kryzotynib stosowany jest III linii - analiza z RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Interwencja	Komparator	Różnica	KUR (PLN/QALY)	Cena proguowa (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czynnik podlegający zmianie	Interwencja	Komparator	Różnica	KUR (PLN/QALY)	Cena proguwa (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności kosztowej kryzotynibu (Xalkori®) 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 chirurgicznego leczenia) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV). Efektywność kosztową kryzotynibu porównywano z efektywnością kosztową zastosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia. W ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla wszystkich możliwych schematów kontynuacji leczenia w II i III linii, przy czym, w analizie podstawowej ograniczono się do pokazania wyników dla komparatora, w których kryzotynib jest stosowany w II lub III linii leczenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na niskie współpłacenie (udział pacjenta tylko w kosztach leczenia działań niepożądanych i premedykacji) odstąpiono od przedstawiania wyników dla perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Do wykonania analizy wykorzystano model zagraniczny, stworzony przez firmę ██████████ na zlecenie Wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych i dostosowanie schematu leczenia do polskiej praktyki klinicznej. Dodatkowo, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono dane z przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej. W modelu tym wyróżniono trzy stany: choroba bez progresji (stabilna), progresja choroby i zgon. Długość cyklu w modelu ustalono na 30 dni, zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK oraz poprawy jakości życia. W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, diagnostyką i monitorowaniem leczenia, a także z działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL), informacje o strukturze świadczeń (statystyki JGP) oraz wartości kontraktów NFZ w 2015 roku. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) opracowano na podstawie opinii eksperta klinicznego. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Model przygotowano w postaci arkusza Excel.

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie.

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna jest ekstrapolacja przeżycia w czasie. W analizie podstawowej przyjęto wariant neutralny, w którym korzyść z leczenia kryzotyribem obowiązuje wyłącznie w horyzoncie badania, a w kolejnych miesiącach prawdopodobieństwa przejść dla komparatora i kryzotyribu są takie same. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają ekstrapolację.
- W analizie wrażliwości do oceny czasu przeżycia chorych leczonych terapiami innymi niż kryzotyrib postużono się współczynnikiem ryzyka HR. W przypadku porównania terapii kryzotyribem z leczeniem skojarzonym pemetreksed + cisplatyna w I linii leczenia uwzględniono HR skorygowany o możliwość zmiany terapii w grupie chemioterapii. Nie jest to jednak wynik ostateczny, a jedynie wartość uzyskana w punkcie odcięcia analizy przypadającym na dzień osiągnięcia mocy wnioskowania statystycznego w zakresie PFS (w zakresie OS obserwacje wciąż trwają).
- Brak zidentyfikowania dekrementów użyteczności dla wszystkich rozważanych w analizie działań niepożądanych, w związku z czym konieczne było przyjęcie niektórych parametrów za autorami oryginalnego modelu, którzy w przypadku braku identyfikacji dekrementu użyteczności dla konkretnego działania niepożądanego poszukiwali dekrementu dla podobnej jednostki klinicznej.
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających koszty stanów zdrowia w niedrobnokomórkowym raku płuca, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego. Niemniej jednak wydaje się, że opinia [redacted] jest wystarczająco wiarygodnym źródłem informacji i odzwierciedla rzeczywistość praktykę medyczną.
- Brak zidentyfikowania średniej masy ciała populacji z NDRP, w związku z czym przyjęto średnią masę ciała wykorzystaną w analizie ekonomicznej preparatu Opdivo® w leczeniu NDRP [AE Opdivo 2016]. [redacted]
- Z uwagi na zbieżność harmonogramu wykonywanych badań w programie dotyczącym leczenia NDRP afatynibem oraz wnioskowanym programie, w analizie przyjęto założenie, że koszt diagnostyki i monitorowania leczenia kryzotyribem będzie tożsamy z kosztem określonym dla afatynibu. Do kosztu diagnostyki i monitorowania z tego programu doliczono jedynie koszt dodatkowych badań związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa.
- W zakresie monitorowania bezpieczeństwa leczenia kryzotyribem, część badań przez pierwsze 2 miesiące wykonywana jest dwa razy w miesiącu. Z uwagi

na konstrukcję modelu (długość cyklu), przyjęto upraszczające założenie zmniejszające częstość wykonywania tych badań do jednego razu na 4 tygodnie, tak jak jest to w kolejnych miesiącach leczenia. Mając na uwadze dożywotni horyzontanalizy, uproszczenie to ma minimalny wpływ na wynik analizy.

- W analizie podstawowej, w ramieniu kontrolnym uwzględniono jedynie dwa warianty schematów terapii II i III linii, uwzględniające kryzotynib (w II lub III linii). W rzeczywistości, w warunkach polskich, w ocenie ekspertów klinicznych, w najbliższym okresie stosowane [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z ALK+ NDRP, w przypadku niezastosowania kryzotynibu w I linii, należy ten lek podać w II lub III linii. Mając na uwadze, że kryzotynib jest w Polsce refundowany w II i III linii, przyjęcie założenia, że w ramach analizy ekonomicznej, najistotniejszym porównaniem jest porównanie do najsukuczniejszej dostępnej i refundowanej terapii, ograniczenie analizy tylko do dwóch schematów zawierających kryzotynib jest w pełni uzasadnione. Jednocześnie, w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla wszystkich innych możliwych schematów leczenia. Wyniki tej analizy wskazują, że mimo znacznie niższych kosztów terapii, skuteczność schematów, bez kryzotynibu w II lub III linii jest znacznie niższa od schematów, w których stosowany jest kryzotynib.

- W analizie podstawowej, w ramieniu interwencji uwzględniono jedynie wariant schematu, w którym w terapii II linii stosuje się pemetreksed. W rzeczywistości, w warunkach polskich w II linii lekiem stosowanym częściej jest docetaxel, nie mniej wynika to przede wszystkim z faktu, że pemetreksed jest (był) stosowany jako lek pierwszego rzutu w I linii leczenia. Należy przypuszczać, że ze względu na fakt, że w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów pemetreksed powinien być lekiem preferowanym w stosunku do docetaxelu, a także ze względu na wypieranie pemetreksedu z I linii leczenia przez kryzotynib (w przypadku wprowadzenia refundacji kryzotynibu w I linii), wybór pemetreksedu jako wariantu podstawowego leczenia w II linii po zastosowaniu kryzotynibu w I linii, jest uzasadniony. Jednocześnie, w ramach analizy wrażliwości, testowano scenariusze, w których lekiem stosowany w II linii jest docetaxel.

- [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] (zgodnie z celem analizy)

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

[REDACTED]

5 Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Xalkori® jest pierwszym i jedynym lekiem z grupy inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej ALK, zarejestrowanym w leczeniu chorych z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), zarówno w populacji chorych nieleczonych wcześniej systemowo, jak i w populacji chorych z potwierdzoną progresją choroby po uprzednim leczeniu systemowym. Podczas interpretacji wyników uzyskanych w ramach analizy ekonomicznej, należy mieć na uwadze, że obowiązujący dla wszystkich rodzajów terapii (w tym terapii stosowanych w chorobach powszechnych) usztywniony próg efektywności kosztowej (3-krotna wartość produktu krajowego brutto per capita) nie powinien stanowić podstawowego kryterium oceny efektywności kosztowej leku wnioskowanego w chorobie ultraradkiej. Wszystkie zidentyfikowane na potrzeby niniejszej analizy badania kliniczne wskazują bowiem na niekwestionowaną skuteczność kryzotynibu. Lek ten przyczynia się do przedłużenia życia pacjentów bez progresji oraz poprawy jakości życia, co stanowi równie istotną składową oceny efektywności kosztowej, jak szacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Warto również zwrócić uwagę, że mutacja ALK w przeciwieństwie do innych mutacji identyfikowanych w NDRP (np. genów KRAS i EGFR) jest stosunkowo rzadką, tj. występuje u około 5% pacjentów z NDRP. [Chia 2014] Szacuje się, że w Polsce może być około 160 nowych pacjentów z NDRP i mutacją ALK. Oznacza to, że zachorowalność na ALK+ NDRP jest znacznie niższa niż ustalony przez Komisję Europejską próg chorób ultraradkich (1 przypadek na 50 tys. mieszkańców co dla populacji Polski oznacza, około 750 pacjentów). [Rozporządzenie PE i Rady 2014] Zatem, mimo że kryzotynib nie ma oficjalnego statusu leku sierocego, to w przypadku NDRP ALK+ ze względu na niską liczbę pacjentów, należy ten lek traktować jako lek stosowany w chorobach ultraradkich. Taką strategię przyjął Scottish Medicines Consortium (SMC), który oceniając kryzotynib uznał, że należy rozpatrywać go zgodnie z zasadami przyjętymi dla chorób ultraradkich. [SMC]

6 Aneks

6.1 Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ.

Tabela 71. Wycena punktowa w zakresie programu lekowego Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca [kod 03.0000.306.02] w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).

Oddział Województwa Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczenia do wyceny	Sumaryczna kwota za świadczenie	Średnia cena produktu
Dolnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULCZA-RADECKIEGO W WROCLAWIU	21 930 264,00	\$2,00
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISKA BUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	\$2 184 354,00	\$2,00
Lubelski	CENTRUM ONKOLOGII ZIEMI LUBELSKIEJ IM. ŚW. JANA Z DUKLI	49 457 903,02	\$2,00
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIELONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	21 443 069,00	\$2,00
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	60 776 382,00	\$2,00
Mazowiecki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	97 229 115,00	\$2,00
Mazowiecki	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	131 193 791,00	\$1,00
Ogolecki	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLI SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	18 019 782,00	\$2,00
Podkarpacki	SZPITAL SPECJALISTYCZNY W BRZOSZOWIE PODKARPACKI OŚRODEK ONKOLOGICZNY IM. KS. B. MARKIEWICZA	24 402 111,00	\$2,00
Podlaski	BIAROSTOCKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	20 950 972,12	\$2,00
Pomorski	SZPITAL IM. NIKOLAJA KOPERNIKA	55 423 646,76	\$2,00
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	42 294 008,00	\$2,00
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KIELCACH	40 304 514,00	\$2,00
Warmińsko-Mazurski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH I ADMINISTRACJI Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII W OLSZTYNIE	21 717 165,00	\$2,00
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMBIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	17 493 433,00	\$2,00
Zachodniopomorski	ZACHODNIOPOMORSKIE CENTRUM ONKOLOGII	29 533 939,00	\$2,00
Mediana			\$2,00

Tabela 72. Wycena punktowa świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc - diagnostyka onkologiczna (021270301.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	"MEDIZOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBLINE	9,20
Kujawsko-Pomorski	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR. WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	9,20
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINE	10,45
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	10,00
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARŁOCHEGO UNIWERSYTETU MEDYCYNIEGO W ŁODZI	9,90
Majowski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	9,30
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	10,90
Ogolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	9,10
Podlaski	SP ZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPÓŁONY IM. J. ŚWIĄDECKIEGO	10,10
Pomorski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	9,90
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	10,00
Świętokrzyski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	9,00
Warmińsko-Mazurski	"PRO-MEDICA" W ELKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,30
Wielkopolski	"ARS MEDICAL" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,20
Zachodniopomorski	WOJEWÓDZKI OŚRODEK MEDYCyny PRACY - ZACHODNIOPOMORSKIE CENTRUM LECZENIA I PROFILAKTYKI SZCZECIN	9,49
Mediana		9,25

Tabela 73 Wycena punktowa dla badania tomografii komputerowej (TK) (02.7220.072.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).

