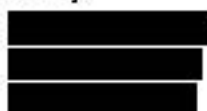


Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, sierpień 2017

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	11
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	12
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	13
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	14
2.2 Opis modelu	16
2.3 Perspektywa analizy	17
2.4 Horyzont czasowy analizy	17
2.5 Rynek leków	17
2.6 Długość prowadzenia leczenia	18
2.7 Analizowane koszty	22
2.7.1 Koszt wnioskowanego leku	22
2.7.2 Koszt diagnostyki molekularnej	24
2.7.3 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie	26
2.8 Scenariusze analizy	28
2.8.1 Scenariusz istniejący	28
2.8.2 Scenariusz nowy	29
2.9 Analiza wrażliwości	30
3 Wyniki	32
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	32
3.2 Wszystkie linie leczenia	33
3.2.1 Wariant najbardziej prawdopodobny	33
3.2.2 Wariant minimalny	37
3.2.3 Wariant maksymalny	41
3.2.4 Analiza wrażliwości	45
4 Ograniczenia i dyskusja	54

5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływna organizację udzielania świadczeń	57
6	Wnioski	58
7	Analiza racjonalizacyjna	59
7.1	Przedmiot analizy	62
7.2	Metodyka	62
7.3	Wyniki analizy.....	65
	Spis tabel	66
	Bibliografia	67

Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
ABK	analiza efektywności klinicznej
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BSC	leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NDRP/NSCLC	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Złoty
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Xalkori® (kryzotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu RDS1. Wniosek jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem i dotyczy I, II oraz III linii leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Xalkori® (kryzotynib) przeprowadzono na tle kosztów terapii: pemetreksedem, winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem stosowanych w skojarzeniu z platyną – w przypadku I linii leczenia; pemetreksedem i docetakselem – w przypadku II linii leczenia; gemcytabiną, winorelbina oraz leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) – w przypadku III linii leczenia.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o dane pozyskane od klinicystów obecnych na Spotkaniu Rady Ekspertów (dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet dla kryzotynibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK [BIA Xalkori 2016]). Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty związane z finansowaniem dwulekowych schematów terapii opartych na platynie w przypadku II linii leczenia, pemetreksedu lub docetakselu w przypadku II linii leczenia i gemcytabiny/wino relbiny/BSC w przypadku III linii leczenia, oraz scenariusz nowy (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji kryzotynibu w leczeniu RDS1-dodatniego zaawansowanego NDRP. Definicje poszczególnych wariantów scenariusza istniejącego różnią się

Definicje poszczególnych wariantów scenariusza obecnego częściowo dzielą te same parametry, jak w przypadku scenariusza istniejącego, stąd każdemu scenariuszowi nowemu (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny) odpowiada scenariusz istniejący (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny). Stopień przejęcia rynku przez kryzotynib szacowano na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów podczas Spotkania Rady Ekspertów.

W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (wnioskowany lek oraz technologie opcjonalne), podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta oraz leczeniem działań niepożądanych. 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 2017 roku. W analizie przedstawiono wariant, w którym kryzotynib jest refundowany w ramach grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Wyniki

Liczebność docelowej populacji oszacowano na [redacted] pacjentów ([redacted]).

Wnioski

Podsumowując, niniejsza analiza wykazała, że objęcie refundacją kryzotynibu w ramach programu lekowego: *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) w populacji chorych z rearanżacją genu ROS1*,

Warto również zwrócić uwagę, że rearanżacja ROS1 w przeciwieństwie do innych mutacji identyfikowanych w NDRP (np. genów KRAS i EGRF) jest stosunkowo rzadka, tj. występuje u około 1-2% pacjentów z NDRP, oraz dotyczy głównie osób niepalących i stosunkowo młodych [Gaino r 2013]. Szacuje się, że rocznie w Polsce może być około ■ nowych pacjentów z NDRP i rearanżacją ROS1. Oznacza to, że zachorowalność na ROS1+ NDRP jest znacznie mniejsza niż ustalony przez Komisję Europejską próg chorób ultra rzadkich (1 przypadek na 50 tys. mieszkańców, co dla populacji Polski oznacza około 750 pacjentów) [Rozporządzenie PE i Rady 2014]. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej zasadności finansowania kryzotynibu w ramach programu lekowego należy również wziąć pod uwagę, że lek ten spełnia niezaspokojone potrzeby medyczne, co oznacza, że będzie on stosowany u chorych, dla których nie są dostępne żadne inne celowane terapie i dlatego też istotny jest jak najszybszy dostęp pacjentów do leczenia kryzotynibem.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Xalkori® (kryzotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1. Wniosek jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem i dotyczy I, II oraz III linii leczenia.

Analizę kosztów terapii lekiem Xalkori® (kryzotynib) przeprowadzono na tle kosztów terapii następującymi lekami (szczegółowe informacje dotyczące wybranych technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego, APD [APD Xalkori 2017]):

- w przypadku I linii leczenia: pemetreksedem, winorelbina, gemcytabina, paklitaksellem stosowanymi w skojarzeniu z platyną [w wariantcie podstawowym analizy w skojarzeniu z cisplatiną, w analizie wrażliwości testowano wariant z karboplatiną (poza pemetreksedem, który zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego leczenia NDRP (B.6) może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z cisplatiną)];
- w przypadku II linii leczenia: pemetreksedem i docetakselem;
- w przypadku III linii leczenia: gemcytabiną, winorelbina oraz leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*).

W przypadku III linii leczenia, wszystkie komparatory wymienione powyżej analizowano łącznie, tj. na podstawie wyników ankiety eksperckiej dotyczącej schematów leczenia stosowanych w III linii w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK przyjęto, że chemioterapia winorelbina stosowana jest przez ■■■ chorych, chemioterapia gemcytabiną również przez ■■■ chorych, natomiast BSC stosowane jest przez pozostałych pacjentów, tj. ■■■ [AE Xalkori 2013, ankieta ekspercka]. Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ALK, jak i pacjentów z rearanżacją genu ROS1, na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że pacjenci z rearanżacją genu ROS1 stosują w III linii taki sam schemat leczenia jak pacjenci z rearanżacją genu ALK.

2 Metodyka

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

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

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy (warianty: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.8)).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Xalkori® (200 mg kapsułki twarde, 250 mg kapsułki twarde) zarejestrowany jest:

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

Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1 jak i rearanżacją genu ALK (obie rearanżacje występują głównie w grupie pacjentów niepalących, relatywnie młodszych (od osób bez rearanżacji genu ROS1/ALK), z brakiem mutacji somatycznych genu EGFR) oraz taki sam schemat diagnostyki molekularnej (tj. oznaczenie rearanżacji genu ROS1 jak i rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych genu EGFR, następnie w celu wykrycia rearanżacji genu ROS1/ALK przeprowadza się badanie immunohistochemiczne (IHC), po czym każdy pozytywny wynik IHC jest potwierdzany metodą FISH), szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przeprowadzono w oparciu o algorytm przedstawiony w analizie wpływu na budżet, dotyczącej zastosowania preparatu Xalkori® (kryzotynib) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP (niedrobnokomórkowy rak płuca) [BIA Xalkori 2016].

Zgodnie z obowiązującymi w Europie standardami postępowania diagnostycznego u chorych na NDRP, a także opracowanymi na ich podstawie polskimi wytycznymi, przyjęto, że oznaczenie rearanżacji genu ROS1, podobnie jak oznaczenie rearanżacji genu ALK, wykonuje się po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych genu EGFR [Krawczyk 2014]. W związku z powyższym, punktem wyjściowym podczas szacowania populacji przeprowadzonego w trakcie Spotkania Rady Ekspertów (spotkanie dotyczące leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP) było poznanie prognoz dotyczących liczebności chorych diagnozowanych w kierunku mutacji genu EGFR. Ekspersi wskazali, że w kolejnych latach spodziewają się przeprowadzenia [REDACTED] diagnostyk molekularnych w kierunku mutacji genu EGFR. W zdecydowanej większości przypadków ([REDACTED]) będą to chorzy z gruczołowym podtypem nowotworu ([REDACTED]). Ekspert kliniczny zwrócił uwagę na fakt, że w oparciu o dane z poprzednich lat może powiedzieć, że rynek diagnostyki molekularnej w kierunku mutacji genu EGFR ulega obecnie wysyceniu i dane prognozowane stanowią maksimum, które z pewnością nie zostanie

przekroczone w kolejnych latach. W dalszych etapach kalkulacji eksperci wskazali, że mutacja genu EGFR, która nie współwystępuje z rearanżacją genu ROS1, zostanie wykryta u około [] chorych na raka gruczołowego, co oznacza, że dziki typ genu EGFR wystąpi u około [] chorych z gruczołowym podtypem raka płuca. Spośród materiałów pobranych od chorych z dzikim typem genu EGFR, [] będą stanowiły materiały z bardzo drobnych wycinków i cytologii, w których niemożliwe będzie przeprowadzenie diagnostyki w kierunku rearanżacji genu ROS1. Mając ten czynnik na uwadze, oszacowano, że przeprowadzenie diagnostyki rearanżacji genu ROS1 będzie możliwe u około [] chorych. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń laboratoriów diagnostycznych można przewidzieć, że brak wiarygodnego wyniku badania wystąpi u około [] chorych, a dodatni wynik badania genetycznego (tj. obecność rearanżacji genu ROS1) zostanie stwierdzony u 1-2% chorych [Korpanty 2014], natomiast obecność rearanżacji genu ALK zostanie stwierdzona u [] chorych [BIA Xalkori 2016]. Z powyższych kalkulacji wynika, że rearanżacja genu ROS1 zostanie stwierdzona u około [] chorych, natomiast rearanżacja genu ALK - u [] chorych.

