



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

Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań

Warszawa, grudzień 2017

Autorzy

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

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

Informacje dodatkowe

Niniejszy dokument stanowi uzupełnienie analiz HTA wobec minimalnych wymagań

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4331.6.2017.JM.KP.ALW.6	4
1 Analiza kliniczna	12
1.1 Kryteria selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla komparatorów	13
1.2 Charakterystyka badań włączonych do analizy	15
1.2.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	15
1.2.2 Wyjściowe dane demograficzne	19
1.2.3 Przyczyny nieukończenia badania	21
1.2.4 Podsumowanie metodyki badań	22
1.2.5 Ocena jakości badań wg NICE	24
1.3 Tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w badaniach	26
1.3.1 Badania pierwotne	26
1.3.2 Badania uzupełniające	26
1.3.3 Badania dla komparatorów	27
2 Analiza ekonomiczna	30
2.1 Analiza bez RSS	30
2.1.1 Wyniki analizy podstawowej	30
2.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	30
2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	32
2.2 Analiza z RSS	34
2.2.1 Wyniki analizy podstawowej	34
2.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	34
2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	36
Spis rysunków	38
Spis tabel	39

Wykaz skrótów i akronimów

ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
BSC	leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete Response</i>)
ECOG	Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utilities Ratio</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
P	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>Partial Response</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)

Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4331.6.2017. JM.KP.ALW.6

W nawiązaniu do pisma AOTMiT z dnia 10.11.2017 o sygnaturze OT.4331.6.2017. JM.KP.ALW.6 uprzejmie informujemy:

Ad. 1. *Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla komparatorów (§ 4 ust. 1 pkt. 4 Rozporządzenia).*

Kryteria selekcji badań pierwotnych dotyczących zarówno interwencji, jak i technologii opcjonalnych uwzględniono łącznie w rozdziałach 2.2 i 2.3 Analizy klinicznej. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że analiza HTA spełnia wymagania określone w § 4 ust. 1 pkt. 4 Rozporządzenia. Zwracamy uwagę, że w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań kontrolowanych dla wnioskowanej technologii co wyklucza przeprowadzenie porównania pośredniego lub bezpośredniego z którymkolwiek z komparatorów. Zdecydowano w toku analizy o przeprowadzeniu zestawienia wyników badań dla technologii wnioskowanej i komparatorów. W tym celu przeprowadzono dodatkowe przeszukiwanie badań dla komparatorów, którego kryteria selekcji nie różniły się od tych przedstawionych w głównej części analizy (rozdziały 2.2. i 2.3). Kryteria te dodatkowo wyodrębniono i przedstawiono w Tab. 1 niniejszego dokumentu.

Ad. 2. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich publikacji spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt. 4 Rozporządzenia (§ 4 ust. 3 pkt. 2 Rozporządzenia). Pominięto następujące dowody naukowe opublikowane przed datą złożenia wniosku, m.in.:*

- Oz B, et al. *Clinicopathological data's of advanced NSCLC patients with ROS1 gene rearrangement and of clinical responses to crizotinib in Turkey. Journal of Thoracic Oncology 2015, Conference, S695;*
- Riess JW, et al. *A Case Series of Lengthy Progression-Free Survival With Pemetrexed-Containing Therapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Harboring ROS1 Gene Rearrangements. Clinical lung cancer. 2013;14(5):592-595;*
- Shaw AT, et al. *Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. Journal of Clinical Oncology 2012, 30 (15), Suppl. 7508;*
- Ou S, et al. *Clinical activity of crizotinib in Patients with advanced non-small cell lung cancer harboring ROS1 gene rearrangement. Congress of the European Society for Medical Oncology 2012, Abstract 1191D.*

W odniesieniu do poszczególnych wymienionych dowodów:

- publikacja **Oz 2015** to abstrakt konferencyjny dotyczący pacjentów z Turcji; wspomniano w nim, że zidentyfikowano 5 przypadków z rearanżacją ROS1, z czego u 2 (40%) osiągnięto CR, a u 2 (40%) osiągnięto PR. Brak jakichkolwiek innych danych, dotyczących czasu trwania terapii, definicji punktów końcowych itd.; na tej podstawie nie uwzględniono tej publikacji pierwotnie w Analizie klinicznej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT analizę uzupełniono o dowody z wyżej wymienionej publikacji i przedstawiono w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6 (charakterystyka badania) i Tab. 7 (wyniki) w niniejszym dokumencie.
- publikacja **Reiss 2013** nie została zidentyfikowana w toku przeszukiwania baz bibliograficznych. Publikacja opisuje serię 4 przypadków pacjentów z NDRP i rearanżacją ROS1. W naszej opinii brak jakichkolwiek miar efektu czy analizy ilościowej dla terapii kryzotybinem wyklucza to badanie z analizy. Jednocześnie, w publikacji przedstawiono wyniki (PFS) dla terapii pemetreksedem stąd zdecydowano o włączeniu tego badania do analizy uzupełniającej obejmującej dowody dla komparatorów (aneks 15 analizy klinicznej). Dane z wyżej wymienionej publikacji przedstawiono w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6 (charakterystyka badania) i Tab. 8 (wyniki) w niniejszym dokumencie.
- w przypadku publikacji **Shaw 2012** identyczność tytułu i treści abstraktu pozwala wnioskować, iż jest to ta sama publikacja co:

- Shaw 2012a: Shaw AT, Camidge D, Clark JW, Wilner K, Tye L, Stephenson P, Varella-Garcia M, Iafrate A, Ou SI. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement *Journal of Thoracic Oncology* (2012) 7:9 SUPPL. 4 (S208-S209);
- Shaw 2012b: Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, Solomon BJ, Kwak EL, Clark JW, Salgia R, Shapiro G, Bang Y-J, Tan W, Tye L, Wilner KD, Stephenson P, Marileila V-G, Bergethon K, Iafrate AJ, Ignatius Ou S-H. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *Journal of Clinical Oncology* (2012) 30:15 SUPPL. 1;

włączone do analizy klinicznej, a jedynie przedstawiona na innej konferencji, i w związku z tym opublikowana w innym zbiorze abstraktów konferencyjnych; jest to publikacja do badania PROFILE 1001, a nie suwerenne badanie; z powyższych względów odstąpiono od prezentacji jakichkolwiek danych z tej publikacji;

- w przypadku publikacji **Ou 2012**, podobnie jak w przypadku powyższej publikacji, identyczność tytułu oraz treści abstraktu pozwala wnioskować, iż jest to ta sama publikacja co:
 - Ou 2012a: Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Engelman JA, Clark JW, Tye L, Wilner K, Stephenson P, Chung DH, Varella-Garcia M, Iafrate AJ, Shaw AT. Clinical activity of crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring the ROS1 gene rearrangement. *Journal of Thoracic Oncology* (2012) 7:11 SUPPL. 5 (S455);

- o Ou 2012b: Ou SI, Camidge DR, Engelman J, Clark J, Tye L, Wilner K, Stephenson P, Varella-Garcia M, Iafrate A, Shaw AT. Clinical activity of crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *Annals of Oncology* (2012) 23 SUPPL. 9 (ix389);

włączone do analizy klinicznej, a jedynie przedstawiona na innej konferencji i w związku z tym opublikowana w innym zbiorze abstraktów konferencyjnych; jest to publikacja do badania PROFILE 1001, a nie suwerenne badanie; z powyższych względów odstępiono od prezentacji jakichkolwiek danych z tej publikacji.

Ad. 3. Przegląd systematyczny nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). W procesie selekcji badań dla wnioskowanej technologii lekowej odnaleziono nieścisłości pomiędzy przedstawionym diagramem (Rozdz. 3.1, Rys. 1 str. 16 analizy klinicznej wnioskodawcy) a liczbą doniesień naukowych, jakie zostały włączone do opracowania (Aneks 2 analizy klinicznej wnioskodawcy) (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Opis w postaci diagramu o ww. charakterystyce znajduje się w rozdziale 3.1 analizy klinicznej, na rys. 1, stąd zarzut jego braku jest niezasadny, a analiza HTA spełnia wymagania określone w § 4 ust. 3 pkt. 4 Rozporządzenia. Nieścisłość w odniesieniu do liczby prac włączonych wynika z niepoprawnego określenia liczby prac włączonych na diagramie. W aneksie 2 wymieniono 19 prac uwzględnionych w analizie klinicznej, natomiast na diagramie liczba ta omyłkowo została określona na 18.