Oddział Województwa Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,99
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	8,90
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	9,35
Lubuski	AFFIDEA	8,60
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARŁOCHOWEGO UNIWERSYTETU MEDYCYNICZEGO W ŁODZI	8,00
Mazowiecki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	8,60
Mazowiecki	MAGODENT SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Ogoleński	HELMED DIAGNOSTIC IMAGING SP. Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA	8,90
Podkarpacki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ASKLEPIOS B. P. SPÓŁKA Z O.O.	8,40
Podlaski	TMS DIAGNOSTYKA SP. Z O.O.	9,90
Pomorski	AFFIDEA	8,00
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	8,90
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	8,60
Warmińsko-Mazurski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	7,75
Wielkopolski	CENTRUM MEDYCYNIE HCP SPÓŁKA Z O.O. NZOZ CENTRUM MEDYCYNIE HCP LECCINCTWO AMBULATORYJNE	8,90
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY	8,90
Mediana		8,60

Tabela 74 Wycena punktowa dla badania rezonansu magnetycznego (RM) (02.750.072.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,49
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	9,90
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	9,90
Lubuski	AFFIDEA	9,70
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECJI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARŁOCHOWEGO UNIWERSYTETU MEDYCYNIEGO W ŁODZI	9,00
Mazowiecki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECJI W KRAKOWIE	9,90
Mazowiecki	MAGODENT SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Ogolski	HELMED DIAGNOSTIC IMAGING SP. Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA	9,25
Podkarpacki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ASKLEPIOS B. F. SPÓŁKA Z O.O.	9,90
Podlaski	TMS DIAGNOSTYKA SP. Z O.O.	9,90
Pomorski	AFFIDEA	9,00
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	9,90
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	9,90
Warmińsko-Mazurski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Wielkopolski	AFFIDEA	9,90
Zachodniopomorski	AFFIDEA	9,90
Mediana		9,65

Tabela 75. Wycena punktowa dla badań medycyny nuklearnej (02.0000.073.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).

Oddział Województwa Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIU	10,60
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	9,90
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	9,00
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZÓWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,40
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	9,60
Mazowiecki	KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II	9,90
Mazowiecki	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	10,00
Ogolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	10,00
Podkarpacki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MEDYCZNE CENTRA DIAGNOSTYCZNE VOXEL W ŁAńCUCIE	10,00
Podlaski	BIELOSTOCKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	10,70
Pomorski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	9,40
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	9,60
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	9,60
Warmińsko-Mazurski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W OLSZTYNIE	9,00
Wielkopolski	WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	9,90
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF. JADWISZA SOBOLEWSKIEGO PUM	9,90
Mediana		9,55

Tabela 76. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.04) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	CÉRODEK MEDYCYN Y PALLIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BÉDKOWO SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	46,25
Kujawsko-Pomorski	INZOZ DOM SUIE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLIAMED SP. Z O.O.	40,00
Lubelski	SPÓŁECZNY ZAKŁAD OPIEKI HOSPICYJNEJ HOSPICYJUM DOBRÉGO SAMARYTANINA	36,00
Lubuski	HOSPICYJUM ŚW. KANILA	39,00
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W HELCHATOWIE	36,00
Majowski	CÉRODEK OPIEKI HOSPICYJNEJ TOWARZYSTWA PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICYJUM" IM. ŚW. BAZARZA	42,00
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICYJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	42,00
Ogolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	37,00
Podkarpacki	WOJEWÓDZKA STACJA POGOTOWIA RATUNKOWÉGO	48,00
Podlaski	SAMO DZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALLIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	37,00
Pomorski	HOSPICYJUM IM. KS. EUGENIUSZA DUTKIEWICZA SAC	42,00
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALLIATYWNEJ "PALLIUM"	44,69
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GONED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	40,00
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICYJUM ELBŁĄSKIEGO	40,00
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCYNÉGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	40,00
Zachodniopomorski	HOSPICYJUM ŚW. JANA I WANGELISTY W SZCZECINIE	37,80
Mediana		40,00

Tabela 77. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym (15.2181.027.04) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).

Oddział Województwa Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCYNY PALLIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BYDKOWO SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	200,00
Kujawsko-Pomorski	NZOE DOM SWE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALMED SP. Z O.O.	230,00
Lubelski	SPOLECZNY ZAKŁAD OPIEKI HOSPICYJNEJ HOSPICYJUM DOBREGO SAMARYTANINA	210,00
Lubuski	HOSPICYJUM ŚW. KANILA	212,00
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W HELICHAŃCACH	244,00
Majowski	OŚRODEK OPIEKI HOSPICYJNEJ TOWARZYSTWA PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICYJUM" IM. ŚW. BAZARZA	210,00
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICYJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	225,00
Ogolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	215,00
Podkarpacki	WOJEWÓDZKA STACJA POGOTOWIA RATUNKOWEGO	210,00
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALLIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	210,00
Pomorski	HOSPICYJUM IM. KS. EUGENIUSZA DUTKIEWICZA SAC	200,00
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALLIATYWNEJ "PALIUM"	236,90
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ COMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	210,00
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICYJUM ELBLĄSKIEGO	210,00
Wielkopolski	SZPITAL KLIMACZYN PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	242,00
Zachodniopomorski	HOSPICYJUM ŚW. JANA I EWANGELISTY W SZCZECINIE	222,00
Mediana		211,00

6.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie opracowań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących wartości użyteczności w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Przeglądem objęto bazę PubMed oraz bazę Cochrane. Data przeszukiwania bazy to 07.12.2016. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 78. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (opracowania pierwotne i wtórne) - 07.12.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Lung Neoplasms [MeSH Terms]	194 222
#2	lung cancer [Text Word]	114 658
#3	#1 OR #2	226 558
#4	EQ-5D	4710
#5	euroqol	3292
#6	SF-36	16 160
#7	hw?	15 201
#8	time trade-off	3712
#9	standard gamble	1240
#10	#4 DR #5 DR #6 DR #7 DR #8 DR #9	41 061
#11	#3 AND #10	343

Tabela 79. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane (opracowania pierwotne i wtórne) - 07.12.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	5669
#2	"lung cancer"	10 092
#3	#1 OR #2	11 371
#4	EQ-5D	2469
#5	euroqol	1726
#6	SF-36	5743
#7	hw?	865
#8	"time trade-off"	494
#9	"standard gamble"	299
#10	#4 DR #5 DR #6 DR #7 DR #8 DR #9	9736
#11	#3 AND #10	161

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

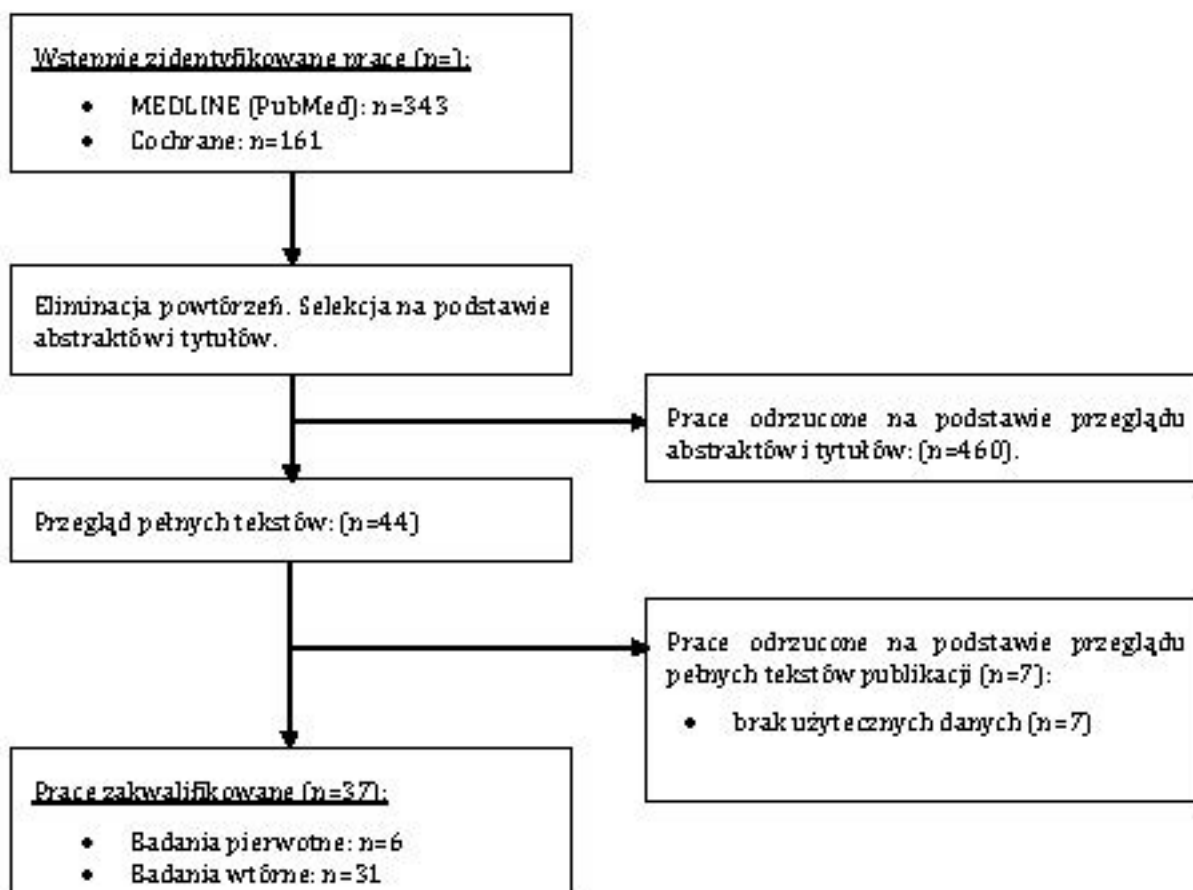
- populacja pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- badania dotyczące wartości użyteczności stanów przyjętych w modelu,

- pełnotekstowe publikacje w języku polskim lub angielskim.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted]. Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 45 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji. Diagram wg PRISMA [Moher 2009], przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 37 badań spełniło kryteria włączenia (6 badań pierwotnych oraz 31 badań wtórnych).