W Tab. 1 przedstawiono przeprowadzone kalkulacje prowadzące do oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których kryzotynib może być zastosowany. Algorytm wykorzystany do oszacowania populacji z rearanżacją genu ROS1 przedstawiono również w modelu BIA (Arkusz: „Liczebność populacji docelowej”).

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	I oraz II rok refundacji			Źródło
	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	
Prognozowana liczba dorosłych pacjentów, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka molekularna w kierunku mutacji genu EGFR			[]	Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z ALK dodatnim NDRP [BIA Xalkori 2016]
Odsetek/liczba pacjentów z gruczołowym podtypem NDRP			[]	
Odsetek/liczba pacjentów z dzikim typem genu EGFR (bez mutacji) w populacji pacjentów z gruczołowym podtypem NDRP			[]	
Odsetek/liczba pacjentów, u których pobrano materiał wystarczający do przeprowadzenia diagnostyki rearanżacji genu ROS1 lub ALK			[]	
Odsetek/liczba pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ROS1 lub ALK	[]	[]	[]	

Populacja	I oraz II rok refundacji			Źródło
	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	
Odsetek/liczba pacjentów z rearanżacją genu ALK (tj. z ALK dodatnim NDRP)	■	■	■	
Odsetek/liczba pacjentów z rearanżacją genu ROS1 (tj. z ROS1 dodatnim NDRP)	■	■	■	Korpanty 2014
Razem (ROS1+ lub ALK+ NDRP)	■	■	■	-

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym w zakresie NDRP z rearanżacją genu ROS1, w związku z czym liczebność populacji docelowej w I, II i III linii ogółem równa jest liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których kryzotynib może być zastosowany. Ze względu na fakt, że wniosek dotyczy I, II i III linii, konieczne jest określenie, jaki odsetek chorych ze stwierdzoną rearanżacją genu ROS1 kwalifikować się będzie do I linii leczenia, a jaki do II oraz do III linii leczenia kryzotynibem. W celu określenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnych linii leczenia, wykorzystano dane przedstawione w analizie wpływu na budżet, dotyczącej zastosowania preparatu Xalkori® (kryzotynib) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP (niedrobnokomórkowy rak płuca) [BIA Xalkori 2016], oraz dodatkowe informacje dotyczące odsetka pacjentów z rearanżacją genu ROS1 kwalifikujących się do II i III linii leczenia, wg których udział pacjentów otrzymujących II linię leczenia wyniesie ■ oraz udział pacjentów otrzymujących III linię leczenia wyniesie ■ (przekazane przez eksperta klinicznego). Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1 oraz rearanżacją genu ALK, przyjęto, że oszacowane dane dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK obowiązują również dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1. Na podstawie danych dla pacjentów z rearanżacją genu ALK oraz dodatkowych danych przekazanych przez eksperta klinicznego oszacowano, że w 1. roku refundacji ■ chorych ze zdiagnozowaną rearanżacją genu ROS1 zostanie zakwalifikowanych do I linii, ■ do III linii leczenia, a pozostałe ■ do III linii. W 2. roku refundacji odsetek nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem wzrośnie do ■ (II linia leczenia - ■ oraz III linia leczenia - ■

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

Tab. 2. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
I linia leczenia			
Odsetek chorych spośród populacji ze zdiagnozowaną rearanżacją genu ROS1	■	■	Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z ALK dodatnim ND RP [BIA Xalkori 2016]
Najbardziej prawdopodobny	■	■	
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	
II linia leczenia			
Odsetek chorych spośród populacji ze zdiagnozowaną rearanżacją genu ROS1	■	■	Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z ALK dodatnim ND RP [BIA Xalkori 2016] oraz dodatkowe informacje dotyczące odsetka pacjentów z rearanżacją genu ROS1 kwalifikujących się do II i III linii leczenia
Najbardziej prawdopodobny	■	■	
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	
III linia leczenia			
Odsetek chorych spośród populacji ze zdiagnozowaną rearanżacją genu ROS1	■	■	Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z ALK dodatnim ND RP [BIA Xalkori 2016] oraz dodatkowe informacje dotyczące odsetka pacjentów z rearanżacją genu ROS1 kwalifikujących się do III linii leczenia
Najbardziej prawdopodobny	■	■	
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017, preparat Xalkori® jest obecnie refundowany w ramach programu Lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34). Leczenie kryzotylibem jest finansowane w populacji pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym

rakiem płuca (NDRP), u których nastąpiła progresja choroby po uprzednim leczeniu systemowym. W chwili tworzenia raportu, kryzotynib znajdował się na etapie oceny przez AOTMiT w populacji pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym NDRP, nieleczonych wcześniej systemowo [AWA Xalkori 2017] (uzyskał poparcie Rady Przejrzystości).

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę, z których wynika, że w okresie listopad 2016 - koniec czerwca 2017 roku, kryzotynib w II i III linii leczenia zastosowano [redacted] pacjentów – patrz Tab. 3.

Tab. 3. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
II i III linia leczenia zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu ALK	[redacted]	Dane przekazane przez wnioskodawcę

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

W ramach niniejszej analizy założono, że pozytywna decyzja refundacyjna nie doprowadzi do całkowitego przejęcia rynku leków stosowanych w standardowym schemacie leczenia NDRP z rearanżacją genu ROS1, pomimo tego, że kryzotynib będzie jedyną dostępną w przedmiotowym wskazaniu molekularną terapią celowaną. Takie założenie przyjęto w oparciu o informacje przedstawione w trakcie Spotkania Rady Ekspertów, dotyczącego leczenia pacjentów z ALK dodatnim NDRP [BIA Xalkori 2016]. Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1 oraz rearanżacją genu ALK, przyjęto, że dane ekspertów przedstawione dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK obowiązują również dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1. [redacted]

Pomimo tego, że eksperci kliniczni uważają za niemożliwe całkowite przejęcie rynku przez kryzotynib, tę wersję rozważono w wariantcie maksymalnym, choć wskazać maksymalne możliwe do osiągnięcia obciążenie budżetu płatnika publicznego. Szczegółowe założenia dotyczące podziału rynku wszystkich analizowanych w niniejszej analizie terapii przedstawiono w rozdziale 2.5.

Tab. 4. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
I linia leczenia			
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z ALK dodatnim ND RP [BIA Xalko ri 2016]
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	
II linia leczenia			
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z ALK dodatnim ND RP [BIA Xalko ri 2016]
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	
III linia leczenia			
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące leczenia pacjentów z ALK dodatnim ND RP [BIA Xalko ri 2016]
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Wariant	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana			

Wariant	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.1, Tab. 1
Minimalny			
Maksymalny			
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku			
I linia			
Najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.2, Tab. 2
Minimalny			
Maksymalny			
II linia			
Najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.2, Tab. 2
Minimalny			
Maksymalny			
III linia			
Najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.2, Tab. 2
Minimalny			
Maksymalny			
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
			Rozdział 2.1.3, Tab. 3
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją			
I linia			
Najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.4, Tab. 4
Minimalny			
Maksymalny			
II linia			
Najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.4, Tab. 4
Minimalny			
Maksymalny			
III linia			
Najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.4, Tab. 4
Minimalny			
Maksymalny			

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej. Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto miesięczny cykl analizy – całość analizy zamyka się w 24 cyklach.

W modelu wykorzystano parametry z analizy ekonomicznej (ekspozycja chorych na leczenie), co pozwoliło na oszacowanie czasu prowadzenia terapii, kosztów związanych z prowadzeniem leczenia oraz liczebności populacji kwalifikowanej do poszczególnych linii leczenia tj. I, II i III linii.