Ad. 4. Przegląd systematyczny nie zawiera charakterystyki badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (EUCROSS, EURO51, METROS i Zhang 2016) oraz doniesień dla komparatorów (Kim 2013, Scheffler 2015, Song 2016) w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a-h Rozporządzenia).

Analiza kliniczna dotyczy ultrazadkiego wskazania i w toku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań kontrolowanych. Do analizy włączono 2 badania niekontrolowane. Ze względu na specyfikę wskazania refundacyjnego (ultrazadkie wskazanie) oraz małą liczbę dowodów klinicznych, zdecydowano o poszerzeniu analizy o prace niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia. Prace te opisano w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa oraz aneksie dotyczącym doniesień dla komparatorów. Należy mieć na uwadze, że większość z tych badań zostało opublikowanych jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i dane na ich temat są fragmentaryczne. Uwzględnienie charakterystyki badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz doniesień dla komparatorów w postaci tabelarycznej w aneksach, ze względu na uzupełniający charakter tych analiz i niekompletność danych, rodziło obawy o rozbudowanie objętości analizy bez wniesienia informatywnej treści. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizę uzupełniono w ww. zakresie i charakterystyki badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz doniesień dla komparatorów przedstawiono w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5 i Tab. 6 w niniejszym dokumencie.

Ad. 5. Przegląd systematyczny nie zawiera zestawienia wyników z badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (EUCROSS, EUROS1, METROS i Zhang 2016) oraz doniesień dla komparatorów (Kim 2013, Scheffler 2015, Song 2016) w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Analiza kliniczna dotyczy ultrazadkowego wskazania i w toku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań kontrolowanych. Do analizy włączono 2 badania niekontrolowane. Ze względu na specyfikę wskazania refundacyjnego (ultrazadkowe wskazanie) oraz małą liczbę dowodów klinicznych, zdecydowano o poszerzeniu analizy o prace niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia. Prace te opisano w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa oraz w aneksie dotyczącym doniesień dla komparatorów. Należy mieć na uwadze, że większość z tych badań zostało opublikowanych jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i dane na ich temat są fragmentaryczne. Zestawienia wyników z badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz doniesień dla komparatorów w postaci tabelarycznej w aneksach, ze względu na uzupełniający charakter tych analiz i niekompletność danych, rodziło obawy o rozbudowanie objętości analizy bez wniesienia informatywnej treści. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizę uzupełniono w ww. zakresie i zestawienia wyników z badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (EUCROSS, EUROS1, METROS i Zhang 2016) oraz doniesień dla komparatorów (Kim 2013, Scheffler 2015, Song 2016) w postaci tabelarycznej przedstawiono w Tab. 9, Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12, Tab. 13, Tab. 14 i Tab. 15 w niniejszym dokumencie.

Ad. 6. Mimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:

- a. oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;
- b. oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- c. kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt b (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).

W naszej opinii nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i nie ma uzasadnienia dla przedstawiania analizy minimalizacji kosztów dla porównania wnioskowanej technologii z technologiami opcjonalnymi. Należy przede wszystkim zwrócić uwagę na fakt, że żadna z przedstawionych technologii opcjonalnych nie stanowi leczenia specyficznego dla NDRP z rearanżacją w genie ROS1. Fakt ten podkreśla EMA w uzasadnieniu

pozwolenia na dopuszczenie kryzotyribu do obrotu w leczeniu pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ROS1. Jak wykazano w analizie klinicznej, żadna z technologii opcjonalnych nie posiada randomizowanych badań klinicznych we wnioskowanej populacji, w tym część nie posiada jakichkolwiek dowodów klinicznych. Jakość dowodów oceniających skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu jest znacznie niższa od tych przedstawionych dla wnioskowanej technologii. Dodatkowo, należy mieć na uwadze mechanizm działania kryzotyribu, który jest inhibitorem kinaz tyrozynowych ALK i ROS1 oraz podobny molekularny mechanizm działania obu kinaz, na które wpływa kryzotyrib (kinazy odpowiedzialne za zahamowanie apoptozy i promocję proliferacji, migracji (przerzutów) komórek nowotworowych indukowane szlakami m.in. MEK/ERK, JAK/STAT). Również charakterystyka populacji pacjentów z NDRP i rearanżacją ALK lub ROS1 jest zbliżona - to pacjenci najczęściej młodszy, niepalący, z wcześniej występującymi przerzutami. W związku z powyższym, w analizie przedstawiono randomizowane badania kliniczne w populacji pacjentów z ALK+ NDRP, które wykazały istotnie wyższą skuteczność wnioskowanej technologii w stosunku do technologii opcjonalnych w zakresie pierwszorzędkowych punktów końcowych takich jak PFS i OS. Jakkolwiek wnioskodawca zdaje sobie sprawę, że podobierstwo ALK i ROS1 nie wyczerpuje warunków art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, nie mając na uwadze decyzje organów odpowiedzialnych za rejestrację, ultrazadki charakter choroby, brak klinicznych dowodów na skuteczność obecnie stosowanych technologii lekowych, a także mając na uwadze pozycjonowanie kryzotyribu w wytycznych klinicznych, wnioskujemy o odstępianie od rozważania aspektów ekonomicznych refundacji kryzotyribu we wnioskowanej populacji na warunkach zdefiniowanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ad. 7. Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń z środków publicznych i świadczeniobiorcy (5 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).

Jak zaznaczono w rozdziale 1.5 (str. 11 w dokumencie analizy ekonomicznej), ze względu na brak istotnego współpłacenia pacjenta odstępiono od przeprowadzania analizy z perspektywy wspólnej.

Ze względu na zakładany sposób finansowania kryzotyribu (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 [kryzotyrib, pemetreksed, cisplatyna, docetaksel, 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).

Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi HTA z 2016 roku, w których zaznaczono, że w przypadku, gdy współpłacenie ze strony świadczeniobiorców nie występuje lub jest znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (rozdział 4.2. wytycznych HTA, str. 31).

Ad. 8. W analizie klinicznej nie podano publikacji dla profilu bezpieczeństwa z badania PROFILE 1001 (rozdz. 4.3.2, str. 34 analizy klinicznej wnioskodawcy).

W rozdziale 4.3.2 na stronie 34 pod tabelą (za częścią z legendą do tabeli) podane jest źródło danych: Shaw 2014 - badanie włączone do analizy klinicznej - patrz Aneks 2 analizy klinicznej (ref.: Shaw 2014: Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):1963-71.). Dane dotyczące aktualizacji badania, podobnie jak w przypadku reszty analizy, pochodzą z publikacji Shaw 2016.

Ad. 9. W analizie ekonomicznej w tabeli 26 nie wskazano źródła danych dla wielkości populacji w I i II roku refundacji oraz liczebności populacji z pozytywnym testem ROS1 (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).

Liczebność populacji w I i II roku refundacji przyjęto na podstawie danych przedstawionych w analizie wpływu na budżet (tabela nr 1: liczba pacjentów, u których pobrano materiał wystarczający do przeprowadzenia diagnostyki rearanżacji w genie ROS1). Natomiast liczebność populacji z dodatnim wynikiem testu IHC oszacowano na podstawie danych z badań Cao 2016 oraz Shan 2015 (na podstawie powyżej wymienionych badań oszacowano odsetek pozytywnych wyników IHC) – informacje przedstawione na str. 52 analizy ekonomicznej. Obliczenia odnośnie odsetka pozytywnych wyników IHC przedstawiono w arkuszu „Inputs Tests” (arkusz składający się na model w wersji elektronicznej).