Rysunek 8. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do analizy w ramach przeglądu użyteczności.



Omówienie wyników

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono włączone badania pierwotne i wtóre oraz omówiono zidentyfikowane wartości użyteczności. W niniejszej części podano również listę prac odrzuconych na podstawie pełnego tekstu wraz z uzasadnieniem przyczyny odrzucenia.

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane badania pierwotne.

Tabela 80 Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach pierwotnych.

Publikacja	Opis badania	Wartości użyteczności																																				
<p>Nafees 2016 Nafees B, Loyd A], Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2016 Mar 17.</p>	<p>Badanie przeprowadzone w krajach europejskich oraz azjatyckich (Wielka Brytania, Francja, Australia, Korea Południowa, Tajwan, Chiny) w celu określenia wartości użyteczności dla różnych stanów zdrowia (23 stany zdrowia) u pacjentów z NDRP, otrzymujących I linię leczenia. N= 451 Wykorzystano: skalę VAS, EQ-5D, metodę handlowania czasem (ang. time trade-off).</p>	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź (I linia): 0,773 (Francja: 0,854, UK: 0,883); • progresja choroby: 0,095 (Francja: 0,031, UK: 0,166); • leczenie podtrzymujące (dożylnie leczenie): 0,377 (Tajwan) – 0,773 (Korea); • leczenie podtrzymujące (dożylne leczenie): 0,432 (Tajwan) – 0,828 (Korea). <p><u>Składki wartości użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka: -0,22 (Francja -0,34, UK: -0,32); • zmęczenie: -0,29 (Francja -0,44, UK: -0,41); • wypadanie włosów: -0,14 (Francja -0,09, UK: -0,13); • gorączka neutropeniczna: -0,47 (Francja -0,59, UK: -0,50); • neutropenia: -0,35 (Francja -0,47, UK: -0,46); • nudności/wymioty: -0,20 (Francja -0,26, UK: -0,25); • wysypka: -0,15 (Francja -0,14, UK: -0,15). 																																				
<p>Novello 2015 Novello S, Kaiser R, Møller-gaard A, Dawillard J, Orlov S, Krzakowski M, van Pawel J, Gattfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markoski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M. LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2014 Dec 17.</p>	<p>Badanie LUME-Lung 1, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w 211 ośrodkach w 27 krajach. III linia leczenia, porównanie: nintedanib + docetaksel vs docetaksel N=1 314 Kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D, EQ-5D VAS</p>	<p><u>Wartości użyteczności dla stanu bez progresji (EQ-5D)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tydzien</th> <th>Placebo + docetaksel</th> <th>Nintedanib + docetaksel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0,712 (SD=0,01)</td> <td>0,712 (SD=0,01)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0,721 (SD=0,014)</td> <td>0,719 (SD=0,014)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0,697 (SD=0,015)</td> <td>0,676 (SD=0,015)</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>0,674 (SD=0,017)</td> <td>0,693 (SD=0,017)</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>0,657 (SD=0,016)</td> <td>0,675 (SD=0,015)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0,648 (SD=0,016)</td> <td>0,661 (SD=0,015)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>0,639 (SD=0,017)</td> <td>0,648 (SD=0,016)</td> </tr> <tr> <td>21</td> <td>0,63 (SD=0,018)</td> <td>0,634 (SD=0,018)</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>0,621 (SD=0,02)</td> <td>0,621 (SD=0,019)</td> </tr> <tr> <td>27</td> <td>0,612 (SD=0,023)</td> <td>0,607 (SD=0,022)</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>0,603 (SD=0,026)</td> <td>0,593 (SD=0,024)</td> </tr> </tbody> </table>	Tydzien	Placebo + docetaksel	Nintedanib + docetaksel	0	0,712 (SD=0,01)	0,712 (SD=0,01)	3	0,721 (SD=0,014)	0,719 (SD=0,014)	6	0,697 (SD=0,015)	0,676 (SD=0,015)	9	0,674 (SD=0,017)	0,693 (SD=0,017)	12	0,657 (SD=0,016)	0,675 (SD=0,015)	15	0,648 (SD=0,016)	0,661 (SD=0,015)	18	0,639 (SD=0,017)	0,648 (SD=0,016)	21	0,63 (SD=0,018)	0,634 (SD=0,018)	24	0,621 (SD=0,02)	0,621 (SD=0,019)	27	0,612 (SD=0,023)	0,607 (SD=0,022)	30	0,603 (SD=0,026)	0,593 (SD=0,024)
Tydzien	Placebo + docetaksel	Nintedanib + docetaksel																																				
0	0,712 (SD=0,01)	0,712 (SD=0,01)																																				
3	0,721 (SD=0,014)	0,719 (SD=0,014)																																				
6	0,697 (SD=0,015)	0,676 (SD=0,015)																																				
9	0,674 (SD=0,017)	0,693 (SD=0,017)																																				
12	0,657 (SD=0,016)	0,675 (SD=0,015)																																				
15	0,648 (SD=0,016)	0,661 (SD=0,015)																																				
18	0,639 (SD=0,017)	0,648 (SD=0,016)																																				
21	0,63 (SD=0,018)	0,634 (SD=0,018)																																				
24	0,621 (SD=0,02)	0,621 (SD=0,019)																																				
27	0,612 (SD=0,023)	0,607 (SD=0,022)																																				
30	0,603 (SD=0,026)	0,593 (SD=0,024)																																				

Publikacja	Opis badania	Wartości użyteczności
<p>Blackhall 2019 Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nishihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Analiza post-hoc porównująca jakość życia pomiędzy grupą chorych leczonych kryzotyrybem a subpopulacjami pacjentów stosujących perretreksed albo docetaxel, przeprowadzona u 313 chorych z badania PROFILE 1007 (II linia leczenia). Kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D, EQ-5D VAS.</p>	<p>Wartości użyteczności dla stanu bez progresji (leczenie EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryzotyryb: 0,82 (SE=0,01); ▪ Perretreksed: 0,74 (SE=0,02); ▪ Docetaxel: 0,66 (SE=0,04); ▪ Chemioterapia: 0,73 (SE=0,02).
<p>Chowaid 2013 Chowaid C, Agulnik J, Goker E, Hender G, Lester JF, Vansteenkiste J, Finchem HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. J Thorac Oncol. 2013 Aug;8(8):997-1003.</p>	<p>Prospektywne badanie przekrojowe przeprowadzone w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji I, II, III/IV linia leczenia. Wykorzystano: EQ-5D, EQ-VAS.</p>	<p>Brak progresji (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I linia: 0,71 (SE=0,02); ▪ II linia: 0,74 (SE=0,03); ▪ III/IV linia: 0,62 (SE=0,06). <p>Progresja choroby (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I linia: 0,67 (SE=0,04); ▪ II linia: 0,59 (SE=0,08); ▪ III/IV linia: 0,46 (SE=0,08).
<p>Schuette 2012 Schuette W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Staffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with perretreksed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. BMC Cancer. 2012 Jan 13;12:14.</p>	<p>Prospektywne badanie przeprowadzone w Niemczech i Austrii N=521. II linia leczenia, pacjenci otrzymujący perretreksed. Wykorzystano: EQ-5D, EQ-VAS.</p>	<p>Wartości użyteczności (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stan bez progresji (wejściowa wartość użyteczności): 0,66 (SD=0,256); ▪ inkrement po 2 cyklu: +0,02 (SD 0,214); ▪ inkrement po 6 cyklu: +0,11 (SD 0,228).
<p>Grutters 2010 Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. Thorax. 2010 Oct;65(10):903-7.</p>	<p>Badanie przeprowadzone wśród pacjentów leczonych na NDRP pomiędzy 2004 a 2007 rakiem w Holandii. Pacjenci byli leczeni za pomocą radioterapii chirurgii, chemioterapii lub przy wykorzystaniu kombinacji metod wymienionych powyżej. N=260. Wykorzystano: EQ-5D, EQ-VAS.</p>	<p>Wartości użyteczności (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenie płucne 3. i 4. stopień nasilenia: -0,353 (SE=0,039).

Publikacja	Opis badania	Wartości użyteczności
<p><u>Nafees 2008</u> Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Ehalba S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84.</p>	<p>Prospektywne kohortowe badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii N=100 uczestników. Wykorzystano: skalę VAS, metodę loterii (ang. standard gamble), EQ-5D.</p>	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź (II linia): 0,673; ▪ progresja choroby: 0,473. <p><u>Spadki wartości użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ biegunka: 0,0468 (SE= 0,01553); ▪ zmęczenie: 0,07346 (SE= 0,01849); ▪ wypadanie włosów: 0,04495 (SE= 0,01482); ▪ gorączka neutropeniczna: 0,09002 (SE= 0,01633); ▪ neutropenia: 0,08973 (SE= 0,01543); ▪ nudności/wymioty: 0,04802 (SE= 0,01618); ▪ wysypka: 0,03248 (SE= 0,01171).

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane badania wtórne.

Tabela 81. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach wtórnych.

Źródło	Linia leczenia	Wartości użyteczności
<p><u>Matter-Wabstra 2016</u> Matter-Wabstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, Dedes K, Diebold J, Pietrini M, Klingbiel D, van Moos R, Gautschi D; SAKK A. Cost-effectiveness analysis of nivolumab versus docetaxel for advanced non-squamous non-small cell lung cancer including PD-L1 testing. J Thorac Oncol 2016 Jun 13.</p>	II linia	<p>Brak dostępu do suplementu, w publikacji głównej przedstawiono jedynie zakres wartości użyteczności dla progresji choroby, który wykorzystano w ramach analizy wrażliwości: 0,184-0,773. Wartości użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie opracowano na podstawie publikacji: Barget 2012 oraz Lewis 2010.</p>
<p><u>Hurry 2016</u> Hurry M, Zhou ZY, Zhang J, Zhang C, Fan L, Rebeira M, Xie J. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. J Med Econ. 2016 May 25:1-9.</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź: <ul style="list-style-type: none"> ○ ceritinib: 0,629; ○ pemetrexed: 0,629; ○ docetaxel: 0,621; ○ najlepsze leczenie podtrzymujące: 0,620. <p>Powyższe wartości zostały oszacowane na podstawie wartości użyteczności: stabilna choroba, raportowanej w badaniu Nafees 2008.</p>
<p><u>Goeree 2016</u> Goeree R, Willeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahara M, Manfred AA. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie wolne do progresji: 0,789 (95% CI: 0,778-0,799); ▪ progresja choroby: 0,674 (95% CI: 0,647-0,702).