Poniżej przedstawiono podsumowanie zawartości arkuszy uwzględnionych w modelu:

- „Dane wejściowe” – podsumowanie parametrów uwzględnionych w modelu (czas trwania leczenia pemetrekselem, poszczególne kategorie kosztowe) możliwość wyboru analizowanego wariantu analizy (tj. wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny, maksymalny);
- „Liczebność populacji docelowej” – oszacowanie liczebności populacji docelowej w poszczególnych latach analizy, w zależności od przyjętego wariantu analizy;
- „Wyniki I/II/III linia” – generowanie ostatecznych wyników;
- „Koszt kryzotyribu” – obliczenie cen wnioskowanych prezentacji preparatu Xalkon[®] oraz oszacowanie kosztów ponoszonych na diagnostykę rearanizacji genu ROS1;
- „Rynek leków” – oszacowanie udziału poszczególnych terapii w rynku;
- „Przerwanie leczenia” – odsetek pacjentów przerywających leczenie w kolejnych miesiącach terapii, dane uzyskane z modelu ekonomicznego, szczegółowe dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie przedstawiono w rozdziale 2.6;
- „I/II/III linia kryzotyrib (populacja)” – oszacowanie liczebności populacji leczonej kryzotyribem w ramach I/II/III linii leczenia – scenariusz nowy;
- „I/II/III linia nowy chemioterapia standardowa (populacja)” – oszacowanie liczebności populacji stosującej chemioterapię standardową w ramach I/II/III linii leczenia – scenariusz nowy;
- „I/II/III linia stary chemioterapia standardowa (populacja)” – oszacowanie liczebności populacji stosującej chemioterapię standardową w ramach I/II/III linii leczenia – scenariusz istniejący;
- „Aktualne roczne koszty” – oszacowanie aktualnych rocznych wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- „Analiza racjonalizacyjna” – zestawienie kalkulacji wykonanych w ramach analizy racjonalizacyjnej.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania kryzotynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy/katalog chemioterapii) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych (kryzotynib, pemetreksed, cisplatyne, docetaxel, winorelbina, gemcytabina) nie dochodzi do współpłacenia pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach premedykacji oraz kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii), dlatego odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Założono, że preparat Xalkori® zostanie wpisany na listę refundacyjną w 2018 roku (założenie to nie ma istotnego wpływu na koszty leczenia w 1. i 2. roku analizy – rozpoczęcie refundacji kilka miesięcy wcześniej lub później ma niewielki wpływ na wyniki uzyskiwane w kolejnych latach refundacji, z uwagi na niewielką dynamikę całego rynku). Przyjęcie dwuletniego horyzontu obserwacji uzasadnione jest czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej i jest zgodne z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny.

2.5 Rynek leków

Przyjęty w niniejszej analizie udział poszczególnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu standardowym gruczolowego podtypu NDRP został oszacowany przez klinicystów obecnych na Spotkaniu Rady Ekspertów. Ponieważ w chwili obecnej nie przeprowadza się diagnostyki w kierunku rearanżacji genu ROS1, populacja docelowa w scenariuszu istniejącym leczona będzie według tego samego schematu leczenia, co chorzy z gruczolowym podtypem NDRP.

Wprowadzenie refundacji kryzotynibu w leczeniu ROS1 dodatniego zaawansowanego NDRP (scenariusznowy) spowoduje tylko częściowe przejęcie przez ten lek dotychczasowego rynku leków stosowanych w standardowym schemacie leczenia, co wynika z faktu, że program lekowy jest ograniczony kryteriami włączenia a także faktem, że w opinii ekspertów klinicznych, spośród chorych z potwierdzoną mutacją, ■■■ osób otrzymuje terapię celowaną (patrz rozdział 2.1.4). Wyjątek stanowi wariant maksymalny, w ramach którego rozważono całkowite przejęcie rynku przez kryzotynib. W opinii ekspertów, taka sytuacja jest mało prawdopodobna, ale rozpatrzono taki wariant w celu wskazania maksymalnego możliwego do osiągnięcia obciążenia budżetu płatnika publicznego. W przypadku II linii leczenia przyjęto założenie, że schematem preferowanym będzie schemat z wykorzystaniem pemetreksedu (wynika to założeń opisanych w APD i analizie ekonomicznej). Obliczenia dotyczące rynku leków przedstawiono w arkuszu „Rynek leków” w modelu Excel. Mechanizm obliczeń zakładał, że

pacjenci, którzy otrzymują dane leczenie w I linii, nie mogą otrzymać tego leczenia w kolejnych liniach (jest to jedyne słuszne klinicznie założenie). W tabeli poniżej zestawiono wartości udziału w rynku – Tab. 6.

Tab. 6 . Udział poszczególnych terapii w rynku.

Terapia	Scenariusz z istniejący		Scenariusz nowy, wariant najbardziej prawdopodobny i minimalny		Scenariusz nowy, wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
I linia leczenia						
kryzotynib	■	■	■	■	■	■
pemetreksed + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
wino relbina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
paklitaksel + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
II linia						
kryzotynib	■	■	■	■	■	■
pemetreksed	■	■	■	■	■	■
docetaksel	■	■	■	■	■	■
III linia						
kryzotynib	■	■	■	■	■	■
wino relbina/gemcytabina/BSC	■	■	■	■	■	■

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

2.6 Długość prowadzenia leczenia

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

Przerwanie leczenia z wyżej wymienionych powodów w kolejnych miesiącach terapii zaadresowano w analizie wpływu na budżet poprzez wprowadzenie odsetków zgodnych z przebiegiem choroby przedstawionych w analizie ekonomicznej [AE Xalkori 2017]. Dokładny sposób uzyskania danych zamieszczonych w Tab. 7 przedstawiono również w kalkulatorze BIA („Przerwanie leczenia”). W analizie ekonomicznej, w celu oszacowania odsetka pacjentów stosujących leczenie kryzotynibem w danym miesiącu analizy, wykorzystano dwa zestawy prawdopodobieństw przejść, tj. prawdopodobieństwa przejść wyznaczone na podstawie wyników uzyskanych w populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1 (analiza podstawowa, badanie

PROFILE 1001) oraz prawdopodobieństwa przejść wyznaczone na podstawie wyników uzyskanych w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK (analiza wrażliwości, badanie PROFILE 1014 w przypadku I linii leczenia oraz PROFILE 1007 w przypadku II i III linii leczenia) [AE Xalkori 2017]. Również w ramach analizy wpływu na budżet, w zakresie kryzotyribu, testowano ekspozycję chorych na leczenie, oszacowaną z wykorzystaniem prawdopodobieństw przejść wyznaczonych dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK (analiza wrażliwości).

Tab. 7. Ekspozycja chorych na leczenie.

Miesiąc	I linia						II linia				III linia		
	kryzotyri b (analiza podstawowa)	kryzotyri b (analiza wszech-wośal)	pe me ntre ksed + dsplatyra	pa KItakse l + dsplatyra	gemoy- tabi ra + dsplatyra	wi no re lbi ra + dsplatyra*	kryzotyri b (analiza podstawowa)	kryzotyri b (analiza wszech-wośal)	pe me ntre k sed	do o- takse l	kryzotyri b (analiza podstawowa)	kryzotyri b (analiza wszech-wośal)	wi no re lbi ra /gemoy- tabi ra/ES C
1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
2	96,7%	93,9%	88,6%	82,9%	84,4%	82,9%	96,7%	90,8%	86,1%	75,9%	96,7%	90,8%	60,9%
3	93,4%	88,1%	78,5%	68,7%	71,2%	68,7%	93,4%	81,9%	74,1%	57,6%	93,4%	81,9%	37,1%
4	90,3%	82,7%	69,5%	57,0%	60,1%	57,0%	90,3%	74,2%	63,8%	43,7%	90,3%	74,2%	22,6%
5	87,3%	77,6%	61,6%	47,2%	50,8%	47,2%	87,3%	67,1%	54,9%	33,2%	87,3%	67,1%	13,8%
6	84,4%	72,8%	54,5%	39,1%	42,8%	39,1%	84,4%	60,8%	47,3%	25,2%	84,4%	60,8%	8,4%
7	81,6%	68,4%	48,3%	32,5%	36,2%	32,5%	81,6%	55,0%	40,7%	19,1%	81,6%	55,0%	5,1%
8	78,8%	64,2%	42,8%	26,9%	30,5%	26,9%	78,8%	49,8%	35,0%	14,5%	78,8%	49,8%	3,1%
9	76,2%	60,2%	37,9%	22,3%	25,8%	22,3%	76,2%	45,1%	30,1%	11,0%	76,2%	45,1%	1,9%
10	73,7%	56,5%	33,6%	18,5%	21,7%	18,5%	73,7%	40,8%	25,9%	8,3%	73,7%	40,8%	1,2%
11	71,2%	53,1%	29,7%	15,3%	18,4%	15,3%	71,2%	36,9%	22,3%	6,3%	71,2%	36,9%	0,7%
12	68,8%	49,8%	26,3%	12,7%	15,5%	12,7%	68,8%	33,4%	19,2%	4,8%	68,8%	33,4%	0,4%
13	66,5%	46,7%	23,3%	10,5%	13,1%	10,5%	66,5%	30,3%	16,5%	3,6%	66,5%	30,3%	0,3%
14	64,3%	43,9%	20,7%	8,7%	11,0%	8,7%	64,3%	27,4%	14,2%	2,8%	64,3%	27,4%	0,2%
15	62,2%	41,2%	18,3%	7,2%	9,3%	7,2%	62,2%	24,8%	12,3%	2,1%	62,2%	24,8%	0,1%
16	60,1%	38,7%	16,2%	6,0%	7,9%	6,0%	60,1%	22,4%	10,6%	1,6%	60,1%	22,4%	0,1%

Miesiąc	I ttrria						II ttrria				III ttrria		
	kryzotyri b (a realizacja podstawa)	kryzotyri b (a realizacja wrażliwość)	pe me ntre ksed + displayna	pa kta kse l + displayna	semoy tabina + displayna	wi no relbi na + displayna*	kryzotyri b (a realizacja podstawa)	kryzotyri b (a realizacja wrażliwość)	pe met rek sed	do oetalsed	kryzotyri b (a realizacja podstawa)	kryzotyri b (a realizacja wrażliwość)	wi no relbi na /semoy tabina/ES C
17	55,1%	36,3%	14,4%	5,0%	6,6%	5,0%	55,1%	20,3%	9,1%	1,2%	55,1%	20,3%	0,0%
18	56,1%	34,1%	12,7%	4,1%	5,6%	4,1%	56,1%	13,4%	7,5%	0,9%	56,1%	13,4%	0,0%
19	54,3%	32,0%	11,3%	3,4%	4,7%	3,4%	54,3%	16,6%	6,7%	0,7%	54,3%	16,6%	0,0%
20	52,5%	30,0%	10,0%	2,8%	4,0%	2,8%	52,5%	15,1%	5,8%	0,5%	52,5%	15,1%	0,0%
21	50,7%	28,2%	8,8%	2,3%	3,4%	2,3%	50,7%	13,6%	5,0%	0,4%	50,7%	13,6%	0,0%
22	49,0%	26,4%	7,8%	1,9%	2,8%	1,9%	49,0%	12,3%	4,3%	0,3%	49,0%	12,3%	0,0%
23	47,4%	24,8%	6,9%	1,6%	2,4%	1,6%	47,4%	11,2%	3,7%	0,2%	47,4%	11,2%	0,0%
24	45,8%	23,3%	6,1%	1,3%	2,0%	1,3%	45,8%	10,1%	3,2%	0,2%	45,8%	10,1%	0,0%

ES C – lezenie wspomagające (ang. best supportive care).