Ad. 10. W analizie wpływu na budżet nie wskazano uzasadnienia dla uwzględnienia w ramach szacowania liczebności populacji parametrów: „Odsetek/liczba pacjentów, u których pobrano materiał wystarczający do przeprowadzenia diagnostyki rearanżacji genu ROS1 lub ALK” oraz „Odsetek/liczba pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ROS1 lub ALK”. Uwzględnienie powyższych założeń znacząco obniża liczebność populacji uwzględnionych w analizie. Natomiast wnioskodawca nie przedstawił żadnych dowodów wskazujących na: brak możliwości ponownego pobrania próbki do badań od pacjentów lub brak możliwości powtórzenia badania genetycznego. Jednocześnie na podstawie stanu klinicznego pacjentów (III/IV stopień zaawansowania nowotworu) można założyć, iż nawet w przypadku dużego dyskomfortu/uciążliwości powyższych procedur, część pacjentów powinna wyrazić zgodę na ich przeprowadzenie (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).

Uprzejmie zwracamy uwagę, że wyżej wymienione odsetki/liczby zostały ustalone w oparciu o panel ekspertów klinicznych. Zwracamy jednocześnie uwagę, że ten sam algorytm obliczania liczebności populacji został wykorzystany w dokumentacji przygotowanej na użytek wniosku refundacyjnego dla kryzotyningu w leczeniu ALK+ NDRP. Należy podkreślić, że realne dane z obecnie prowadzonego programu lekowego dla ALK+ NDRP wskazują, że liczebność populacji oszacowana w oparciu o ten algorytm bardzo wiernie oddaje rzeczywistą liczebność populacji - w ciągu roku zidentyfikowano [REDACTED] pacjentów z ALK+ NDRP. Należy przy tym pamiętać, że rearanżacja ROS1 jest około 5-krotnie rzadsza od rearanżacji ALK. Jednocześnie zwracamy uwagę, że ponowne pobranie tkanki do badania molekularnego

oznacza ponowne przeprowadzenie bardzo inwazyjnego badania jakim jest biopsja. [REDACTED]

[REDACTED] Warto podkreślić, że rearanżacja w genie ROS1 jest rzadko wykrywana (ok 1%) i ryzyko zgonu związanego z biopsją, które wynosi około 0,1%, jest tylko 10-krotnie mniejsze od szansy zdiagnozowania ROS1 NDRP. Nie bez znaczenia jest również opóźnienie decyzji terapeutycznych, związanego z przedłużającym się procesem diagnostycznym, na co najczęściej u pacjentów z III/IV stadium zaawansowania choroby nie można sobie pozwolić. Nie jest zatem jedyną kwestią zgoda lub brak zgody pacjenta na powtórne badanie, ale również, a może przede wszystkim kliniczne uzasadnienie do podejmowania ryzyka u pacjentów w ciężkim stanie (III/IV stopień zaawansowania nowotworu). Stąd w naszej opinii uwaga AOTMiT jest nieuzasadniona i oparta na czysto teoretycznych założeniach nie mających odzwierciedlenia w praktyce klinicznej. Ponowną biopsję wykonuje się bardzo rzadko, zwykle w przypadku braku możliwości oceny histopatologicznej typu nowotworu. Jest ona przeprowadzana na początku procesu diagnostycznego a nie na etapie oceny typu molekularnego NDRP, który następuje później, czyli w tym przypadku ocenie rearanżacji w genie ROS1.

Ad. Dodatkowe uwagi:

Proszę o wskazanie źródła definicji oraz wyników dla podanych w rozdz. 4.1 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 21-24) „odpowiedzi całkowitej”, „odpowiedzi częściowej”, „stabilnej choroby” oraz „wczesnego zgonu” z badania 0012-01, ponieważ w podanym przez wnioskodawcę źródle (Goto 2016) nie odnaleziono powyższych informacji.

Wyniki w zakresie tych punktów końcowych oraz definicja wczesnego zgonu znajdują się na plakacie konferencyjnym Goto 2016 (Goto K, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients with ROS1-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Abstract 9022. ASCO 2016.). w zakresie definicji pozostałych punktów końcowych, w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov znajduje się informacja, iż definicje punktów określono zgodnie z kryteriami RECIST v 1.1 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01945021/>).

Poniżej przedstawiono definicje odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź, PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby, PD (*progressive disease*) – progresja choroby.

Źródło: Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWO-TWORY Journal of Oncology. 2014, volume 64, number 4, 331-335.

Zgodnie z Aneks 2 analizy klinicznej wnioskodawcy do opracowania włączono również następujące abstrakty: Shaw 2012a, Shaw 2012b, Ou 2012a, Ou 2012b, Ou 2013a, Ou 2013b, Ou 2013c, przy czym wyników z powyższych doniesień naukowych nie przedstawiono w przedmiotowej analizie. Proszę o przedstawienie wyników z wszystkich włączonych badań bądź wyjaśnienie, dlaczego te wyniki nie zostały przedstawione.

Ww. abstrakty stanowią doniesienia konferencyjne dotyczące włączonego do analizy badania PROFILE 1001. Są to wyniki wstępne, opublikowane w formie doniesień konferencyjnych w celu prezentacji na różnych konferencjach przed opublikowaniem właściwych wyników w formie pełnej publikacji. W sytuacji, gdy zidentyfikowano główną publikację opublikowaną w postaci pełnego tekstu uznano, że dane z niej pochodzące są najbardziej wiarygodne i stanowią bazę analizy. Wyniki uzupełniono o te wyniki z abstraktów konferencyjnych, które wносиły do analizy istotne dane - np. doniesienie konferencyjne Shaw 2016 stanowiące aktualizację danych, tj. wyniki nowsze, z dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji głównej.

Ponadto zwracam się o udostępnienie nieopublikowanych danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej, w celu dokonania ich weryfikacji.

Do niniejszego dokumentu dołączone zostały materiały zawierające niepublikowane dane wykorzystane w analizie ekonomicznej, umożliwiające ich weryfikację. Ponadto do niniejszego uzupełnienia dołączona została ankieta kosztowa oraz prezentacja zawierająca wyniki dyskusji Ekspertów podczas spotkania Rady Ekspertów, [REDACTED]

W związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się obwieszczenia Prezesa GUS dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 (M.P.2017.989 z dnia 02.11.2017 r.), zwracam się z uprzejmą prośbą o dokonanie oszacowań w analizie ekonomicznej zgodnie z nowym progiem (134 514 PLN/QALY).

Nawiązując do prośby analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dokonano aktualizacji wyników analizy ekonomicznej w oparciu o nowy próg efektywności kosztowej (134 514 PLN/QALY) - patrz rozdział 2. niniejszego dokumentu.

1 Analiza kliniczna

W rozdziałach zamieszczonych poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy klinicznej. Tabele uzupełniono wyłącznie w zakresie brakujących danych.

1.1 Kryteria selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla komparatorów

Tab. 1. Kryteria selekcji badań dla komparatorów w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18 . roku życia) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu RDS1.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	<p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pemetreksed + cisplatylna, schematy dawkowania zgodne z ChPL: pemetreksed - 500 mg/m² powierzchni ciała (p.c.), podawane we wlewie dożylnym w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia; cisplatylna - 75 mg/m² powierzchni ciała (p.c.), podawane we wlewie dożylnym w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia; <p>druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pemetreksed, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 500 mg/m² powierzchni ciała (p.c.), podawane we wlewie dożylnym w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia; docetaksel, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 75 mg/m² powierzchni ciała (p.c.); <p>trzecia linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wino relbina, schemat dawkowania zgodny z ChPL: zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25-30 mg/m² pc., podawanych raz w tygodniu; 	<p>Wymienione schematy terapeutyczne podawane w innych dawkach niż zarejestrowane.</p> <p>Inne schematy terapeutyczne, które:</p> <ul style="list-style-type: none"> są technologiami nie refundowanymi w Polsce; są technologiami, które nie stanowią standardowego postępowania w analizowanym wskazaniu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina, schemat dawkowania zgodny z Ch PL: 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut; produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu; cztery tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany; w zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu; • leczenie wspomagające (radioterapia paliatywna, hospicjum domowe lub stacjonarne, podstawowa opieka zdrowotna). 	
Komparatory	Ze względu na charakter badań zidentyfikowanych dla kryzytynibu, poszukiwano badań jedno-ramiennych oraz kilku-ramiennych, w których porównywano by ze sobą schematy uwzględnione w parametrze <i>Interwencja</i> .	Wymienione w parametrze <i>Interwencja</i> schematy terapeutyczne podawane w innych dawkach niż zarejestrowane. Inne schematy terapeutyczne, które: <ul style="list-style-type: none"> • są technologiami nie refundowanymi w Polsce; • są technologiami, które nie stanowią standardowego postępowania w analizowanym wskazaniu.
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>); • odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa ang. <i>complete response</i> i <i>partial response</i>); • stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>); • progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>); • obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>); <p>w zakresie bezpieczeństwa leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem (ang. <i>adverse events</i>); 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>); • poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>). 	
Typ badań	<p>Badania z grupą kontrolną</p> <p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania jednoramienne.</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogłębione.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowej traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