Źródło	Linia leczenia	Wartości użyteczności
<p>Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. <i>J Med Econ.</i> 2016 Jun;19 (6):630-44.</p>		<p>Powyższe wartości opracowano na podstawie wyników badania Checkmate 017. Spadki wartości użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anerozia: 0,125 – Lloyd 2008. <p>Pozostałe wartości użyteczności wykorzystane w Goeree 2016 opracowano na podstawie badania Naftes 2008.</p>
<p>Nelson 2013 Nelson RE(1), Stenehjem D, Aberley W. A comparison of individualized treatment guided by VeriStrat with standard of care treatment strategies in patients receiving second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A cost-utility analysis. <i>Lung cancer.</i> 2013 Dec;82(3).</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anerozia: 0,61 (0,48; 0,73) – opracowano na podstawie publikacji Ossa 2007. <p>Pozostałe wartości użyteczności przyjęta na podstawie badania Naftes 2008.</p>
<p>Jäkel 2013 Jäkel A, Plested M, Dharamshi K, Madha R, Bridge S, Johns A. A systematic review of economic evaluations in second and later lines of therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2013 Feb;11(1):27-43.</p>	II i kolejne linie	<p>Wartości użyteczności (na podstawie badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przez Roche, EQ-5D VAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak progresji 0,451; ▪ progresja 0,217.
<p>Verduyn 2012 Verduyn SC, Biesma B, Schramel FM, van der Scheer FW, Langenfeld MK, de Peuter MA, Dingemans AM. Estimating quality-adjusted progression free survival of first-line treatments for EGFR mutation positive non small cell lung cancer patients in The Netherlands. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2012 Sep 10;10:108.</p>	I linia	<p>Spadek wartości użyteczności (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia dożylna: 0,043; ▪ terapia doustna: 0,014. <p>Powyższe wartości użyteczności opracowano na podstawie abstraktu Tabberer 2006. Pozostałe wartości użyteczności wykorzystane w Verduyn 2012 opracowano na podstawie badania Naftes 2008.</p>
<p>Thongprasert 2012 Thongprasert S, Tiunamtee S, Pemsuwan U. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2012 Mar;8(1):53-61.</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stan przed progresją choroby: 0,3778 (0,3048; 0,4568) <p>Spadek użyteczności w porównaniu do stanu przed progresją choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ po progresji: 0,2844 (0,2187; 0,3606); ▪ terapia dożylna: 0,0425 (0,0199; 0,0885); ▪ terapia doustna: 0,0139 (0,0036; 0,0515). <p>Powyżej przedstawione wartości użyteczności opracowano na podstawie NICE 2007. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych:</p>

Źródło	Linia leczenia	Wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> duszności: 0,0500 (0,0249; 0,0980) – opracowano na podstawie Doyle 2008.
<p>Horvan 2011 Horvan AM, Bradbury PA, Amir E, Ng R, Douillard Y, Kim ES, Shepherd FA, Leigh NB. An economic analysis of the INTEREST trial, a randomized trial of docetaxel versus gefitinib as second-/third-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2011 Aug;22(8):1805-11.</p>	II/III linia	<p>Wartości użyteczności (wyniki kwestionariusza FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung) przeliczone na wartości użyteczności):</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji – gefitinib: 0,291 (median 0,312); przeżycie wolne od progresji – docetaksel: 0,225 (median 0,203).
<p>Araújo 2008 Araújo A, Parente B, Sotta-Mayer R, Teixeira E, Almodovar T, Barata F, Queiroga H, Pereira C, Pereira H, Negreiros F, Silva C. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. <i>Rev Port Pneumol</i> 2008 Nov-Dec;14(6):803-27.</p>	II i kolejne linie	<p>Wykorzystano użyteczności z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przez firmę Roche (EQ-5D VAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> brak progresji: 0,451 (SD=0,170); progresja: 0,217 (SD=0,011). <p>Wartości użyteczności dla zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> neutropenia: 0,324 (SD=0,156); gorączka neutropeniczna: 0,194 (SD=0,114); biegunka: 0,325 (SD=0,148); nudności: 0,315 (SD=0,146); neuropatia: 0,306 (SD=0,163); wysypka: 0,403 (SD=0,166).
<p>Lewis 2010 Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldenmark M, Marlotti L, Creeden J, de la Orden M. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. <i>Int Med Res</i> 2010 Jan-Feb;38(1):9-21.</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> bez progresji (terapia doustna): 0,451; progresja choroby: 0,217. <p>Zdarzenia niepożądane (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> wysypka: 0,4; biegunka: 0,32; zróżnienie – użyteczność równa stanowi bez progresji; gorączka neutropeniczna: 0,19; nudności: 0,32; infekcja: użyteczność równa stanowi bez progresji; neuropatia: 0,31.
<p>Carson 2009 Carson J, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. <i>Value Health</i> 2009 Jan-Feb;12(1):20-7.</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba stabilna podczas terapii doustnej: 0,67 (0,27; 0,80); progresja choroby: 0,47 (0,19; 0,56). <p>Powyższe wartości opracowano na podstawie badania Nafes 2008 (dodatkowo podano zakresy zmienności).</p>

Źródło	Linia leczenia	Wartości użyteczności
<p>Carbone 2009 Carbone J, Reyes C, Destreicher M, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Lung Cancer</i>. 2009 Sep;61(3):405-15.</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności (inne zakresy zmienności niż w publikacji Carbone 2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba stabilna podczas terapii doustnej: 0,67 (0,40; 0,80); progresja choroby: 0,47 (0,28; 0,56). <p>Powyższe wartości opracowano na podstawie badania Nafees 2008 (dodatkowo podano zakresy zmienności).</p>
<p>Goulart 2011 Goulart B, Ramsey S. A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer. <i>Value Health</i>. 2011 Sep-Oct;14(6):838-45.</p>	I linia	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba stabilna podczas leczenia: 0,58 (0,46; 0,71) – opracowano z podstawie publikacji Doyle 2008. <p>Pozostałe wartości użyteczności przyjęte na podstawie badania Nafees 2008.</p>
<p>Lima Lopes 2012 de Lima Lopes G Jr, Segel JE, Tan DS, Do YK, Mok T, Finkestein EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. <i>Cancer</i>. 2012 Feb 15;118(4):1032-9.</p>	I linia	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia I linia: 0,61; gefitynib I linia (EGFR+): 0,67; gefitynib I linia (EGFR-): 0,61; chemioterapia II linia: 0,41; gefitynib II linia (EGFR+): 0,47; gefitynib II linia (EGFR-): 0,41.
<p>Doorn 2006 Doorn CA, Lievens YN, Vansteenkiste JF. Cost-utility analysis of chemotherapy in symptomatic advanced non-small cell lung cancer. <i>Eur Respir J</i>. 2006 May;27(5):895-901. Epub 2006 Feb 15.</p>	I linia	<p>Wartości użyteczności podczas leczenia (średnia wartość z 24-tygodniowego okresu leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> geocytabina: 0,42; cisplatyna-winoredyna: 0,34.
<p>Zhang 2016 Zhang C, Zhang H, Shi J, Wang D, Zhang X, Yang J, Zhai Q, Ma A. Trial-Based Cost-Utility Analysis of Icotinib versus Gefitinib as Second-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China. <i>PLoS One</i>. 2016 Mar 25;11(3).</p>	II linia	<p>Wartości użyteczności przyjęte na podstawie badania Nafees 2008.</p>
<p>Schuckehier 2015 Schuckehier L, Garay DU, Zukin M, Ferreira EG. Carboplatin plus pemetrexed offers superior cost-effectiveness compared to pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2. <i>Lung cancer</i>. 2015 Sep;89(3):274-9.</p>	I linia	
<p>Borget 2014 Borget I, Pérold M, Pérold D, Lavalé A, Graillier L, Dà P, Westeel V, Crequit J, Léna H, Monnet I, Le Caer H, Fournel P, Falchero L, Poudenx M, Vaylet F, Chabaud S, Vergneux A, Zakman G, Dhouaid C; IFCT-GEPC investigators. Cost-utility analysis of</p>	II linia	

Źródło	Linia leczenia	Wartości użyteczności
maintenance therapy with gefitinib or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gefitinib induction chemotherapy for advanced NSCLC: IPCT-GFPC 0502-Eco phase III study. BMC Cancer. 2014 Dec 15;14:953. doi: 10.1186/1471-2407-14-953.		
Zeng 2014 Zeng X, Li J, Peng L, Wang Y, Tan C, Chen G, Wan X, Lu Q, Yi L. Economic outcomes of maintenance gefitinib for locally advanced/metastatic Non-Small-Cell Lung cancer with unknown EGFR mutations: a semi-Markov model analysis. PLoS One. 2014 Feb 20;9(2).	II linia	
Vergnenegre 2011 Vergnenegre A, Carre R, Bernard H, Paillet D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chauaid C; 0506 GFPC Team. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):161-9.	II linia	
Klein 2009 Klein R, Muehlenbein C, Liepa JM, Babineaux S, Wielage R, Schwartzberg L. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009 Nov;4(11):1404-14.	I linia	
Tsuchiya 2011 Tsuchiya T, Fukuda T, Furuiye M, Kawabuchi K. Pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011 Dec;74(3):521-8.	II linia	
Vergnenegre 2016 Vergnenegre A, Mazzuti B, de Marinis F, Carcereny E, Felip E, Do P, Sanchez JM, Paz-Ares L, Chauaid C, Rosell R; Spanish Lung Cancer Group. Economic Analysis of First-Line Treatment with Erlotinib in an EGFR-Mutated Population with Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2016 Jun;11(6):801-7.	I linia	Wartości użyteczności przyjęte na podstawie badania Chauaid 2013 [w głównej publikacji nie podano wartości użyteczności, brak dostępu do suplementu].
Ting 2015 Ting J, Tien Ho P, Xiang P, Sugay A, Abdel-Sattar M, Wilson L. Cost-Effectiveness and Value of Information of Erlotinib, Afatinib, and Cisplatin-Pemetrexed for First-Line Treatment	I linia	Wartości użyteczności przyjęte na podstawie publikacji Carbon 2009.