*ze względu na brak uwzględnienia schematu wi no relbi na + displayna w realizowanym modelu e lo rniac ym, na potrzeby analizy wpływu na budżet dla schematu wi no relbi na + displayna przyjęto taki sam odsetek pacjentów przerywających lezenie w kolejnych miesiącach realizacji, jak dla schematu pa kta kse l + displayna.

2.7 Analizowane koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej (patrz rozdział 2.1.4), udziałów rynkowych terapii wykorzystywanych w leczeniu NDRP (patrz rozdział 2.5), długości prowadzenia terapii (patrz rozdział 2.6) oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków (wnioskowany lek oraz technologie opcjonalne);
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta;
- leczeniem działań niepożądanych.

2.7.1 Koszt wnioskowanego leku

2.7.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

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

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

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

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

Kryzotynib jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib, w programie lekowym B.6: *Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (ICD-10 C 34)* (II lub III linia leczenia w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK).

W związku z powyższym, kryzotynib wnioskowany w populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1 powinien zostać zakwalifikowany do obecnie istniejącej grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib.

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

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;

2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

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

2.7.1.2 Opis schematu podziału ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.7.1.3 Koszt kryzotynibu

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

- 250 mg x 60 kapsułek twardych;
- 200 mg x 60 kapsułek twardych.

[Redacted]

Zgodnie z ChPL oraz zapisem wnioskowanego programu lekowego, 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].

[Redacted]

Oszacowanie cen i odpłatności kryzotyribu przedstawiono w Tab. 8 i Tab. 9.

Tab. 8 . Koszt kryzotyribu bez RSS.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wnioskowana cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]*	Udział [%]	Średni ważony udziałami koszt 30-dniowego leczenia [PLN]
Xalkori, kaps. twarde 250 mg	60 kaps.						
Xalkori, kaps. twarde 200 mg	60 kaps.						

* wysokość limitu zgodnie z Obleśzczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Mn. Zdr. 2017.71)

Tab. 9 . Koszt kryzotyribu z RSS.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto* [PLN]	Cena zbytu brutto* [PLN]	Cena hurtowa brutto* [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]*	Udział [%]	Średni ważony udziałami koszt 30-dniowego leczenia [PLN]
Xalkori, kaps. twarde 250 mg	60 kaps.						
Xalkori, kaps. twarde 200 mg	60 kaps.						

2.7.2 Koszt diagnostyki molekularnej

Potwierdzenie rearanżacji genu ROS1 w komórkach nowotworowych jest kluczowym kryterium kwalifikacji chorych na NDRP do terapii ukierunkowanej molekularnie z wykorzystaniem kryzotyribu we wnioskowanym wskazaniu. Oznaczenie rearanżacji genu ROS1 u chorych

z rozpoznaniem raka gruczołowego należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych genu EGFR. Obecność rearanżacji genu ROS1 (podobnie jak w przypadku rearanżacji genu ALK) w materiale tkankowym jest możliwa do wykrycia wyłącznie za pomocą techniki FISH, natomiast technika IHC może być stosowana jako metoda przesiewowa w kwalifikacji materiałów tkankowych do oznaczenia rearanżacji genu ROS1 techniką FISH [Krawczyk 2014].

Mając na uwadze powyższe informacje, w niniejszej analizie założono, że [REDAKTOR] chorych z dzikim typem genu EGFR z gruczołowym podtypem NDRP przeprowadzone zostanie badanie immunohistochemiczne, po czym każdy pozytywny wynik IHC będzie potwierdzany metodą FISH. Odsetek pozytywnych wyników IHC oszacowano [REDAKTOR] [obliczenia przedstawiono w arkuszu „Inputs Tests” (arkusz składający się na model ekonomiczny w wersji elektronicznej)]. Powyższą wartość przyjęto na podstawie danych z badań Cao 2016 oraz Shan 2015. W Tab. 10 przedstawiono rozkład wyników testu FISH w zależności od wyniku testu IHC. Pacjenci, którzy otrzymali wynik IHC wynoszący 0 i następnie zostali przebadani z wykorzystaniem testu FISH, nie mieli rearanżacji genu ROS1. Natomiast praktycznie wszyscy pacjenci, którzy otrzymali wynik IHC 3+, po wykonaniu testu FISH, mieli stwierdzoną rearanżację genu ROS1.

Tab. 10. Rozkład wyników testu FISH w zależności od wyniku testu IHC – populacja ogólna.

Wynik testu IHC	Wynik testu FISH		Suma
	Pozytywny	Negatywny	
0	0	100	100
1+	3	3	6
2	7	4	11
3+	6	2	8
Suma	16	109	125

IHC – metoda immunohistochemiczna (ang. *immunohistochemistry*); FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *Fluorescent In Situ Hybridization*).

[REDAKTOR] Koszt testów FISH wyceniono na podstawie informacji przedstawionych w Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 57/2017/DSOZ z dnia 26.07.2017. Zgodnie z załącznikiem nr 15, testy FISH stosowane w celu wykrycia rearanżacji genu ROS1 refundowane są w ramach podstawowych badań genetycznych, które zgodnie z załącznikiem nr 6 (1c) do wyżej wymienionego Zarządzenia wycenione są na 648,96 PLN – patrz Tab. 11. W Tab. 12 przedstawiono oszacowanie rocznych kosztów diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji genu ROS1.

Tab. 11. Koszt pojedynczego testu FISH.

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Koszt pojedynczego testu [PLN]*
5.53.01.000.5001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	648,96

* opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załącznikach, które wchodzi w życie w dniu 1 października 2017 roku.

Tab. 12. Koszt diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji genu ROS1.

Test	Koszt pojedynczego testu [PLN]	Populacja	Wielkość populacji		Koszt diagnostyki testem IHC i FISH [PLN]	
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
HC	■	diagno- styka EGFR	■	■	■	■
FISH	649	dodatni wyniki HC	■	■	■	■
Całkowity koszt diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji genu ROS1 [PLN]					■	■

HC – metoda immunohistochemiczna (ang. *immunohistochemistry*); FISH – fluorescencyjna hybridyzacja in situ (ang. *Fluorescent In Situ Hybridization*).

2.7.3 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie

Ze względu na fakt, że wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej, w niniejszym dokumencie nie powielano opisu sposobu ich szacowania, a jedynie przedstawiono zestawienie wartości. Dokładny sposób uzyskania danych przedstawionych w Tab. 13 omówiono w dokumencie analizy ekonomicznej [AE Xalkori 2017]. W przypadku analizy podstawowej, w II linii leczenia testowano schematy leczenia oparte na cisplatynie (tj. pemetrekseid + cisplatyna, winorelbina + cisplatyna, gemcytabina + cisplatyna, paklitaksel + cisplatyna). Jak wynika z zapisów programu lekowego B.6 *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*, stosowanie pemetrekseidu w I linii leczenia jest możliwe jedynie w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku pozostałych terapii (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel) możliwe jest zastosowanie schematów leczenia opartych na karboplatynie. Ze względu na brak wiarygodnych informacji dotyczących rzeczywistego zużycia karboplatyny i cisplatyny oraz wyższe koszty terapii karboplatyną, w ramach analizy podstawowej przyjęto schematy oparte na cisplatynie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przedstawiono wyniki uwzględniające schematy oparte na karboplatynie.

Tab. 13. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Terapia	Koszt [PLN]
Miesięczny koszt komparatorów	
pemetrekseid	■
docetaksel	■
cisplatyna	■
karboplatyna	■
wino relbina	■
gemcytabina	■
paklitaksel	■
wino relbina/gemcytabina/BSC	■

Terapia	Koszt [PLN]
Miesięczny koszt premedylacji	
kryzotynib	■
permetreksed (w monoterapii lub skojarzeniu)	■
docetaksel	■
gemcytabina	■
wino relbina	■
paklitaksel	■
wino relbina/gemcytabina/BSC	■
Miesięczny koszt monitorowania	
terapia oparta na kryzotynibie	■
terapia oparta na permetreksedzie	■
leki podawane w ramach chemioterapii (bezpieczeństwo)	■
leki podawane w ramach chemioterapii (skuteczność)	■
wino relbina/gemcytabina/BSC	■
Miesięczny koszt podania leczenia	
kryzotynib	■
permetreksed	■
docetaksel	■
gemcytabina	■
wino relbina	■
paklitaksel	■
wino relbina/gemcytabina/BSC	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	
I linia leczenia	
kryzotynib	■
permetreksed + cisplatyne	■
gemcytabina, winorelbina, paklitaksel	■
II linia leczenia	
kryzotynib	■
permetreksed	■
docetaksel	■
III linia leczenia	
kryzotynib	■
wino relbina/gemcytabina/BSC	■

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

* w kosztach monitorowania uwzględniono koszt całego leczenia wspomagającego.