1.2 Charakterystyka badań włączonych do analizy

1.2.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Tab. 2. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania pierwotne		
Cz 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
Badania uzupełniające		

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EUCROSS*	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z gruczolakorakiem płuca, który jest miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia, tj. włączając pacjentów nieleczonych wcześniej (stadium IIIB lub IV) • Pozytywny wynik dla rearanżacji ROS1 uzyskany poprzez centralne testowanie FISH • Zdolność do połykania tabletek • Wiek > 18 lat • Stan sprawności ECOG 0 do 2 • Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni • Choroba mierzalna wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST, wersja 1.1) • Każde wcześniejsze leczenie (chemioterapia, napromienianie lub zabieg chirurgiczny) musi być zakończone co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania • Odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek oceniane na podstawie następujących wymagań laboratoryjnych, które należy przeprowadzić w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hemoglobina $\geq 8,0$ g / dL ◦ Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ≥ 1000 /mm³ ◦ Liczba płytek krwi ≥ 50000 /μL ◦ Bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ górna granica normy ◦ Aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST) i fosfataza alkaliczna (AP) $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN w przypadku zajęcia wątroby ◦ PT-INR/PTT $\leq 1,5 \times$ GGN ◦ Stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 razy GGN ◦ Obliczony klirens kreatyniny (CLcr) ≥ 40 ml/min (wzór Cockcrofta-Gaulta) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie selektywnymi inhibitorami ALK lub ROS1 • Obecne leczenie w ramach innego badania klinicznego • Inne przypadki trwającej choroby nowotworowej, które potencjalnie mogłyby wpływać na interpretację skuteczności (choroba wczesna lub przewlekła jest dozwolona, jeśli nie wymaga aktywnej terapii lub interwencji i pozostaje pod kontrolą) • Cięża lub kamienie piersią • Stosowanie leków lub żywności, które są znanymi silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym między innymi atazanawiru, klatrytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, toleanatomy, worykonazolu i grejpfruta lub soku grejpfrutowego • Stosowanie leków, które są znanymi silnymi induktorami CYP3A4, w tym, ale nie wyłącznie, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampiny i ziela dziurawca • Stosowanie leków będących substratami CYP3A4 o wąskich indeksach terapeutycznych, w tym między innymi dihydroergotaminy, ergotaminy, pimozydu, astemizolu, cisaprydu i terfenadyny • Aktywne przerzuty w OUN. Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikują się do leczenia bezobjawowego przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem leczenia i z wyłączeniem kortykosteroidów • Wywiad w kierunku rakotwórczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub choroby leptooonowej • Znane rozpoznanie HIV, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B i/lub C (badanie nie jest obowiązkowe)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pisemna zgoda • Negatywny test ciąży w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem dawkowania u kobiet przed menopauzą • Płodni mężczyźni i kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia zgodnie z zaleceniami lekarza 	<ul style="list-style-type: none"> • Jakakolwiek choroba, psychiczna lub fizyczna, która zdaniem badacza nie pozwoliłaby pacjentowi na dokończenie badania lub zrozumienie informacji o badaniu • Nawracające zaburzenia rytmu serca stopnia ≥ 2 wg CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków o dowolnym stopniu złośliwości lub odstęp QTcF > 470 ms • Pacjenci ze stwierdzonym zwłóknieniem śródmiąższowym lub śródmiąższową chorobą płuc • Dowolny z poniższych objawów w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem kryoabacji: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Zawrót głowy, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar naczyniowo-mózgowy lub przemijający napad niedokrwienności
EUROS1	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
METROS***	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzona diagnoza NDRP • Dostępność tkanki nowotworowej do analiz RDS1 i MET • Pacjent dodatni pod względem rearanżacji RDS1 lub amplifikacji MET • Przynajmniej jedna radiologiczna mierzalna zmiana według kryteriów RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych) • Co najmniej jeden wcześniejszy standardowy schemat chemioterapii • Stan sprawności 0-2 (ECOG) • Dostosowanie się pacjenta do procedur badania • Wiek ≥ 18 lat • Pisemna zgoda • Odpowiednia funkcja szpiku kostnego (ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, HgB > 9 g/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostępnej tkanki nowotworowej lub negatywny wynik pod względem rearanżacji RDS1 lub amplifikacji MET • Brak jakiejkolwiek mierzalnej zmiany • Dla pacjentów RDS1 dodatnich: wcześniejsze leczenie kryoabacją lub dowolnym lekiem przeciw ALK • Brak wcześniejszej chemioterapii • Jednoczesna radioterapia lub chemioterapia • Poprzednia radioterapia na docelową (-e) zmianę (-y); jeżeli wszystkie zmiany zostały włączone do pól radioterapii, pacjent kwalifikuje się tylko wtedy, gdy po zakończeniu radioterapii są dowody na postępującą chorobę • Objawy przerzuty do mózgu • Rozpoznanie jakiejkolwiek innej choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> i płaskonabłonkowego raka skóry • Cięża lub laktacja

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednia czynność wątroby (stężenie bilirubiny < G2, aktywność aminotransferaz nie większa niż 3 x INN / < 5 x INN w przypadku przerzutów do wątroby). • Normalny poziom alkalicznej fosfatazy i kreatyniny • W przypadku kobiet: potencjał rozrodczy zakończony operacją, napromieniowaniem lub menopauzą, lub osłabiony przez zastosowanie zatwierdzonej metody antykoncepcyjnej [wkład antykoncepcyjny wewnątrzmaciczny (IUD), tabletki antykoncepcyjne lub urządzenie barierowe] podczas i przez 90 dni po zakończeniu leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Inna poważna choroba lub stan medyczny potencjalnie zakłócający badanie
Zhang 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
Badania dla komparatorów		
Kim 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
Scheffler 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych** 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych**
Song 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych
Reiss 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych

* Kryteria opisano na podstawie danych zawartych w rejestrze [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/NCT02183870) (<https://clinicaltrials.gov/NCT02183870>); ** badanie jest częścią badania EUCROSS, dla którego kryteria włączenia i wykluczenia opisano powyżej; nie zdefiniowano szczegółowych kryteriów dla części badania opisanej w publikacji Scheffler 2015; *** kryteria opisano na podstawie danych zawartych w rejestrze [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/NCT02499614) (<https://clinicaltrials.gov/NCT02499614>).

1.2.2 Wyjściowe dane demograficzne

Tab. 3. Wyjściowe dane demograficzne.