Źródło	Linia leczenia	Wartości użyteczności
of Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States. <i>Value Health</i> . 2015 Sep;18(6):774-82.		
<u>Wang 2013</u> Wang S, Peng L, Li J, Zeng X, Duiyang L, Tan C, Lu D. A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>PLoS One</i> . 2013;8(3).	I linia	
<u>Wu 2011</u> Wu B(1), Chen H, Shen J, Ye M. Cost-effectiveness of adding rh-endostatin to first-line chemotherapy in patients with advanced Non-Small-Cell lung cancer in China. <i>Clin Ther</i> . 2011 Oct;33(10).	I linia	
<u>Joerger 2011</u> Joerger M, Matter-Walstra K, Früh M, Kühnel U, Szucs T, Pestalozzi B, Schwenkglenks M. Addition of cetuximab to first-line chemotherapy in patients with advanced Non-Small-Cell lung cancer: a cost-utility analysis. <i>Ann Oncol</i> . 2011 Mar;22(3):567-74.	I linia	
<u>Chouaid 2012</u> Chouaid C, Le Caer H, Locher C, Dujan C, Thomas P, Auliac J, Monnet I, Vergnenegre A; GFPC 0504 Team. Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). <i>BMC Cancer</i> . 2012 Jul 20;12:301.	I linia	
<u>Chouaid 2013</u> houaid C, Le Caer H, Corre R, Crequit J, Locher C, Falchero L, Dujan C, Berard H, Monnet I, Vergnenegre A. Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505). <i>Clin Lung Cancer</i> . 2013 Mar;14(2):103-7.	I linia	Wartości użyteczności przyjęte na podstawie badania Nafees 2008 i publikacji Lewis 2010.
<u>Borget 2012</u> Borget I, Cadranet J, Pignon JP, Quoix E, Coudert B, Westeel V, Dansin E, Madelaine J, Madroszyk A, Friard S, Daniel C, Marin F, Chouaid C; BRMETIC Collaborative Group. Cost-effectiveness of three strategies for second-line erlotinib	II linia	

Źródło	Linia leczenia	Wartości użyteczności
initiation in non-small-cell lung cancer: the ERMETIC study part 3. Eur Respir J. 2012 Jan;39(1):172-9.		

Tabela 82 Przegląd użyteczności - prace wykluczone.

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Stehjens 2016	Stehjens DD, Bellows BK, Vager KM, Jones J, Kaldate R, Siebert U4, Erixner DI. Cost-Utility of a Prognostic Test Guiding Adjuvant Chemotherapy Decisions in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2016 Feb;21(2):196-204.	Brak użytecznych danych - wartości użyteczności nie odpowiadają modelowanemu. Populacja pacjentów z wczesnym stadium NDRP.
Lange 2014	Lange A, Prenzer A, Frank M, Galpon H, Welte T, von der Schulenburg JM. A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). BMC Public Health. 2014 Dec 4;14:192. doi: 10.1186/1471-2466-14-192.	Brak użytecznych danych (brak wartości użyteczności).
Hirsh 2013	Hirsh V, Cadranel J, Lang XJ, Fairclough D, Finnsen HW, Lawrence RM, Miller VA, Palmer M, Yang JC. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):229-37.	Brak użytecznych danych - wartości użyteczności nie odpowiadają modelowanemu.
Chien 2012	Chien CR, Shih YC. Economic evaluation of bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:201-8.	Brak użytecznych danych (brak wartości użyteczności).
Dickson 2011	Dickson R, Bagust A, Bolland A, Ehunde M, Davis H, Dundar V, Hoehnshull J, Martin Sabarido C, Dye J, Ramani VS. Erlotinib monotherapy for the maintenance treatment of non-small cell lung cancer after previous platinum-containing chemotherapy: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. 2011 Dec;29(12):1051-62.	Brak użytecznych danych (brak wartości użyteczności).
Galetta 2011	Galetta D, Piscanti S, Cinieri S, Pappagallo GL, Gebbia V, Borsellino N, Maiello E, Rinaldi A, Montrone M, Rizzo P, Marzano M, Sasso M, Febbraro A, Colucci. Induction pemetrexed and cis-platin followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin plus paclitaxel plus bevacizumab followed by maintenance bevacizumab: a quality of life-oriented randomized phase III study in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (ERACLE). Clin Lung Cancer. 2011 Nov;12(6):402-6.	Brak użytecznych danych (brak wartości użyteczności).
Belani 2006	Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Garbounova V, Krawiec E, Mattson KV, Ramelan R, Szczesna A, Fidias P, Gillward M, Fossella F; TAX 326 study group. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. Lung cancer. 2006 Aug;53(2):231-9. Epub 2006 Jun 19.	Brak użytecznych danych (brak wartości użyteczności).

6.3 Przegląd dowodów ekonomicznych

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących kryzotyningu stosowanego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Przeglądem objęto bazy PubMed, oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 83. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (PubMed), 07.12.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	crizotinib [Supplementary Concept]	592
#2	crizotinib [Text Word]	1271
#3	Xalkori [Text Word]	29
#4	PP02341066 [Text Word]	38
#5	PF02341066 [Text Word]	19
#6	#1 DR #2 DR #3 DR #4 DR #5	1279
#7	Economics [MeSH Terms]	531 911
#8	Economics [Text Word]	418 752
#9	cost [Text Word]	398 484
#10	#7 DR #8 DR #9	851 100
#11	#6 AND #10	42

Tabela 84. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 07.12.2016.

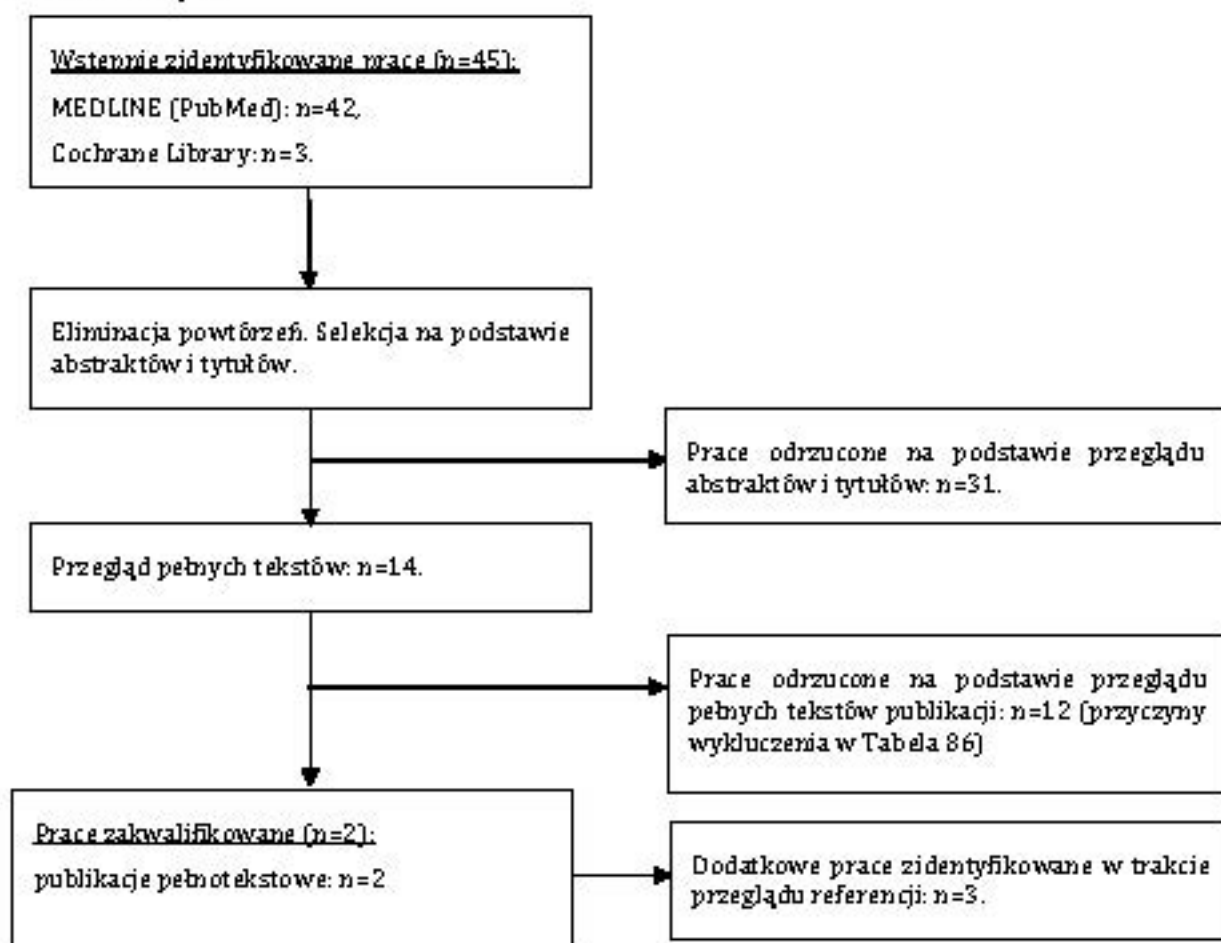
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	crizotinib	59
#2	Xalkori	6
#3	#1 DR #2	59
#4	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	27 027
#5	Economics	25 520
#6	Cost	60 019
#7	#4 DR #5 DR #6	54 936
#8	#3 AND #7	3

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano koszty leczenia kryzotyningiem,
- populacja pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (I linia leczenia),
- publikacje w języku polskim lub angielskim,
- poszukiwano zarówno publikacji pełnotekstowych, jak i abstraktów.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted]. W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 41 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu powtórzeń i poddaniu abstraktów szczegółowej analizie, 14 artykułów zakwalifikowano do analizy w oparciu o pełny tekst. Dodatkowo przeanalizowano bibliografię odnalezionych analiz ekonomicznych pod kątem dodatkowych prac, których nie zidentyfikowano w trakcie przeglądu. Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 9. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Omówienie wyników

Łącznie zidentyfikowano 5 opracowań spełniających kryteria włączenia:

- prace zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych:
 - publikacje pełnotekstowe:
 - Lu 2016,
 - Djalalov 2014a,
- Dodatkowe prace zidentyfikowane w trakcie przeglądu referencji:
 - publikacje pełnotekstowe:
 - NICE 2016,

- CADTH 2015,
 - o abstrakty:
 - Gay-Molina 2012.

W tabeli poniżej przedstawiono opis zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tabela 85. Przegląd analiz ekonomicznych - prace wtęczone.