** średni ważony koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla następujących schematów w leczenia: gemcytabina + cisplatyne, winorelbina + cisplatyne, paklitaksel + cisplatyne. Ze względu na brak uwzględnienia schematu winorelbina + cisplatyne w analizowanym modelu ekonomicznym, na potrzeby analizy wpływu na budżet dla schematu winorelbina + cisplatyne przyjęto koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na tym samym poziomie co dla schematu paklitaksel + cisplatyne.

2.8 Scenariusze analizy

2.8.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Scenariusz istniejący w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnkomórkowym rakiem płuca zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie dwulekowych schematów terapii opartych na platynie w połączeniu z pemetreksedem, paklitakselem, gemcytabiną albo winorelbina. Scenariusz istniejący w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnkomórkowym rakiem płuca zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie pemetreksedu lub docetakselu (II linia leczenia) oraz stosowanie winorelbiny/gemcytabiny/BSC (III linia leczenia).

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ROS1;
- odsetek pacjentów z rearanżacją genu ROS1 spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu;
- maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza istniejącego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 14. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1, 2.6).

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

Tab. 14. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ROS1	■	■	■	Skrajne (minimalny i maksymalny wariant) i średnie (wariant najbardziej prawdopodobny) wartości podane przez klinicystów w trakcie Spotkania Rady Ekspertów [BA/Xalkori 2016] – rozdział 2.1.1.
Odsetek pacjentów z rearanżacją genu ROS1 spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu	■	■	■	Skrajne (minimalny i maksymalny wariant) i średnie (wariant najbardziej prawdopodobny) wartości podane w publikacji Korpany 2014 – rozdział 2.1.1.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie	6	6	4	Zgodnie z zapisem programu lekowego B.6: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (PCD-10 C.34), stosowanie pemetreksedu w ramach I albo II linii leczenia trwa maksymalnie: <ul style="list-style-type: none"> 6 cykli w przypadku stwierdzenia odpowiedzi antłowej, odpowiedzi cząściowej lub odpowiedzi węższego stopnia, tj. odpowiedzi antłowej po wcześniejszej odpowiedzi cząściowej lub odpowiedzi cząściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia; 4 cykle w pozostałych przypadkach. Mając na uwadze zapis programu lekowego, przyjęto, że w wariantach minimalnym i najbardziej prawdopodobnym choroby będą optymalnie pemetreksed przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Prowadzenie terapii przez 4 cykle rozważano w ramach wariantu maksymalnego.

2.8.2 Scenariusz nowy

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Scenariusz nowy w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie dwulekowych schematów terapii opartych na platynie w połączeniu z pemetreksedem, paklitaksem, gemcytabiną albo winorelbina lub monoterapii kryzotynibem. Scenariusz nowy w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie pemetreksedu, docetakselu lub kryzotynibu (II linia leczenia) oraz stosowanie winorelbiny/gemcytabiny/BSC lub kryzotynibu (III linia leczenia).

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ROS1;
- odsetek pacjentów z rearanżacją genu ROS1 spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu;
- maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie;
- udział kryzotynibu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ROS1.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 15. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1.1, 2.6).

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

Tab. 15. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
0 dzetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rezonansu zwojki genu R051	■	■	■	Skrajne (minimalny i maksymalny wariant) i średnie (wariant najbardziej prawdopodobny) wartości podane przez klinicystów w trakcie Spotkania Rady Ekspertów [BAXalkoni 2016] – rozdział 2.1.1.
0 dzetek pacjentów z rezonansu zwojki genu R051 spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu	■	■	■	Skrajne (minimalny i maksymalny wariant) i średnie (wariant najbardziej prawdopodobny) wartości podane w publikacji Korpany 2014 – rozdział 2.1.1.
Maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na pemtreksedzie	6	6	4	Zgodnie z zaписem programu lekowego B.6: Leczenie niedrobnakomarkowego raka płuc (PCDL0 C 3e), stosowanie pemtreksedu w ramach I lub II linii leczenia trwa maksymalnie: <ul style="list-style-type: none"> 6 cykli w przypadku stwierdzenia odpowiedzi antłowitej, odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi antłowitej 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. Mają na uwadze zapis programu lekowego, przyjęto, że w wariantach minimalnym i najbardziej prawdopodobnym choroby będą otrzymywały pemtreksed przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Prowadzenie terapii przez 4 cykle rozważano w ramach wariantu maksymalnego.
Iludź kycotyrybu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDR z rezonansu zwojki genu R051	■	■	100%	W wariantach maksymalnym oraz wskazano maksymalne możliwe do osiągnięcia obciążenie budżetu planu publicznego. W pozostałych wariantach przyjęto za ekspertami klinicznymi, że dostępność do leczenia kycotyrybem w populacji R051-dodatkowej

2.9 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości wpływające na szacunki kosztów tj.:

- odsetek pacjentów stosujących leczenie kryzotyribem w danym miesiącu analizy;
- związek platyny, na którym oparto schematy z I linii leczenia (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel).

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Tab. 16. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienne testowane	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Łączące zmienne zmienne
A	Odsetek pacjentów stosujących leczenie kryzotyribem w danym miesiącu analizy	Odsetek pacjentów wyznaczony na podstawie zestawu prawdopodobieństw przejść dla populacji pacjentów z resurcją genu R051, tj. na podstawie wyników badania PROFILE 1001 (patrz rozdział 2.6)	Odsetek pacjentów wyznaczony na podstawie zestawu prawdopodobieństw przejść dla populacji pacjentów z resurcją genu ALK, tj. na podstawie wyników badania PROFILE 1014 (I linia) oraz PROFILE 1007 (II linia) (patrz rozdział 2.6)	W przypadku komparatorów, ze względu na brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z resurcją genu R051, odsetek pacjentów stosujących leczenie określony jest w danym miesiącu analizy wyliczony na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z resurcją genu ALK: badanie PROFILE 1014 (I linia) oraz badanie PROFILE 1007 (II linia). W przypadku kryzotyribu, dysponowano danymi dla pacjentów z resurcją genu R051 (badanie PROFILE 1001). Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z resurcją genu R051, jako resurcją genu ALK oraz w celu wykorzystania tych samych źródeł danych, w ramach analizy wrażliwości testowano wartość odsetka pacjentów stosujących leczenie kryzotyribem w danym miesiącu analizy, wyliczone na podstawie badań dla pacjentów z resurcją genu ALK (badanie tożsame jak dla komparatorów).
B	Związek platyny, na którym oparto schematy z I linii leczenia (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel)	Schematy oparte na cisplatynie, miesięczny koszt stosowania cisplatyny wynosi ██████	Schematy oparte na karboplatynie, miesięczny koszt stosowania karboplatyny wynosi ██████	W przypadku winorelbiny, gemcytabiny oraz paklitakselu, w polskich warunkach dopuszczalne jest stosowanie schematów opartych na cisplatynie, jeśli schematów opartych na karboplatynie. Ze względu na brak wiarygodnych informacji w zakresie rzeczywistego zużycia karboplatyny i cisplatyny oraz wyższe koszty terapii karboplatyną, w ramach analizy podstawowej przyjęto schematy oparte na cisplatynie, natomiast schematy oparte na karboplatynie testowano w ramach analizy wrażliwości.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

W chwili obecnej nie przeprowadza się rutynowej diagnostyki w kierunku rearanżacji genu ROS1 i w związku z tym pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku nie otrzymują innego leczenia niż pozostali pacjenci z NDRP. Nie są również dostępne opublikowane szacunki dotyczące rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie tych pacjentów. Szacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oparto zatem na wynikach modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej [AE Xalcori 2017] oraz szacowanej rocznej zapadalności na ROS1 dodatni NDRP (dane wykorzystane w niniejszej analizie – patrz rozdział 2.1.1).

Przyjęto założenie, że niedyskontowane roczne koszty leczenia w kolejnych latach, obliczone w ramieniu technologii opcjonalnej, odpowiadają rocznym kosztom leczenia pacjentów w kolejnych latach po rozpoznaniu ROS1+ NDRP. Należy przy tym podkreślić, że koszty te uwzględniają wszystkie linie leczenia oraz przeżycie pacjentów. Mając na uwadze to ostatnie, analizę ograniczono do pierwszych 4 lat leczenia (w 5. roku analizy odsetek żyjących pacjentów spada do wartości <1%, stąd wyniki w kolejnych latach mają znikome znaczenie dla niniejszych szacunków). W celu oszacowania aktualnych kosztów ponoszonych w I, II, III linii leczenia, wykorzystano dane z modelu pozwalające na oszacowanie proporcji pacjentów leczonych w poszczególnych liniach terapii w każdym miesiącu. Wykorzystując te dane oszacowano, że aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą około ██████████ (patrz Tab. 17).