Charakterystyka	Badania pierwotne	Badania uzupełniające				Badania dla komparatorów			
	Oz 2015	EUCROSS	EUROS 1	METROS	Zhang 2016 ^{^^}	Kim 2013 ^{^^}	Scheffler 2015	Song 2016	Reiss 2013
Wiek, lata									
Średnia (SD)	b.d.	b.d.	53,4 (11,9) ^{**}	b.d.	b.d.	b.d.	58,6 (14,8)	b.d.	55
Mediana (zakres)	39	b.d.	50,5 ^{**}	57,5 (44-77)	57 (31-77)	55 (34-78)	60 (26-82)	b.d.	60 (35-65)
Płeć, n (%)									
Mężczyźni	1 (20%)	b.d.	11 (35,5%)	5 (25%)	23 (48,9%)	1 (14,3%)	10 (52,6%)	16 (47%)	1 (25%)
Kobiety	4 (80%)	b.d.	20 (64,5%)	15 (75%)	24 (51,1%)	6 (85,7%)	9 (47,4%)	18 (53%)	3 (75%)
Rasa, n (%)									
Biała	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Azjatycka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Inna	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Status palenia wyrobów tytoniowych, n (%)									
Nigdy	3 (60%)	b.d.	22 (71,0%)	11 (55%)	34 (72,3%)	b.d.	13 (68,4%)	29 (85%)	b.d. [§]
W przeszłości lub obecnie	2 (40%)	b.d.	6 (19,3%)	9 (45%)	13 (27,7%)	b.d.	6 (31,6%)	5 (15%)	b.d. [§]
Typ histologiczny, n (%)									
Gruźlak rak	5 (100%)	b.d.	b.d.	b.d.	37 (78,7%)	b.d.	b.d.	34 (100%)	4 (100%)
Rak płaskonabłonkowy	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0 (0%)	0 (0%)

Charakterystyka	Badania pierwotne	Badania uzupełniające				Badania dla komparatorów				
	Oz 2015	EUCROSS	EUROS 1	METROS	Zhang 2016 ^{^^}	Kim 2013 ^{^^}	Scheffler 2015	Song 2016	Reiss 2013	
Rak wielkokomórkowy	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0 (0%)	0 (0%)	
Stan funkcjonalny wg ECOG [*] , n (%)										
0	b.d.	b.d.	b.d.	16 (80%)	44 (93,6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
1	b.d.	b.d.	b.d.	4 (20%)		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
2	b.d.	b.d.	b.d.	0 (0%)		3 (6,4%) [']	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wcześniejsze schematy terapeutyczne w przypadku zaawansowanej choroby, n (%)										
0	b.d.	b.d.	2 (7%) [^]	b.d.	0 (0%) ^{**}	b.d.	b.d.	12''	b.d.	
1	b.d.	b.d.	8 (29%) [^]	13 (65%)		15 (100%) ^{**}	b.d.		b.d.	6''
>1	b.d.	b.d.	18 (64%) [^]	b.d.		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	

* Stan funkcjonalny wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mieści się w zakresie od 0 do 5, przy czym większa liczba oznacza większe upośledzenie pod względem wykonywania codziennych czynności; ** wiek w momencie diagnozy; ^ dane z abstraktu konferencyjnego opublikowanego przed publikacją pracy pełnotekstowej; dotyczą mniejszej liczebności populacji niż w publikacji pełnotekstowej; ^^ dane dotyczą wyłącznie populacji z pozytywnym wynikiem w kierunku rozpoznania rearanżacji ROS1; ' ≥2; '' chemioterapia oparta na pemetrekseddie jako pierwsza lub druga i kolejna linia; * dwoje pacjentów nigdy nie paliło, natomiast jeden był lekkim palaczem; brak danych dla czwartego pacjenta; * otrzymujących kryzotynib; pozostałe dane demograficzne przytoczono dla wszystkich pacjentów z rearanżacją genu ROS1, niezależnie od zastosowanej terapii - brak danych demograficznych wyłącznie dla pacjentów leczonych kryzotynibem.

1.2.3 Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 4. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	Badania pierwotne	Badania uzupełniające				Badania dla komparatorów			
	Oz 2015	EUCROSS	EUROS 1	ME-TROS	Zhang 2016	Kim 2013	Scheffler 2015	Song 2016	Reiss 2013*
Liczba włączonych pacjentów [n]	5**	34 (18 z ROS1)	32	21	15***	7**	19**	34**	n.d.
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	5	34	32	20	15	7	19	34	n.d.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	5	29	31	20	15	7	19	34	n.d.
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	5	34	n.d.	20	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	0 (0%)	b.d.	1 (3,2%)	6 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.
Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]									
Progresja choroby lub nawrót choroby	0 (0%)	b.d.	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.
Naruszenie protokołu	0 (0%)	b.d.	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.
Działania niepożądane	0 (0%)	b.d.	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.
Zgon	0 (0%)	b.d.	1 (3,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.
Wycofanie zgody	0 (0%)	b.d.	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.
Utrata z obserwacji	0 (0%)	b.d.	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.
Inne	0 (0%)	b.d.	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; b.d. - brak danych; n.d. - nie dotyczy.

Parametr	Badania pierwotne	Badania uzupełniające				Badania dla komparatorów			
	Oz 2015	EUCROSS	EUROS 1	ME-TROS	Zhang 2016	Kim 2013	Scheffler 2015	Song 2016	Reiss 2013*

* Badanie Reiss 2013 to seria 4 przypadków, u których stwierdzono rearanżację w genie ROS1; powyższe kryteria nie stosują się w takim przypadku; ** dotyczy wyłącznie pacjentów z rearanżacją genu ROS1; *** otrzymujących kryzotyrib.

1.2.4 Podsumowanie metodyki badań

Tab. 5. Metodyka badań.

Badanie	Badania pierwotne	Badania uzupełniające				Badania dla komparatorów			
	Oz 2015	EUCROSS	EUROS 1	METROS	Zhang 2016	Kim 2013	Scheffler 2015	Song 2016	Reiss 2013
Metoda badania	B.d.	Badanie zainicjowane przez badacza, * prospektywne	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe	Badanie retrospektywne	Badanie kohortowe, retrospektywne	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe	Badanie retrospektywne	Analiza retrospektywna, seria przypadków
Typ badania	Badanie I fazy	B.d.	B.d.	Badanie II fazy	B.d.	B.d.	Badanie II fazy	B.d.	B.d.
Lokalizacja ośrodków	Turcja	B.d.	6 krajów europejskich	Wieloośrodkowe	Chiny	1 ośrodek w Korei Południowej	Międzynarodowe	2 ośrodki w Chinach	B.d.
Liczebność populacji (włączeni/analiza skut./analiza bezp.)	5/5/-	34/34/34	31/31/-	20/20/20	51/51/- (w tym 15 otrzymało kryzotyrib)	7/7/-	19/19/-	34/34/-	4/4/-
Czas obserwacji	Badanie w toku	Badanie w toku	B.d.	Badanie w toku	10.2013 - 02.2016	01.2005 - 02.2012	80 tygodni	01.2010 - 12.2014	B.d.

Populacja	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1
Porównywane interwencje	Kryzotynib	Kryzotynib	Kryzotynib	Kryzotynib	Kryzotynib	Chemioterapia oparta na platynie Pemetrekсед EGFR-TKI	Różne schematy chemioterapii	Chemioterapia oparta na pemetrekседzie	Brak określonej interwencji, wyniki (PFS) przedstawiono dla leczenia pemetrekседem
Szczegółowy protokół leczenia	Brak	Brak	Tak	Brak	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak
Metody statystyczne	B.d.	B.d.	Opisane	B.d.	B.d.	Opisane	Opisane	Opisane	Brak
Uzasadnienie liczebności próby	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	Nie dotyczy
Udział sponsora	B.d.	B.d.	Opisany. Badanie wspierane przez projekt akademicki Cancer Pharmacology	B.d.	Opisany. Badanie wspierane przez 3 granty naukowe	Opisany. Badanie wspierane przez rząd Korei	B.d.	B.d.	Opisany. Badanie sponzorowane przez National Center for Research Resources, National Center for Advancing Translational Sciences, National

			of Tou-louse-Chocopole and Region (CAPTOR) (Grant No. ANR-11-PHUC-0001)						Institutes of Health
Analiza ITT	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.
Hipoteza	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.	B.d.

Jeśli w danym badaniu analizowano populacje pacjentów z rearanżacjami różnych genów, tabeli przedstawiono wyłącznie dane dla populacji z rearanżacją genu RDS1.

B.d. - brak danych; ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*).

* Investigator-initiated trial.

1.2.5 Ocena jakości badań wg NICE

Tab. 6. Ocena jakości badań wg NICE.