Publikacja	Populacja	Interwencja/ Komparator	Metodyka	Wyniki
Analizy ekonomiczne zidentyfikowane w trakcie przeglądu bazy PubMed oraz Cochrane				
<p><u>Lu 2016</u> Lu S, Zhang J, Ye M, Wang B, Wu B. Economic analysis of ALK testing and crizotinib therapy for advanced non-small-cell lung cancer. Pharmacogenomics. 2016 Jun 8.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ALK, I linia leczenia.</p>	<p><u>Interwencja:</u> kryzotynib w połączeniu z trzema różnymi technikami wykrywania rearanżacji genu ALK: test VENTANA IHC, test IHC + potwierdzenie FISH, test qRT-PCR. Dodatkowo oceniano wpływ programu pomocy pacjentom (PAP) na koszty terapii kryzotynibem.* <u>Komparator:</u> standardowa chemioterapia (pemetreksed + cisplatyina).</p>	<p><u>Perspektywa:</u> płatnik publiczny w Chinach. <u>Model:</u> Markowa. <u>Horizont czasowy:</u> 10 lat.</p>	<p><u>Wyniki:</u> Poniżej przedstawiono wartości ICER, w zależności od wybranej metody wykrywania rearanżacji genu ALK oraz uwzględnienia wpływu programu pomocy pacjentom (PAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • VENTANA IHC <ul style="list-style-type: none"> ◦ z PAP: 16 820 US\$/QALY; ◦ bez PAP: 223 242 US\$/QALY; • test IHC + potwierdzenie FISH <ul style="list-style-type: none"> ◦ z PAP: 16 850 US\$/QALY; ◦ bez PAP: 254 668 US\$/QALY; • test qRT-PCR <ul style="list-style-type: none"> ◦ z PAP: 24 424 US\$/QALY; ◦ bez PAP: 223 271 US\$/QALY.
<p><u>Djalalov 2014a</u> Djalalov S, Beca J, Hoch JS, Krahn M, Tsao MS, Cutz JC, Leighl NB. Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2014 Apr 1;32(10):1012-9.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP (IV stadium, rak niepłaskonabłonkowy) i rearanżacją genu ALK, I linia leczenia.</p>	<p><u>Interwencja:</u> kryzotynib u pacjentów z rearanżacją genu ALK + testy na wykrywanie obecności rearanżacji genu ALK. <u>Komparator:</u> konwencjonalne leczenie, podwójna chemioterapia (cisplatyina i gemcytabina).</p>	<p><u>Perspektywa:</u> płatnik publiczny w Kanadzie. <u>Model:</u> Markowa. <u>Horizont czasowy:</u> dożywotni.</p>	<p><u>Wyniki:</u> Wśród pacjentów z rozpoznaną rearanżacją genu ALK, kryzotynib stosowany w I linii leczenia przyczynił się do zysku 0,379 QALY oraz wygenerował dodatkowy koszt 95 043 \$ w porównaniu do standardowego leczenia, ICER wyniósł: 250 632 \$/QALY. Głównym czynnikiem wpływającym na efektywność kosztową była cena leku.</p>
Analizy ekonomiczne zidentyfikowane w trakcie przeglądu referencji				

Publikacja	Populacja	Interwencja/ Komparator	Metodyka	Wyniki
<p>NICE 2016 NICE. Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer, May 2016. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10012/documents/appraisal-consultation-document</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ALK, I linia leczenia.</p>	<p><u>Interwencja:</u> kryzotynib. <u>Komparator:</u> chemioterapia.</p>	<p><u>Perspektywa:</u> płatnik publiczny w Wielkiej Brytanii. <u>Model:</u> semi-Markowa. <u>Horizont czasowy:</u> b.d.</p>	<p><u>Wyniki:</u> ICER wyniósł: 130 364 £/QALY dla kryzotynibu w porównaniu z pemetrekse dem + cisplatiną lub karboplatiną (wynik analizy uzyskanej przez grupę oceniającą wyniki przedstawione przez producenta [grupa ERG, ang. <i>evidence review group</i>]). Zdaniem Komisji, niektóre założenia przyjęte przez grupę ERM mogły przyczynić się do przeszacowania wartości ICER).</p>
<p>CADTH 2015 pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Crizotinib (Xalkor) Resubmission for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkoriresub-fr-agr.pdf</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ALK, I linia leczenia (w niniejszym raporcie oszacowano również koszty kryzotynibu stosowanego w II linii leczenia).</p>	<p><u>Interwencja:</u> kryzotynib. <u>Komparator:</u> obecne standardowe leczenie (gemcytabina + cisplatina, następnie pemetrekse d w II linii oraz erlotynib w III linii).</p>	<p><u>Perspektywa:</u> płatnik publiczny w Kanadzie. <u>Model:</u> b.d. <u>Horizont czasowy:</u> analizowano różne horyzonty czasowe, wszystkie krótsze niż horyzont dożywności.</p>	<p><u>Wyniki:</u> I linia leczenia: kryzotynib vs obecne standardowe leczenie, ICER w zakresie od 124 472 \$/QALY do 246 117 \$/QALY. (II linia leczenia: kryzotynib vs pemetrekse d, ICER w zakresie od 140 561 \$/QALY and 216 050 \$/QALY.</p>
<p>Gay-Molina 2012 Gay-Molina J.G. Sanchez-Kobashi R. Mucino-Ortega E. i in. Economic analysis of the use of crizotinib, a tyrosine kinase alk inhibitor, in the treatment of alk positive non-small cell lung cancer in the Mexican setting. Value in Health. Conference: ISPOR 15th Annual European Congress Berlin Germany. Conference Publication:</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ALK, brak informacji odnośnie linii leczenia.</p>	<p><u>Interwencja:</u> kryzotynib. <u>Komparator:</u> chemioterapia (gemcytabina + cisplatina, pemetrekse d + cisplatina, docetaksel + cisplatina).</p>	<p><u>Perspektywa:</u> płatnik publiczny w Meksyku. <u>Model:</u> Markowa. <u>Horizont czasowy:</u> 6 lat.</p>	<p><u>Wyniki:</u> Kryzotynib okazał się najskuteczniejszą alternatywę leczenia pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ALK: 3,02 zyskanych lat życia, w porównaniu z 1,55 (gemcytabina), 1,74 (pemetrekse d), 1,34 (docetaksel). Koszty leczenia gemcytabiną oszacowano na 15 792,3 \$; inkrementalne koszty (względem gemcytabiny) dla pemetrekse du: 10 787,4 \$; dla docetakselu: 13 171 \$, dla kryzotynibu: 61 895,3 \$. ICER (względem gemcytabiny) oszacowano na: 56 775,9</p>

Publikacja	Populacja	Interwencja/ Komparator	Metodyka	Wyniki
[var pagings]. 15 (7) [pp A422]. 2012				\$/LYG (pemetreksed) 142 105,6 \$/LYG (kryzotynib).

* Program pomocy pacjentom (ang. *patient assistance program*) – w ramach niniejszego programu w przypadku I linii leczenia przez 4 miesiące oraz w przypadku II linii leczenia przez 2 miesiące kryzotynib będzie finansowany przez chiński system opieki zdrowotnej, po tym czasie pacjenci będą otrzymywać kryzotynib finansowany przez Fundację Walki z Rakiem aż do momentu progresji choroby; (HC – immunohistochemia; FISH – Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; qRT-PCR – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją; PF – bez progresji (ang. *progression free*)).

Tabela 86. Przegląd analiz ekonomicznych - prace wykluczone.

Kod badania	Referencje	Przyczyna wyłączenia
Safonov 2016	Safonov A, Wang S, Gross CP, Agarwal D, Bianchini G, Pusztai L, Hatzis C. Assessing cost-utility of predictive biomarkers in oncology: a streamlined approach. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2016 Jan; 155(2):223-34.	Brak oszacowanych kosztów leczenia kryzotynibem (autorzy oceniali koszty predykcyjnych biomarkerów stosowanych w onkologii, w tym ALK).
Guérin 2015a	Guérin A, Sasane M, Wakelee H, Zhang J, Culver K, Dea K, Nitulescu R, Galebach P, Macalalad AR. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Aug; 31(8):1587-97.	Nie jest to analiza ekonomiczna. W niniejszym badaniu autorzy retrospektywnie oszacowali koszty ponoszone przez dwie wybrane koharty pacjentów (1. kohorta: pacjenci wybrani na podstawie rekordów medycznych, 2. kohorta: pacjenci z amerykańskich baz danych).
Guérin 2015b	Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, Wu EQ. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. <i>J Med Econ.</i> 2015 Apr; 18(4):212-22.	Nie jest to analiza ekonomiczna. W niniejszym badaniu autorzy retrospektywnie oszacowali koszty ponoszone przez wybraną kohortę pacjentów (pacjenci z 3 baz danych).
Chouaid 2014	Chouaid C, Crequit P, Borget I, Vergnenegre A. Economic evaluation of first-line and maintenance treatments for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2014 Dec 15; 7:9-15.	Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających pierwszą linię leczenia oraz leczenie podtrzymujące stosowane w zaawansowanym NDRP. W zakresie oceny kryzotynibu autorzy przeglądu Chouaid 2014 zidentyfikowali tylko jedną analizę ekonomiczną Djakalov 2014a, która również została

Kod badania	Referencje	Przyczyna wyłączenia
		wyszukana w ramach niniejszego przeglądu.
Parker 2014	Parker D [1], Belaud-Rotureau MA [2]. Micro-cost Analysis of ALK Rearrangement Testing by FISH to Determine Eligibility for Crizotinib Therapy in NSCLC: Implications for Cost Effectiveness of Testing and Treatment. <i>Clin Med Insights Oncol.</i> 2014 Dec 8;8:145-52.	Brak oszacowanych kosztów kryzotyningu. W niniejszym badaniu oszacowano jedynie koszty badania techniką FISH.
Lange 2014	Lange A [1], Prenzler A, Frank M, Galpon H, Welte T, van der Schulenburg JM. A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>BMC Public Health.</i> 2014 Dec 4;14:192.	Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających terapie celowane stosowane w leczeniu przerzutowego NDRP. Autorzy przeglądu nie znaleźli żadnych analiz ekonomicznych oceniających kryzotyningu.
Li 2014	Li S, Qi X, Huang Y, Liu D, Zhou F, Zhou C. Ceritinib (LDK379): a potent alternative to crizotinib for ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2015 Mar;16(2):86-91.	Niniejsza publikacja nie jest samodzielną analizą ekonomiczną. Autorzy niniejszej publikacji w zakresie oceny efektywności kosztów kryzotyningu odwołali się jedynie do opublikowanych analiz ekonomicznych: Djalalov 2014a oraz analizy NICE 2013. Powyżej wymienione publikacje zostały zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu.
Kelly 2014	Kelly RJ, Hillner BE, Smith T]. Cost effectiveness of crizotinib for anaplastic lymphoma kinase-positive, non-small-cell lung cancer: who is going to blink at the cost? <i>J Clin Oncol.</i> 2014 Apr 1;32(10):983-5.	Nie jest to samodzielną analizą ekonomiczną. Autorzy niniejszego dokumentu odwołali się do wyników analizy Djalalov 2014a (zidentyfikowanej w ramach niniejszego przeglądu) oraz do analizy NICE 2013.
Lee 2013	Lee JA, Bubendorf L, Stahel R, Peters S. Testing for anaplastic lymphoma kinase rearrangement to target crizotinib therapy: oncology, pathology and health economic perspectives. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2013 May;13(5):625-36. doi: 10.1586/era.13.42.	Brak oszacowanych kosztów leczenia kryzotyningiem (autorzy oceniali koszty związane ze stosowaniem różnych testów do wykrywania rearrancji w genie ALK).
Atherly 2012	Atherly A], Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. <i>Br J Cancer.</i> 2012 Mar 13;106(6):1100-6. doi: 10.1038/bjc.2012.60. Epub 2012 Feb 28.	Brak oszacowanych kosztów leczenia kryzotyningiem.