Ze względu na brak refundacji, koszt refundacji kryzotynibu we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w I, II jak i III linii) wynosi 0 zł.

Tab. 17. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Schemat terapii	Struktura	Koszt w danym roku leczenia wzięty z modelu ekonomicznego [PLN]				Koszt roczny populacji* [PLN]
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	
I linia						
pemetreksed + cisplatyne	████	████	████	████	████	████
wino relbina + cisplatyne**	████	████	████	████	████	████
gemcytabina + cisplatyne	████	████	████	████	████	████
paklitaksel + cisplatyne	████	████	████	████	████	████
Suma						████

Schemat terapii	Struktura	Koszt w danym roku leczenia wzięty z modelu ekonomicznego [PLN]				Koszt roczny populacji* [PLN]
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

* populacja z ND RP i reanizacją genu RGS1 równa ██████████ (zapadalność roczna).

** ze względu na brak uwzględnienia schematu winorelbina + cisplatyna w analizowanym modelu ekonomicznym, na potrzeby analizy wpływu na budżet dla schematu winorelbina + cisplatyna przyjęto koszty leczenia na tym samym poziomie co dla schematu paklitaksel + cisplatyna.

3.2 Wszystkie linie leczenia

3.2.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

Dla wariantu najbardziej prawdopodobnego, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotyribu w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████

██████████ Koszty wnioskowanej technologii wyniosą ██████████

██████████ Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotyribu w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████

Tab. 18. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Soonest uszyszniejący					
Koszt leków	kryzotyrib	██████	██████	██████	██████
	pemetrexed + cisplatyna	██████	██████	██████	██████
	winorelbina + cisplatyna	██████	██████	██████	██████
	gemcytabina + cisplatyna	██████	██████	██████	██████
	paklitaksel + cisplatyna	██████	██████	██████	██████
	pemetrexed	██████	██████	██████	██████
	docetaksel	██████	██████	██████	██████
	winorelbina / gemcytabina / BSC	██████	██████	██████	██████
Monitorowanie	kryzotyrib	██████	██████	██████	██████
	pemetrexed + cisplatyna	██████	██████	██████	██████
	winorelbina + cisplatyna	██████	██████	██████	██████

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	gemoytibirna + asplatyra	■	■	■	■
	pa klita ksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorelbina /gemoytibirna /BSC	■	■	■	■
Leczenie leżenie	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemoytibirna + asplatyra	■	■	■	■
	pa klita ksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorelbina /gemoytibirna /BSC	■	■	■	■
Frekwencja	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemoytibirna + asplatyra	■	■	■	■
	pa klita ksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorelbina /gemoytibirna /BSC	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemoytibirna + asplatyra	■	■	■	■
	pa klita ksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorelbina /gemoytibirna /BSC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIANA		■	■	■	■
Socjalizacja					
Koszt leków	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemoytibirna + asplatyra	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	paklitaksel + amsplaryna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + amsplaryna	■	■	■	■
	wirorelbina + amsplaryna	■	■	■	■
	gemcytabina + amsplaryna	■	■	■	■
	paklitaksel + amsplaryna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Podanie lecz- zenia	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + amsplaryna	■	■	■	■
	wirorelbina + amsplaryna	■	■	■	■
	gemcytabina + amsplaryna	■	■	■	■
	paklitaksel + amsplaryna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Frekwencja	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + amsplaryna	■	■	■	■
	wirorelbina + amsplaryna	■	■	■	■
	gemcytabina + amsplaryna	■	■	■	■
	paklitaksel + amsplaryna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + amsplaryna	■	■	■	■
	wirorelbina + amsplaryna	■	■	■	■
	gemcytabina + amsplaryna	■	■	■	■
	paklitaksel + amsplaryna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIANA		■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszt leków	kryzotyn b	■	■	■	■
	pemetrexed + asplaryn	■	■	■	■
	wirorelbina + asplaryn	■	■	■	■
	gemcytabina + asplaryn	■	■	■	■
	pałkitaksel + asplaryn	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotyn b	■	■	■	■
	pemetrexed + asplaryn	■	■	■	■
	wirorelbina + asplaryn	■	■	■	■
	gemcytabina + asplaryn	■	■	■	■
	pałkitaksel + asplaryn	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Podanie leżenie	kryzotyn b	■	■	■	■
	pemetrexed + asplaryn	■	■	■	■
	wirorelbina + asplaryn	■	■	■	■
	gemcytabina + asplaryn	■	■	■	■
	pałkitaksel + asplaryn	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Frekwencja	kryzotyn b	■	■	■	■
	pemetrexed + asplaryn	■	■	■	■
	wirorelbina + asplaryn	■	■	■	■
	gemcytabina + asplaryn	■	■	■	■
	pałkitaksel + asplaryn	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
	kryzotyn b	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Zdarzenia niepożądane	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelixa + asplatyra	■	■	■	■
	gemcytabina + asplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorelixa /gemcytabina /BSC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIAMA		■	■	■	■

BSC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care).

3.2.2 Wariant minimalny

Dla wariantu minimalnego, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotyribu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■■■■■■

■■■■■ Koszty wnioskowanej technologii wyniosą ■■■■■■

■■■■■ Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotyribu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■■■■■■

Tab. 19. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Soeciafusztirlejaj					
Koszt leków	kryzotyrib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelixa + asplatyra	■	■	■	■
	gemcytabina + asplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorelixa /gemcytabina /BSC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotyrib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirrelibina / gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Fodanie leżenie	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirrelibina / gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Fremedykacja	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirrelibina / gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirrelibina / gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIAA		■	■	■	■
Soferitusz nowy					
Koszt leków	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	gemaytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorabin / gemaytabin / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabin + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorabin / gemaytabin / EBC	■	■	■	■
Podanie leżenia	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabin + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorabin / gemaytabin / EBC	■	■	■	■
Fremedykacja	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabin + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirorabin / gemaytabin / EBC	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetreksed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabin + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	wirrelibina /gemaytarina / EBC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIANA		■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszt leków	kryzotryb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytarina + asplatyra	■	■	■	■
	peklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytarina / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotryb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytarina + asplatyra	■	■	■	■
	peklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytarina / EBC	■	■	■	■
Podanie leżenie	kryzotryb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytarina + asplatyra	■	■	■	■
	peklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytarina / EBC	■	■	■	■
Fremedykacja	kryzotryb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytarina + asplatyra	■	■	■	■
	peklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksel	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytarina / EBC	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Zdarzenia niepożądane	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + cisplatyra	■	■	■	■
	gemcytabina + cisplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + cisplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIAA		■	■	■	■

EBC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care).

3.2.3 Wariant maksymalny

Dla wariantu maksymalnego, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotynibu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■■■■■■

■■■■■■ Koszty wnioskowanej technologii wyniosą ■■■■■■

■■■■■■ Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotynibu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■■■■■■

Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Soonestuziściejający					
Koszt leków	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + cisplatyra	■	■	■	■
	gemcytabina + cisplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + cisplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotynib	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorelbina + cisplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + cisplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■
Podanie leżenia	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorelbina + cisplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + cisplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■	
Fremedykacja	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorelbina + cisplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + cisplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■	
Zdarzenia niepożądane	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorelbina + cisplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + cisplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
wirorelbina /gemcytabina /EBC	■	■	■	■	
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIAA		■	■	■	■
Socjalizacja					
Koszt leków	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemaytamina /BSC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemaytamina /BSC	■	■	■	■
Podanie leżenia	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemaytamina /BSC	■	■	■	■
Fremedykacja	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorelbina /gemaytamina /BSC	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorelbina + asplatyra	■	■	■	■
	gemaytamina + asplatyra	■	■	■	■
	paklitaksel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	doceksal				
	wirorelbina /gemaytamina /BIC				
Koszt diagnostycznych testów genetycznych					
SIAAA					
Koszty inkrementalne					
Koszt leków	kryzotynib				
	pemetrexed + asplatyra				
	wirorelbina + asplatyra				
	gemaytamina + asplatyra				
	pacliaksel + asplatyra				
	pemetrexed				
	doceksal				
	wirorelbina /gemaytamina /BIC				
Monitorowanie	kryzotynib				
	pemetrexed + asplatyra				
	wirorelbina + asplatyra				
	gemaytamina + asplatyra				
	pacliaksel + asplatyra				
	pemetrexed				
	doceksal				
	wirorelbina /gemaytamina /BIC				
Podanie leżenie	kryzotynib				
	pemetrexed + asplatyra				
	wirorelbina + asplatyra				
	gemaytamina + asplatyra				
	pacliaksel + asplatyra				
	pemetrexed				
	doceksal				
	wirorelbina /gemaytamina /BIC				
Farmakologia	kryzotynib				
	pemetrexed + asplatyra				
	wirorelbina + asplatyra				
	gemaytamina + asplatyra				
	pacliaksel + asplatyra				
	pemetrexed				
	doceksal				

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	wirolibiń /gemcytabiń /BEC				
Zdarzenia niepożądane	kryzotynib				
	pemetreksed + asplatyra				
	wirolibiń + asplatyra				
	gemcytabiń + asplatyra				
	pałitaksel + asplatyra				
	pemetreksed				
	doceksal				
	wirolibiń /gemcytabiń /BEC				
Koszt diagnostycznych testów genetycznych					
SIAMA					

BEC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care).