Pytanie	Badania uzupełniające				Badania dla komparatorów							
	EI RDS1		Zhang 2016		Kim 2013		Scheffler 2015		Song 2016		Retss 2013	
	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	1	B.d.	0	Nie	0	Tak	1	Tak	1	Nie	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	1	Nie	0	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Nie	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są spójne?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0

Pytanie	Badania uzupełniające				Badania dla komparatorów							
	EIROSI		Zheng 2016		Kim 2013		Scheffler 2015		Song 2016		Retss 2013	
	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0	Od- powiedź Tak/Nie	Punkta- cja 1/0
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Nie	0
5. Czy dane były gromadzone w sposób perspektywiczny?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	1	Nie	0	Nie	0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak	1	Nie	0	Tak	1	Nie	0	Tak	1	Nie	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Nie	0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, cech charakterystycznych pacjentów, innych czynników)?	Nie	0	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Nie	0
Podsumowanie punktacji	5		3		5		6		6		0	

1.3 Tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w badaniach

1.3.1 Badania pierwotne

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki dla dwóch publikacji, o które postanowiono uzupełnić analizę, tj. Oz 2015 i Reiss 2013.

Tab. 7. Wyniki uzyskane w badaniu Oz 2015.

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 5)
Wyniki leczenia	
CR	n = 2; 40%
PR	n = 2; 40%

PR - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*).

Tab. 8. Wyniki uzyskane w badaniu Reiss 2013.

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 4)
Wyniki leczenia (FF5 dla terapii pemetrexedem)	
Pacjent 1	>36 m-cy
Pacjent 2	>47 m-cy
Pacjent 3	18 m-cy
Pacjent 4	24 m-cy

1.3.2 Badania uzupełniające

Tab. 9. Wyniki uzyskane w badaniu EUCROSS.

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 34)
Wyniki leczenia	
ORR	69% (95% CI: 49,1-84,3) w całej badanej populacji 83% (95% CI: 67,7-94,2) w populacji z dodatnim wynikiem RDS1 uzyskanym poprzez skwenjowanie (N = 18, P = 0,024 dla różnicy ORR)
Nierówna progresja	n = 3 ^a ; 10,3%, 95% CI: 3,6-26,4
Najczęstsze zdarzenia niepożądane	
Zaburzenia wzdęcia	n = 16; 48%
Obrzęk	n = 14; 41%
Biegunka	n = 13; 38%
Bradykardia	n = 11; 32%

ORR - obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*).

^a dwóch z nich było selekcyjnie oporzona względnie do RDS1 negatywni

Tab. 10. Wyniki uzyskane w badaniu EUROS1.

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 31)
Rodzaj terapii	

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 31)
Kryzotyryb jako pierwsza lub druga linia leczenia	n = 10; 32%
Kryzotyryb jako trzecia lub kolejna linia leczenia	n = 21; 68%
Wyniki leczenia	
OR	n = 24; 77%
CR	n = 5; 16%
ORR	n = 25; 80%
DCR	n = 27; 86,6%
FFS	
Mediana	9,1 m-cy
Odsetek osiągnięcia	44%

FR - częściowa odpowiedź (ang. partial response); SD - stabilna choroba (ang. stable disease); CR - odpowiedź całkowita (ang. complete response); PD - progresja choroby (ang. progressive disease); ORR - obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate, CR + FR + SD); FFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival).

Tab. 11. Wyniki uzyskane w badaniu METROS.

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 20)
Wyniki leczenia	
FR	n = 10; 50%
CR	n = 10/18; 55,5%
Mediana przeżycia bez progresji	nie osiągnięto
Mediana przeżycia	nie osiągnięto
Zdarzenia niepożądane	
Zdarzenia niepożądane, które powodowały zmniejszenie dawki	n = 2; 10%
Zdarzenia niepożądane, które powodowały czasowe przerwanie stosowania leku	n = 4; 20%

FR - częściowa odpowiedź (ang. partial response); CR - odpowiedź całkowita (ang. complete response).

Tab. 12. Wyniki uzyskane w badaniu Zhang 2016.

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 51)		
	Leżenie kryzotyrybem	Leżenie pemetreksedem	Leżenie 11mg ahemioterapią
Wyniki leczenia			
ORR	80,0%	40,8%	25,0%
DCR	90,0%	71,4%	47,7%
FFS	294 dni	179 dni	110 dni

FR - częściowa odpowiedź (ang. partial response); SD - stabilna choroba (ang. stable disease); CR - odpowiedź całkowita (ang. complete response); PD - progresja choroby (ang. progressive disease); ORR - obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate, CR + FR + SD); FFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival).

1.3.3 Badania dla komparatorów

Tab. 13. Wyniki uzyskane w badaniu Kim 2013.

Zmienna	Populacja z RDS1* (n = 5), n (%)
Rodzaj terapii	
Chemioterapia oparta na platynie	5 (100)
Pemetreksed	5 (100)

Zmienna	Populacja z RDS1* (n = 5), n (%)
EGFR-TKI	3 (60)
linia leczenia chemioterapią opartą na platynie	
Pierwsza linia	5 (100)
linia leczenia pemetreksedem	
Pierwsza linia	0 (0)
Druga linia	2 (40)
Trzecia i kolejna linia	3 (60)
linia leczenia EGFR-TKI	
Pierwsza linia	0 (0)
Druga linia	3 (100)
Trzecia linia	0 (0)
Najlepsza odpowiedź na chemioterapią opartą na platynie	
ORR	2 (40)
DCR	5 (100)
Najlepsza odpowiedź na pemetreksed	
ORR	3 (60)
DCR	5 (100)
Najlepsza odpowiedź na EGFR-TKI**	
ORR	0 (0)
DCR	0 (0)

PR - częściowa odpowiedź (ang. partial response); SD - stabilna choroba (ang. stable disease); PD - progresja choroby (ang. progressive disease); CR - odpowiedź całkowita (ang. complete response); ORR - o biektywny o bsetek od powiedzi (ang. objective response rate); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate, CR + PR + SD).

* Jeden pacjent miał resztkową mutację R051 i następującą mutację EGFR (exon21 L858R); ** pacjent z resztkową R051 i współwystępującą mutacją EGFR nie został w tym punkcie kołowym.

Tab. 14. Wyniki uzyskane w badaniu Scheffler 2015.

Schemat terapeutyczny	Odpowiedź częściowa (PR)	Stabilna choroba (SD)	Progresja choroby (PD)
Platyna / pemetreksed (+/- be-waacyzyna b)	4	0	1
Pemetreksed	0	3	1
Platyna / gemcytabina (+/- be-waacyzyna b)	1 (3 x u jednego pacjenta)	1	0
Gemcytabina	2**	1*	0
Platyna / paklitaxel (+/- be-waacyzyna b)	1	0	5
Docetaxel	2**	0	0
Platyna / winorelbina	0	0	1
Winorelbina	0	1*	2
Erlotyryb	0	0	3
Sunityni b	0	0	1
Geplatyra / etopozyd	0	0	1
Kryzotyryb	5	0	0

* Gemcytabina + winorelbina; ** + acetaksymibu jednego pacjenta w przypadku obu terapii.

Tab. 15. Wyniki uzyskane w badaniu Song 2016.

Zmienna	Populacja z RDS1 (n = 34), n (%) / mediana
Rodzaj terapii	

Zmienna	Populacja z R0S1 (n = 34), n (%) / mediana	
Chemioterapia platinowa pierwszego rzutu	23 (68)	
Leżenie pierwszego rzutu platyny/pemetreksedem	12 (35)	
Dwulekowe schematy oparte na platynie	11 (32)	
Leżenie drugiej lub trzeciej linii pemetreksedem	6 (18)	
Inny lek	13 (38)	
Mediana IF5		
Leżenie pierwszej linii z zastosowaniem platyny/pemetreksedu [^]	6,8 m-oy	p= 0,040
Inne dwulekowe schematy oparte na platynie [^]	5,0 m-oy	
Pemetreksed w monoterapii [^]	4,7 m-oy	p= 0,953
Inne terapie jednolekowe [^]	3,3 m-oy	
W przypadku obecności rezystancji R0S1	6,8 m-oy	p= 0,003
Pierwszoliniowa chemioterapia z użyciem platyny/pemetreksedu - pacjenci z ALK/R0S1	6,7 m-oy	p < 0,001
Pierwszoliniowa chemioterapia z użyciem platyny/pemetreksedu - pacjenci bez ALK/R0S1	4,6 m-oy	
Pacjenci z ALK	6,8 m-oy	p= 0,493
Pacjenci z R0S1	6,7 m-oy	

IF5 - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)

[^] Dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od mutacji/resystancji.