Kod badania	Referencje	Przyczyna wyłączenia
Djalalov 2014b	Djalalov S, Graham DM, Boca J, Hoch JS, Tsao MS, Leigh N. The Cost-Effectiveness of Second-Line Crizotinib in EML4-ALK Rearranged Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Value Health</i> . 2014 Nov;17(7):A642.	II linia leczenia
Mantero 2013	Mantero A, Lopes G. Cost-effectiveness analysis of crizotinib in metastatic ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of thoracic oncology</i> 2013 (8), S1211-S1212, EMBASE 71397747.	II linia leczenia

6.4 Ankiety skierowane do ekspertów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[redacted]		
[redacted]		

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]		
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

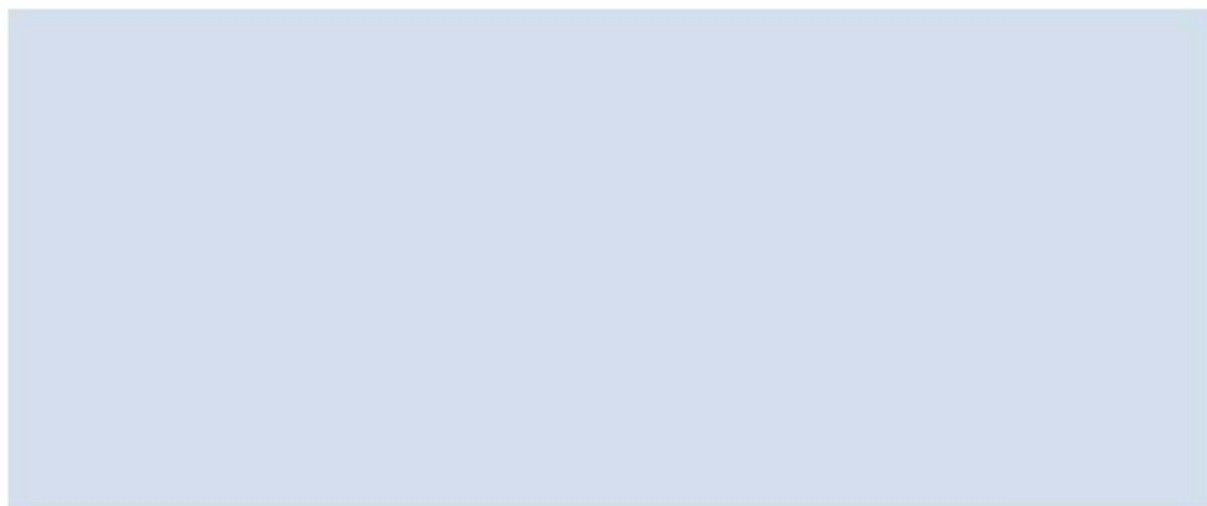
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

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

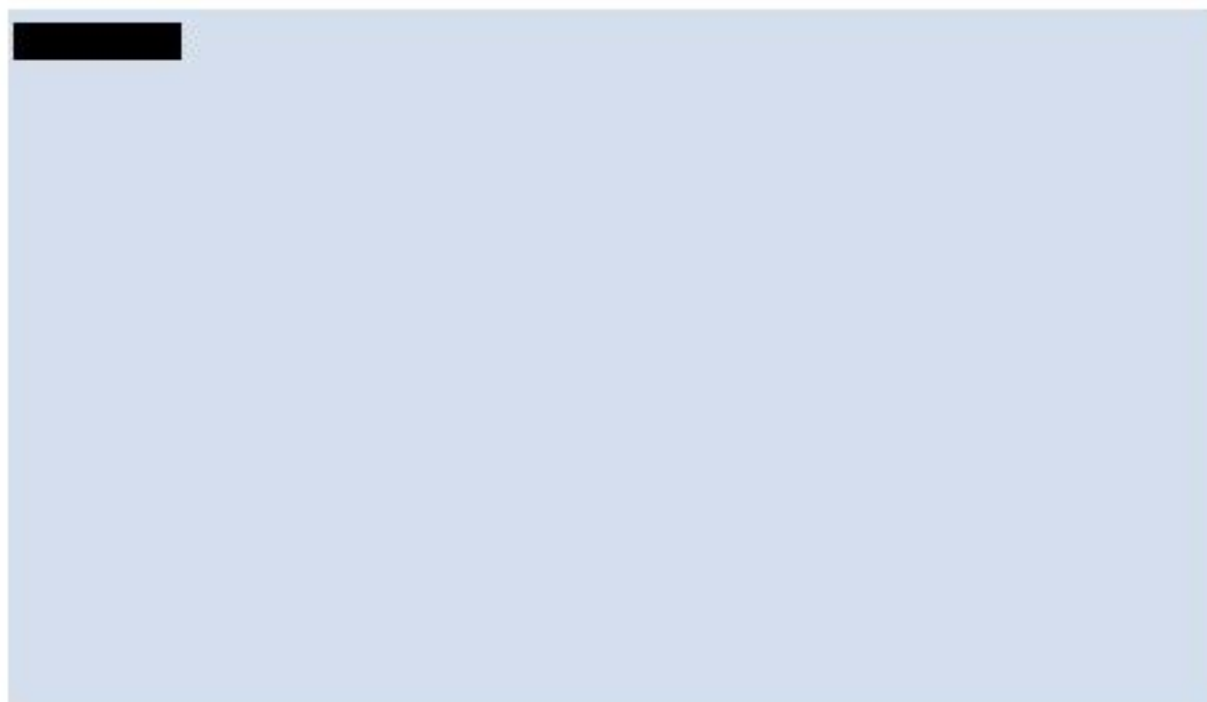
[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]



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

Tabela 87. Praktyka kliniczna w zakresie stosowania kolejnych linii leczenia.

[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]	
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.5 Sprawdzenie zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
1	a) analizę podstawową,	3.1.1 3.2.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2 3.2.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.3	
	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
2	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1.1 3.2.1	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1.1 3.2.1	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1.1 3.2.1	
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy	
	d) oszacowane ceny z bytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	3.1.1 3.2.1	
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.10	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.10	
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel	
	3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	Nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	Nie dotyczy	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt 2 a-i, pkt 2 b-d oraz pkt 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.2	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urządowa cena z bytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie		

	<p>był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, a najkorzystniejsza wraźliwość uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
	a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy	
	b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy	
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	Nie dotyczy	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.11	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.2	
	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
9	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.12	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.12	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.1.2 3.2.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1, 3.2	
18	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy	Ze względu na niskie współpłacenie (udział pacjenta tylko w kosztach leczenia działań niepożądanych i premedykacji) odstąpiono od przedstawiania wyników dla perspektywy wspólnej
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	dotywni	
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	6.2, 6.3	
	Ogólne adnotacje	Rozdział	Komentarz
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
43	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającą jednoznacznie zidentyfikację każdej wykorzystanej publikacji	Pismaennictwa	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Pismaennictwa	

Spis tabel

Tabela 1. Schemat PICO.....	9
Tabela 2. Testowane schematy leczenia.....	13
Tabela 3. Zestawienie badań wykorzystanych do oszacowania prawdopodobieństw przejść w modelu.....	15
Tabela 4. HR dla PFS i OS z badania PROFILE 1014 (I linia leczenia).....	17
Tabela 5. HR dla PFS i OS z badania PROFILE 1007 (II linia leczenia).....	17
Tabela 6. Oszacowane prawdopodobieństwa przejść dla I linii leczenia.....	19
Tabela 7. Oszacowane prawdopodobieństwa przejść dla II linii leczenia.....	19
Tabela 8. Zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia uwzględnione w modelu.....	21
Tabela 9. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia: brak progresji, progresja.....	22
Tabela 10. Dekrementy wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	23
Tabela 11. Pozostałe stany uwzględnione w modelu.....	23
Tabela 12. Koszt opakowania kryzotynibu (bez RSS).....	25
.....	25
Tabela 14. Poziom finansowania pemetreksedu.....	28
Tabela 15. Miesięczny koszt terapii pemetreksedem.....	29
Tabela 16. Miesięczny koszt premedykacji związany z leczeniem pemetreksedem.....	29
Tabela 17. Poziom finansowania docetakselu.....	31
Tabela 18. Miesięczny koszt terapii docetakselom.....	32
Tabela 19. Miesięczny koszt premedykacji związany z leczeniem docetakselom.....	32
Tabela 20. Poziom finansowania cispłaty.....	33
Tabela 21. Miesięczny koszt terapii cispłatyną.....	34
Tabela 22. Poziom finansowania winorelbiny.....	35
Tabela 23. Miesięczny koszt terapii winorelbina.....	36
Tabela 24. Poziom finansowania gemcytabiny.....	37
Tabela 25. Miesięczny koszt terapii gemcytabiną.....	38
Tabela 26. Miesięczny koszt premedykacji związany z leczeniem gemcytabiną.....	38
Tabela 27. Koszt diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji ALK.....	39
Tabela 28. Koszty podania leków.....	39
Tabela 29. Wycena monitorowania leczenia pemetreksedem.....	40
Tabela 30. Wycena monitorowania leczenia preparatami leczniczymi finansowanymi w ramach chemioterapii.....	41
Tabela 31. Koszt monitorowania bezpieczeństwa leczenia kryzotynibem.....	42
Tabela 32. Koszt hospitalizacji z powodu hipokaliemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	43
Tabela 33. Koszt 30-dniowej suplementacji chlorkiem potasu.....	44
Tabela 34. Czas hospitalizacji z powodu neutropenii.....	44
Tabela 35. Koszt hospitalizacji z powodu neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	45
Tabela 36. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu neutropenii.....	45
Tabela 37. Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej w 3. stopniu nasilenia.....	46
Tabela 38. Koszt hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej w 4. stopniu nasilenia.....	46