3.2.4 Analiza wrażliwości

3.2.4.1 Scenariusz A

Dla scenariusza A (w którym testowano odsetek pacjentów stosujących leczenie kryzotynibem [w danym miesiącu analizy] wyznaczony na podstawie zestawu prawdopodobieństw przejść dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK), całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotynibu w analizowanym wskazaniu wyniosą

_____ Koszty wnioskowanej technologii wyniosą _____

_____ Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotynibu w analizowanym wskazaniu wyniosą _____

Tab. 21. Zestawienie wyników analizy wrażliwości – scenariusz A.

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Soennituzumab					
Koszt leków	kryzotynib				
	pemetreksed + asplatyra				
	wirolibiń + asplatyra				
	gemcytabiń + asplatyra				
	pałitaksel + asplatyra				

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorabirin / gemcytabin / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabirin + asplatyra	■	■	■	■
	gemcytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
wirorabirin / gemcytabin / EBC	■	■	■	■	
Podanie le- czenia	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabirin + asplatyra	■	■	■	■
	gemcytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
wirorabirin / gemcytabin / EBC	■	■	■	■	
Fremedykacja	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabirin + asplatyra	■	■	■	■
	gemcytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
wirorabirin / gemcytabin / EBC	■	■	■	■	
Zdarzenia niepożądane	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatyra	■	■	■	■
	wirorabirin + asplatyra	■	■	■	■
	gemcytabin + asplatyra	■	■	■	■
	paclitaxel + asplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
wirorabirin / gemcytabin / EBC	■	■	■	■	
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
SIAMA		■	■	■	■
Soe rafi usz nowy					
Koszt leków	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorlebi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	gemayta bi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	pa kłita kse l + cisplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doce ta kse l	■	■	■	■
	wirorlebi ra /gemayta bi ra / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorlebi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	gemayta bi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	pa kłita kse l + cisplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doce ta kse l	■	■	■	■
	wirorlebi ra /gemayta bi ra / EBC	■	■	■	■
Fodanie lea- zenia	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorlebi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	gemayta bi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	pa kłita kse l + cisplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doce ta kse l	■	■	■	■
	wirorlebi ra /gemayta bi ra / EBC	■	■	■	■
Fremedykacja	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorlebi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	gemayta bi ra + cisplatyra	■	■	■	■
	pa kłita kse l + cisplatyra	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doce ta kse l	■	■	■	■
	wirorlebi ra /gemayta bi ra / EBC	■	■	■	■
Zdarzenia nie połączane	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	wirolibin + asplatin	■	■	■	■
	gemtabin + asplatin	■	■	■	■
	pelikalsel + asplatin	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirolibin / gemtabin / EBC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SI AA		■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszt leków	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatin	■	■	■	■
	wirolibin + asplatin	■	■	■	■
	gemtabin + asplatin	■	■	■	■
	pelikalsel + asplatin	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirolibin / gemtabin / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatin	■	■	■	■
	wirolibin + asplatin	■	■	■	■
	gemtabin + asplatin	■	■	■	■
	pelikalsel + asplatin	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirolibin / gemtabin / EBC	■	■	■	■
Podanie leżenie	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatin	■	■	■	■
	wirolibin + asplatin	■	■	■	■
	gemtabin + asplatin	■	■	■	■
	pelikalsel + asplatin	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaksel	■	■	■	■
	wirolibin / gemtabin / EBC	■	■	■	■
Frekwencja	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + asplatin	■	■	■	■
	wirolibin + asplatin	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	gemaytabin + asplatyna				
	paclitaxel + asplatyna				
	pemetrexed				
	doceksal				
	wirrolbina /gemaytabin / BSC				
Zdarzenia niepożądane	kryzotyrib				
	pemetrexed + asplatyna				
	wirrolbina + asplatyna				
	gemaytabin + asplatyna				
	paclitaxel + asplatyna				
	pemetrexed				
	doceksal				
	wirrolbina /gemaytabin / BSC				
Koszt diagnostycznych testów genetycznych					
SIANA					

BSC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care).

3.2.4.2 Scenariusz B

Dla scenariusza B (w którym testowano zastosowanie schematów opartych na karboplatynie), całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotyribu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Koszty wnioskowanej technologii wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania kryzotyribu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 22. Zestawienie wyników analizy wrażliwości – scenariusz B.

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Socjalne usługi opiekuńcze					
Koszt leków	kryzotyrib				
	pemetrexed + asplatyna				
	wirrolbina + karboplatyna				

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Podanie lecz- zenia	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Farmakologia	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	kryzotynb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	paclitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docetaxel	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	wirrelibina /gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIANA		■	■	■	■
Socjalizacja nowcy					
Koszt leków	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetreksed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemaytamina + karboplatyna	■	■	■	■
	pałkitałsel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetreksed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemaytamina + karboplatyna	■	■	■	■
	pałkitałsel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Podanie leezenia	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetreksed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemaytamina + karboplatyna	■	■	■	■
	pałkitałsel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytamina / EBC	■	■	■	■
Farmakologia	kryzotyri b	■	■	■	■
	pemetreksed + cisplatyra	■	■	■	■
	wirrelibina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemaytamina + karboplatyna	■	■	■	■
	pałkitałsel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetreksed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirrelibina /gemaytamina / EBC	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Zdarzenia niepożądane	kryzotyryb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	pacliitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIAA		■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszt leków	kryzotyryb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	pacliitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Monitorowanie	kryzotyryb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	pacliitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Podanie leżenie	kryzotyryb	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorubina + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	pacliitaxel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	doceksal	■	■	■	■
	wirorubina /gemcytabina / EBC	■	■	■	■
Frekwencja	kryzotyryb	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorubirna + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	paklitaksel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docektaksel	■	■	■	■
	wirorubirna / gemcytabina / BEC	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	kryzotynib	■	■	■	■
	pemetrexed + cisplatyna	■	■	■	■
	wirorubirna + karboplatyna	■	■	■	■
	gemcytabina + karboplatyna	■	■	■	■
	paklitaksel + karboplatyna	■	■	■	■
	pemetrexed	■	■	■	■
	docektaksel	■	■	■	■
wirorubirna / gemcytabina / BEC	■	■	■	■	
Koszt diagnostycznych testów genetycznych		■	■	■	■
SIANA		■	■	■	■

BEC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care).

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją preparatu Xalkori® (kryzotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1. Wniosek jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem i dotyczy I, II oraz III linii leczenia.

Analizę kosztów terapii lekiem Xalkori® (kryzotynib) przeprowadzono na tle kosztów terapii: pemetrekselem, winorelbina, gemcytabiną, paklitaksellem stosowanym i w skojarzeniu z platyną – w przypadku I linii leczenia; pemetrekselem i docetakselem – w przypadku II linii leczenia; gemcytabiną, winorelbina oraz leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) – w przypadku III linii leczenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o dane pozyskane od klinicystów obecnych na Spotkaniu Rady Ekspertów (dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet dla kryzotynibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK [BIA Xalkori 2016]). Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty związane z finansowaniem dwulekowych schematów terapii opartych na platynie w przypadku I linii leczenia, pemetreksedu lub docetakselu w przypadku II linii leczenia i gemcytabiny/winorelbiny/BSC w przypadku III linii leczenia, oraz scenariusz nowy (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji kryzotynibu w leczeniu ROS1-dodatniego zaawansowanego NDRP. Definicje poszczególnych wariantów scenariusza istniejącego różnią się odsetkiem pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ROS1, odsetkiem pacjentów z rearanżacją genu ROS1 spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu oraz maksymalną liczbą cykli stosowania terapii opartej na pemetreksecie. Definicje poszczególnych wariantów scenariusza obecnego częściowo dzielą te same parametry, jak w przypadku scenariusza istniejącego, stąd każdemu scenariuszowi nowemu (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny) odpowiada scenariusz istniejący (wariant: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny). Stopień przejęcia rynku przez kryzotynib szacowano na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów podczas Spotkania Rady Ekspertów.

W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (wnioskowany lek oraz technologie opcjonalne), podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta oraz leczeniem działań niepożądanych. Dane kosztowe oparto na wyocenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ). W wyocenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL), informacje o strukturze świadczeń (statystyki JGP) oraz wartości kontraktów NFZ w 2017 roku. W analizie przedstawiono wariant, w którym kryzotynib jest refundowany w ramach grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Punktem wyjściowym szacowania populacji docelowej było wyznaczenie liczebności chorych diagnozowanych w kierunku mutacji genu EGFR. Nawiązując do analizy weryfikacyjnej dla kryzotylibu z 2013 roku [AWA Xalkori 2013], można przypuszczać, że doświadczenie oraz skala (liczba laboratoriów), w jakiej wykonywane jest takie oznaczenie, mogą wciąż być niepełne, w związku z czym można się spodziewać wzrostu liczby diagnostyk molekularnych w kolejnych latach. Ekspert w dziedzinie diagnostyki zwraca jednak uwagę na fakt, że w oparciu o dane z poprzednich lat można założyć, że rynek diagnostyki molekularnej w kierunku mutacji genu EGFR ulega obecnie wysyceniu i dane prognozowane w niniejszej analizie stanowią maksimum, które z pewnością nie zostanie przekroczone w kolejnych latach.
- W wariancie maksymalnym założono, że pozytywna decyzja refundacyjna dla kryzotylibu doprowadzi do całkowitego (100%) przejęcia przez ten lek rynku leków stosowanych w standardowym schemacie leczenia NDRP z rearanżacją genu ROS1. Jest to założenie wysoce nieprawdopodobne, na co zwracają uwagę eksperci kliniczni [redacted]

Rozważenie takiego wariantu wynika z chęci wskazania skrajnego obciążenia budżetu płatnika publicznego, powyżej którego nie należy już poszukiwać rozwiązań dla tej analizy.

- Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, w których oceniano zastosowanie kryzotylibu/analizowanych komparatorów w populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1. W przypadku komparatorów, ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1, jak i rearanżacją genu ALK, odsetek pacjentów stosujących leczenie określoną terapią (w danym miesiącu analizy) wyznaczono na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK: badanie PROFILE 1014 (I linia) oraz badanie PROFILE 1007 (II linia). W przypadku kryzotylibu, dysponowano danymi dla pacjentów z rearanżacją genu ROS1 (jednoramienne badanie PROFILE 1001). W celu wykorzystania tych samych źródeł danych, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości odsetka pacjentów stosujących leczenie kryzotylibem w danym miesiącu analizy, wyznaczone na podstawie badań dla pacjentów z rearanżacją genu ALK (badania tożsame jak dla komparatorów).

[redacted] Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających koszty stanów zdrowia w niedrobnokomórkowym raku płuca, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego (ankiety eksperckiej, wykorzystanej w analizie ekonomicznej dla kryzotylibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK). Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1, jak i pacjentów z rearanżacją genu ALK oraz na podstawie informacji przedstawionych w wytycznych klinicznych, przyjęto, że pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ROS1 mają takie samo zużycie zasobów, jak i takie same składowe kosztów leczenia, jak pacjenci z rearanżacją genu ALK. [redacted]

Wyniki

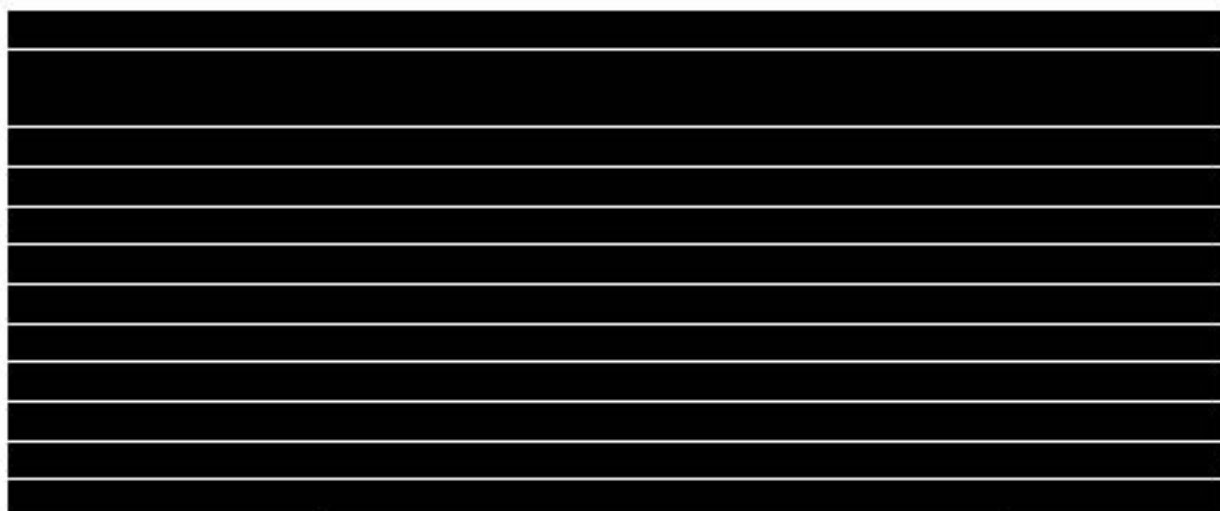
[redacted]



5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne, a także na organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski



████████████████████ Szacuje się, że rocznie w Polsce może być około ██████ nowych pacjentów z NDRP i rearanżacją ROS1. Oznacza to, że zachorowalność na ROS1+ NDRP jest znacznie mniejsza 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]. Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej zasadności finansowania kryzotynibu w ramach programu lekowego należy również wziąć pod uwagę, że lek ten spełnia niezaspokojone potrzeby medyczne, co oznacza, że będzie on stosowany u chorych, dla których nie są dostępne żadne inne terapie i dlatego też istotny jest jak najszybszy dostęp pacjentów do leczenia kryzotynibem.

7 Analiza racjonalizacyjna

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
 - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
 - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
 - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
 2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
 - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji redukcja limitu detalicznego);
 - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
 - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
 3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
 4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
-

5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów,
- podmiotów odpowiedzialnych,
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

- 1) jej wydanie spowodowałoby:
 - a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,
 - b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Konkludując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:

1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;

2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;

3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;

4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wnioski, do któregożona uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. Wnioskodawca możeżyc do ministra właściwego do spraw zdrowia wnioski o:

1) objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;

2) podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;

3) obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;

4) ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;

5) skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych. [Ustawa refundacyjna 2011]

7.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów jakie będą ponoszone na refundacją preparatu Xalkori® (kryzotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1.

7.2 Metodyka

W niniejszej analizie przedstawiono maksymalny, nieuwzględniający RSS wariant szacunków dotyczących wpływu na budżet płatnika publicznego, związany z pozytywną decyzją refundacyjną dla preparatu Xalkori® (kryzotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1, w perspektywie 2 kolejnych lat.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



Tab. 23. Kwota refundacji w miesiącach styczeń - kwiecień 2017 roku.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 24. Prognoza limitu refundacji oparta na nowych preparatach [REDACTED] w kolejnych 2 latach.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania w 1. i 2. Roku [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.3 Wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Spis tabel

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
Tab. 2. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	12
Tab. 3. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	13
Tab. 4. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	14
Tab. 5. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	14
Tab. 6. Udział poszczególnych terapii w rynku.....	18
Tab. 7. Ekspozycja chorych na leczenie.	20
Tab. 8. Koszt kryzotyribu bez RSS.	24
Tab. 9. Koszt kryzotyribu z RSS.	24
Tab. 10. Rozkład wyników testu FISH w zależności od wyniku testu IHC – populacja ogólna.	25
Tab. 11. Koszt pojedynczego testu FISH.	25
Tab. 12. Koszt diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji genu ROS1.	26
Tab. 13. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.	26
Tab. 14. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.	28
Tab. 15. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	30
Tab. 16. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	31
Tab. 17. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.	32
Tab. 18. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.	33
Tab. 19. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	37
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	41
Tab. 21. Zestawienie wyników analizy wrażliwości – scenariusz A.....	45
Tab. 22. Zestawienie wyników analizy wrażliwości – scenariusz B.	49
Tab. 23. Kwota refundacji w miesiącach styczeń - kwiecień 2017 roku.	64
Tab. 24. Prognoza limitu refundacji oparta na nowych preparatach [REDACTED] w kolejnych 2 latach.	64
[REDACTED].....	65

Bibliografia

- AE Xalkori 2013, ankieta ekspercka** Xalko ri® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK – analiza ekonomiczna, Warszawa 2013.
- AE Xalkori 2017** Kryzotynib (Xalko ri®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1 – analiza ekonomiczna. Warszawa 2017.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
- APD Xalkori 2017** Kryzotynib (Xalko ri®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1 – analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2017.
- AWA Xalkori 2013** http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/AWA/151_AWA_OT_4351_13_XALKORI_kryzotynib_rak_pluca_2013-08-29.pdf
- AWA Xalkori 2017** Analiza weryfikacyjna, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4987-063-2017-zlc>, dostęp online: 2017.05.25.
- B.6 program lekowy** Program lekowy – Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ISC-10 C34), <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/04/b.6.-nowy-od-11.2016.docx>, dostęp online: 2017.06.05.
- BIA Xalkori 2016** Kryzotynib (Xalko ri®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK – analiza wpływu na budżet, Warszawa 2016.
- ChPL Xalkori** Xalko ri® Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136171/anx_136171_pl.pdf, dostęp online: 2017.05.24.
- DGL** Komunikat DGL. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_6972.html, dostęp: 28.07.2017.
- Dziadziuszko 2015** Dziadziuszko R, Zysk R. Rak płuca – korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce. *Onkol Prakt Klin Edu* 2015 ;1 (1): 54-64.
- Gainor 2013** Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist*. 2013;18(7):865-75. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095. Epub 2013 Jun 28. Review.
- Korpanty 2014** Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leigh NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol*. 2014 Aug 11;4:204.
- Krawczyk 2014** Krawczyk P, Chołostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Jassem J, Krzakowski M, Langfort R, Ruacz E, Wąsąg B, Wojaś-Krawczyk K. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 437-444.
- Mullard 2012** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* 11, 426-428 (June 2012).
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie uzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie uzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

**Rozporządzenie
PE i Rady 2014**

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 536 /2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi o raz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE.

Ustawa refundacyjna 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)