2 Analiza ekonomiczna

W rozdziałach zamieszczonych poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej (aktualizacja w oparciu o nowy próg efektywności kosztowej, 134 514 PLN/QALY). Zmianie uległa jedynie progowa cena zbytu netto. Aktualizacji dokonano również w zakresie probabilistycznej analizy wrażliwości, tj. zaktualizowano krzywą akceptowalności (tytuły poszczególnych tabel / rysunków odnoszą się do numerów tabel / rysunków w oryginalnym dokumencie).

2.1 Analiza bez RSS

2.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej – analiza bez RSS (Tabela 65, Tabela 69, Tabela 73, Tabela 77).

Kategoria	I linia leczenia: kryzotynib vs pemetreksed + cisplatyna	II linia leczenia: kryzotynib vs pemetreksed	II linia leczenia: kryzotynib vs docetaksel	III linia leczenia: kryzotynib vs winorelbina/gemcytabina/BSC
Progowa CZN (dla ICUR) [PLN]	■	■	■	■

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

2.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Tab. 17. Scenariuszowa analiza wrażliwości – analiza bez RSS (Tabela 66, Tabela 70, Tabela 74, Tabela 78).

Czynnik podlegający zmianie	Cena progowa [PLN]			
	I linia leczenia: kryzotynib vs pemetreksed + cisplatyna	II linia leczenia: kryzotynib vs pemetreksed	II linia leczenia: kryzotynib vs docetaksel	III linia leczenia: kryzotynib vs winorelbina/gemcytabina/BSC
A – błąk dyskontowania kosztów i efektów	■	■	■	■
B – 100% atorych stosuje kryzotynib w dawce 500 mg/dobę	■	■	■	■
C1 – wyższe koszty komparatów w spośród 2 przeprowadzonych w niżej analizie oszacowań	■	■	■	■
C2 – jako koszt pemetreksedu + cisplatyny przyjęto średni koszt ważony udziałami poszczególnych terapii stosowanych w I linii leczenia, uwzględnionych w ramach BIA tj. ■	■	■	■	■

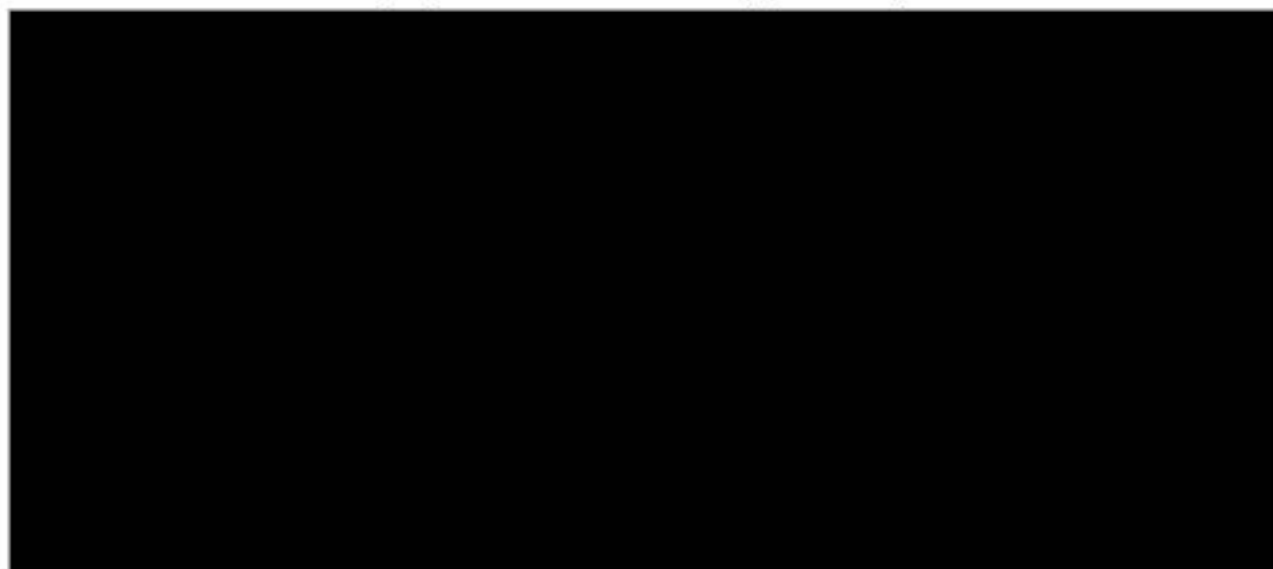
Czynnik podlegający zmianie	Cena progowa [PLN]			
	I linia leczenia : kryzotyrib vs pemetreksed + asplatyra	II linia leczenia : kryzotyrib vs pemetreksed	III linia leczenia : kryzotyrib vs docetaxel	III linia leczenia : kryzotyrib vs wirorelbina / gemcytabina / E5C
C3 – koszt podania kryzotyribu na poziomie 108,16 PLN				
D – skrócenie maksymalnego czasu leczenia pemetreksedem z 6 do 4 cykli				
E1 – spośród AE na portowatrych w 3. i 4. stopniu nasilenia, 100% jest w 3. stopniu				
E2 – spośród AE na portowatrych w 3. i 4. stopniu nasilenia, 100% jest w 4. stopniu				
E3 – częstość zdarzeń niepożądanych dla kryzotyribu na podstawie danych z badań dla pacjentów z nasileniem guza ALK				
F – ekstrakcja danych poza horyzont czasowy badania przeprowadzona w warunkach pesymistycznym				
G1 – prawdopodobieństwa przejścia oszacowane z wykorzystaniem kałibracji opartej na modelu eksponencyjnym przy zastosowaniu rozkładu Weibulla				
G2 – prawdopodobieństwa przejścia oszacowane z wykorzystaniem kałibracji opartej na modelu eksponencyjnym przy zastosowaniu rozkładu log-logistycznego				
G3 – prawdopodobieństwa przejścia oszacowane z wykorzystaniem kałibracji opartej na modelu eksponencyjnym przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego				
G4 – prawdopodobieństwa przejścia dla kryzotyribu oszacowane na podstawie badania PR0 FILE 1014 (I linia, populacja ALK+) / PR0 FILE 1007 ((II i III linia, populacja ALK+)				
H – horyzont analizy (2 lata)				
I – docetaxel stosowany w II linii po kryzotyribie				
J1 – brak progresji na podstawie badania PR0 FILE 1014 (I linia) / PR0 FILE 1007 (II linia), progresja na podstawie Choumid 2013				
J2 – brak progresji oraz progresja na podstawie Hafeez 2016 (I linia) / Hafeez 2008 (II linia)				
J3 – brak progresji oraz progresja na podstawie Choumid 2013				

Czynnik podlegający zmianie	Cena progowa [PLN]			
	I linia leczenia : kryzotynib vs pemetreksed + cisplatyne	II linia leczenia : kryzotynib vs pemetreksed	III linia leczenia : kryzotynib vs docetaksel	III linia leczenia : kryzotynib vs irinotecan / gemcytabina / BEC
4 – brak progresji dla schematu pemetreksed + cisplatyne na podstawie NICE 2016	■	■	■	■