Tabela 39. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej.....	47
Tabela 40. Czas hospitalizacji z powodu niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej.....	48
Tabela 41. Koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	48
Tabela 42. Oszacowanie kosztów przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	49
Tabela 43. Koszt hospitalizacji z powodu duszności w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	49
Tabela 44. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu duszności.....	50
Tabela 45. Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	50
Tabela 46. Koszt hospitalizacji z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	51
Tabela 47. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu infekcji górnych dróg oddechowych w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	51
Tabela 48. Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	52
Tabela 49. Koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia rozliczany w systemie JGP.....	52
Tabela 50. Koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	52
Tabela 51. Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu zatorowości płucnej w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	53
Tabela 52. Koszt hospitalizacji z powodu zatorowości płucnej w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	53
Tabela 53. Koszt hospitalizacji onkologicznej z powodu nudności/wymiotów w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	54
Tabela 54. Koszt hospitalizacji z powodu nudności/wymiotów w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	54
Tabela 55. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu nudności/wymiotów.....	55
Tabela 56. Koszt leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu biegunki.....	55
Tabela 57. Koszt leczenia zmęczenia w 3. i 4. stopniu nasilenia.....	56
Tabela 58. Koszt cyklu radioterapii paliatywnej.....	56
Tabela 59. Miesięczny koszt hospicjum domowego i stacjonarnego.....	57
Tabela 60. Miesięczny koszt leczenia podtrzymującego (BSC).....	57
Tabela 61. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.....	57
Tabela 62. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.....	61
Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej - analiza bez R55.....	65
Tabela 64. Szczegółowe szacunki kosztów - analiza bez R55.....	66
Tabela 65. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant, w którym w ramieniu komparatora kryzotylinb stosowany jest II linii - analiza bez R55.....	68
Tabela 66. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant, w którym w ramieniu komparatora kryzotylinb stosowany jest III linii - analiza bez R55.....	69
Tabela 67. Wyniki analizy podstawowej - analiza z R55.....	71
Tabela 68. Szczegółowe szacunki kosztów - analiza z R55.....	71
Tabela 69. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant, w którym w ramieniu komparatora kryzotylinb stosowany jest II linii - analiza z R55.....	74

Tabela 70. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – wariant, w którym w ramieniu komparatora kryzotynib stosowany jest III linii – analiza z R55.....	75
Tabela 71. Wycena punktowa w zakresie programu lekowego Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (kod 03.0000.306.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).....	82
Tabela 72. Wycena punktowa świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc – diagnostyka onkologiczna (02.1270.301.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).....	83
Tabela 73. Wycena punktowa dla badania tomografii komputerowej (TK) (02.7220.072.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).....	84
Tabela 74. Wycena punktowa dla badania rezonansu magnetycznego (RM) (02.750.072.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).....	85
Tabela 75. Wycena punktowa dla badań medycyny nuklearnej (02.0000.073.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).....	86
Tabela 76. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.04) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).....	87
Tabela 77. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym (15.2181.027.04) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2016 r.).....	88
Tabela 78. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (opracowania pierwotne i wtórne) – 07.12.2016.....	89
Tabela 79. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane (opracowania pierwotne i wtórne) – 07.12.2016.....	89
Tabela 80. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach pierwotnych.....	91
Tabela 81. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach wtórnych.....	93
Tabela 82. Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....	99
Tabela 83. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (PubMed), 07.12.2016.....	100
Tabela 84. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 07.12.2016.....	100
Tabela 85. Przegląd analiz ekonomicznych – prace włączone.....	103
Tabela 86. Przegląd analiz ekonomicznych – prace wykluczone.....	105
Tabela 87. Praktyka kliniczna w zakresie stosowania kolejnych linii leczenia.....	138
[REDACTED]	138

Spis rycin

Rysunek 1. Struktura modelu (stany zdrowia).....	13
Rysunek 2. Krzywe OS i PFS dla kryzotyningu w I linii leczenia otrzymane metodą kalibracji.....	16
Rysunek 3. Krzywe OS i PFS dla kryzotyningu w II linii leczenia otrzymane metodą kalibracji.	16
Rysunek 4. Krzywe OS i PFS dla porównania kryzotyningu z pemetrekse dem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia.....	17
Rysunek 5. Krzywe OS i PFS dla porównania kryzotyningu z pemetrekse dem w II linii leczenia.....	18
Rysunek 6. Krzywe OS i PFS dla porównania kryzotyningu z docetaksalem w II linii leczenia.....	18
Rysunek 7. Warianty ekstrapolacji rozważane w badaniu.*.....	20
Rysunek 8. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do analizy w ramach przeglądu użyteczności.....	90
Rysunek 9. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.....	101

Piśmiennictwo

Identyfikator	Przypis
AE Opdivo 2016	Analiza ekonomiczna do zlecenia 107/2016. Dostęp on-line: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf
AKL Xalkori 2016	[redacted] Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu ALK. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2016.
Ankieta ekspercka	Ankieta ekspercka. Leczenie chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją w genie ALK. Warszawa 2016.
APD Xalkori 2016	[redacted] Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu ALK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016.
B.6 program lekowy	www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0017/24902/B.6.-nowy-od-09.2015.docx
Berthelot 2000	Berthelot JM, Will BP, Evans WK et al. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 2000; 92: 1321-9.
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 May 18;8:50.
Blackhall 2014	Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2014 Nov;9(11):1625-33.
Checkmate 017	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015;373:123-35.
Chia 2014	Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. <i>Clin Epidemiol</i> . 2014 Nov 20;6:423-32.
Cho 2006	Cho KH, Song YB, Choi IS, Cho EH, Choi JW, Ahn YM, Roh YH, Nam SH, Kim BS. A phase II study of single-agent gemcitabine as a second-line treatment in advanced non-small cell lung cancer. <i>Spn J Clin Oncol</i> . 2006 Jan;36(1):50-4. Epub 2006 Jan 17.
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finncern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol</i> . 2013 Aug;8(8):997-1003.
ChPL Alimta	Alimta® Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&mid=WC0b01ac05b001d124

ChPL Amoksyklav	Amoksyklav®	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
		http://leki.urpl.gov.pl/files/25_amoksyklav_tab_pow_875_125.pdf		
ChPL Ciprinol	Ciprino®	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
		http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ciprinol_tab_pow_250_500.pdf		
ChPL Ebewe	Cisplatin-Ebewe®	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459		
ChPL Accord	Docetaxel	Doceaxel Accord®	Charakterystyka	Produktu
			Leczniczego.	
		http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002539/human_med_001560.jsp&mid=WC0b01ac058001d124		
ChPL Gemsol	Gemsol®	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24896		
ChPL Prolongatum	Kalipoz	Kalipoz Prolongatum®	Charakterystyka	Produktu
			Leczniczego.	
		http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Kalipoz_Prolongatum.pdf		
ChPL Navelbine	Navelbine®	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10881		
ChPL Neulasta	Neulasta®	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
		http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Neulasta_roz_do_wstrzy.pdf		
ChPL Xalkori	Xalkori®	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
		http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_pl.pdf		
ChPL Zarzio	ChPL	preparatu		Zarzio.
		http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Zarzio_roz_do_wstrzy_lub_inf_30.pdf		
Doyle 2008	Doyle S. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2008; 62: 374-80.			
Eldar-Lissai 2008	Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E et al. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. <i>Value Health</i> 2008; 11: 172-9.			
Fossella 2000	Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2000 Jun;18(12):2354-62.			
Goeree 2016	Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahami Monfared AA. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. <i>J Med Econ</i> . 2016 Jun;19(6):630-44.			
Grutters 2010	Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botter-weck A, Lambin P, Fijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. <i>Thorax</i> . 2010 Oct;65(10):903-7.			
indeks mp.pl - acidum folicum	http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=9370			

indeks.mp.pl – gemcytabine	http://indeks.mp.pl/desc.php?id=336
indeks.mp.pl – vinorelbine	http://indeks.mp.pl/desc.php?id=832
indeks.mp.pl – żelazo	http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=7246
Katalog DGL	Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami, dostępny online: http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl6938.html
Katalog JGP 2015	Dostęp on-line: https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx
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 rearanzacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82: 437-444.
Leppert 2008	Leppert W, Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. <i>Medycyna Paliatywna w Praktyce</i> 2008; 2: 33-47. Dostęp on-line: https://journals.viamedica.pl/medycyna_paliatywna_w_praktyce/artid e/viewFile/28614/23383
Lloyd 2008	Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health State Utility Scores for Cancer-Related Anaemia through Societal and Patient Valuations. <i>Value in Health</i> . 2008;11(7):117B-85.
Marti 2013	Marti S, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2013;11(21):1-17.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Oct 21;6:B4. doi: 10.1186/1477-7525-6-B4.
Nafees 2016	Nafees B, Loyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> . 2016 Mar 17.
NICE 2007	The National Institute for Health and Clinical Excellence. Details of ERG adjustments to results of Roche submitted economic model. ERG addendum to manufacturers' model, 2007 D.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.
Obwieszczenie Prezesa GUS 2016	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. Dostęp on-line: http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach

	2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html
Ossa 2007	Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. <i>Pharmacoeconomics</i> 2007;25(3):223-37.
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, O'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, Paulini 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.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i сутalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku. Dostęp on-line: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf
Sacco 2010	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. <i>PLoS One</i> . 2010 Jan 28;5(1):e8933.
Shepherd 2000	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> . 2000 May;18(10):2095-103. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1152_16_crizotinib_Xalkori/crizotinib_Xalkori
SMC	
Szczeklik 2015	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.
Tabberer 2006	Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M: Utilities associated with Non-Small Cell Lung Cancer (Nscl): a community study. <i>Value Health</i> 2006, 9:A298.
wytyczne ADTMIT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp on-line: http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765
Verduyn 2012	Verduyn SC, Biesma B, Schramel FM, van der Scheer FW, Langenfeld MK, de Feuter MA, Dingemans AM. Estimating quality adjusted progression free survival of first-line treatments for EGFR mutation positive non small cell lung cancer patients in The Netherlands. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2012 Sep 10;10:108.
Zarządzenie Nr 10/2016/DGL	Zarządzenie r 10/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lutego 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-przesa/zarzadzenia-przesa-nfz/zarzadzenie-nr-102016dgl6466.html

Zarządzenie Nr 109/2015/BP	Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-przezesa/zarzadzenia-przezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1092015bp,6460.html
Zarządzenie Nr 110/2015/BP	Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-przezesa/zarzadzenia-przezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1102015bp,6461.html
Zarządzenie Nr 20/2015/DGL	Zarządzenie Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-przezesa/zarzadzenia-przezesa-nfz/zarzadzenie-nr-202015dgl,6376.html
Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ	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. http://www2.nfz.gov.pl/zarzadzenia-przezesa/zarzadzenia-przezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792011dsoz,4666.html
Zarządzenie Nr 80/2014/DGL	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. http://www2.nfz.gov.pl/zarzadzenia-przezesa/zarzadzenia-przezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html