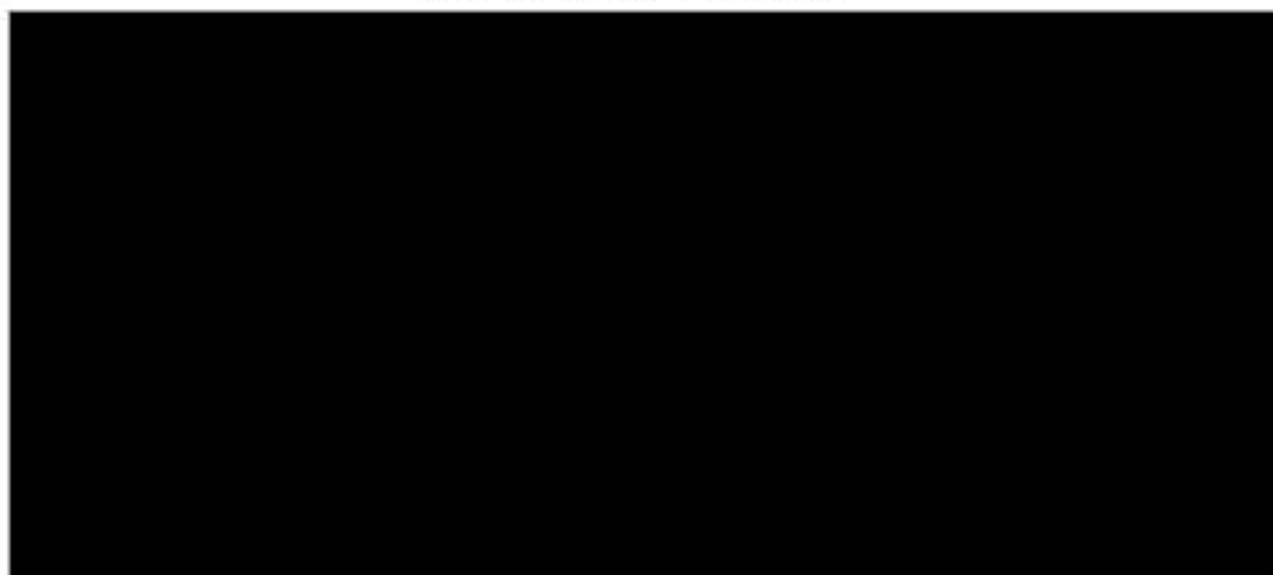
BEC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care).

2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Rys. 1. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs pemetreksed + cisplatyne – analiza bez RSS (Rysunek 9).



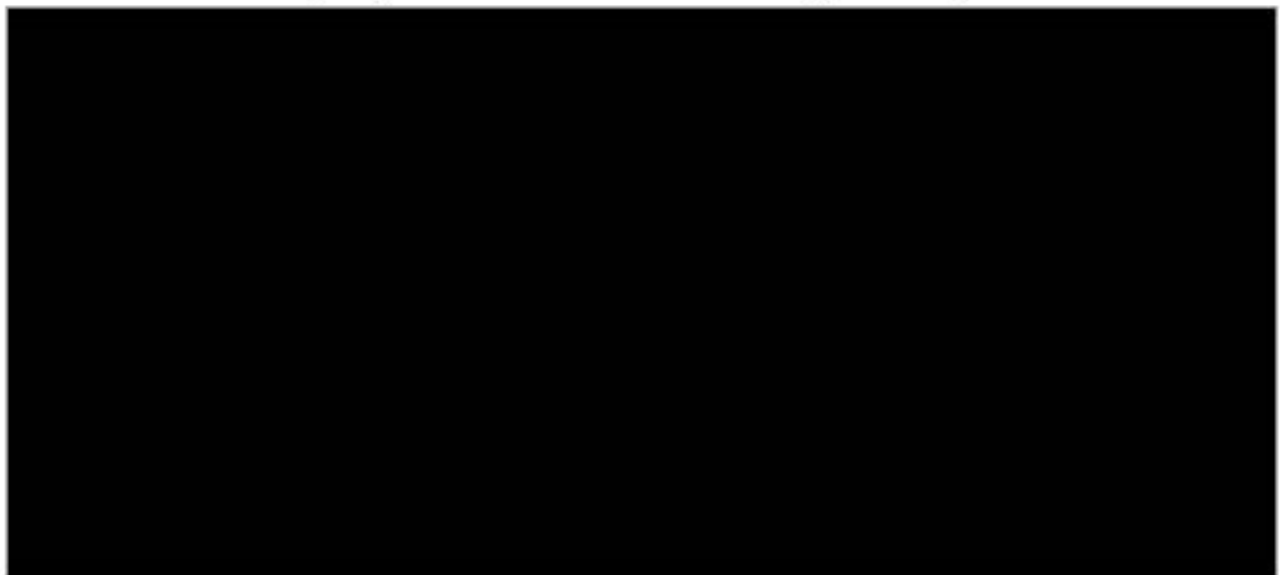
Rys. 2. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs pemetreksed – analiza bez RSS (Rysunek 13).



Rys. 3. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs docetaksel – analiza bez RSS (Rysunek 17).



Rys. 4. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs winorelbina/gemcytabina/BSC – analiza bez RSS (Rysunek 21).



2.2 Analiza z RSS

2.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Tab. 18. Wyniki analizy podstawowej – analiza z RSS (Tabela 67, Tabela 71, Tabela 75, Tabela 79).

Kategoria	I linia leczenia : kryzotynib vs pemetreksed + cisplatyna	II linia leczenia : kryzotynib vs pemetreksed	III linia leczenia : kryzotynib vs docetaksel	IV linia leczenia : kryzotynib vs winorelbina/gemcyta- bina/BSC
Progowa CZN (dla ICUR) [PLN]	■	■	■	■

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

2.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Tab. 19. Scenariuszowa analiza wrażliwości – analiza z RSS (Tabela 68, Tabela 72, Tabela 76, Tabela 80).

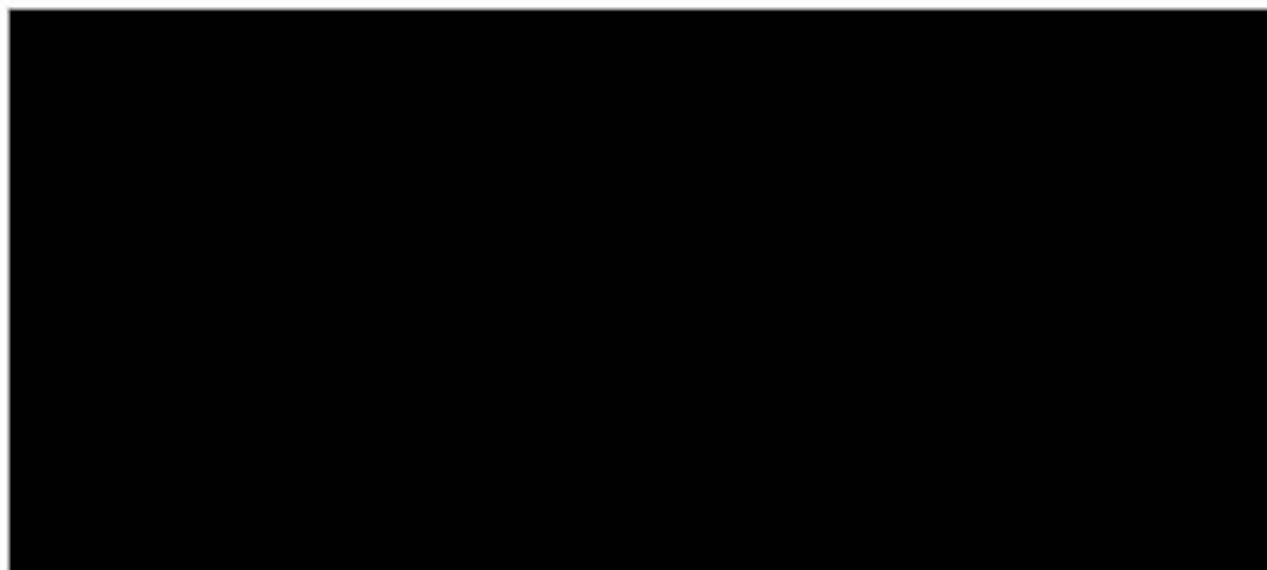
Czynnik podlegający zmianie	Cena progowa [PLN]			
	I linia leczenia : kryzotynib vs pe- metreksed + di- splatyna	II linia leczenia : kryzotynib vs pe- metreksed	III linia leczenia : kryzotynib vs do- cetaksel	IV linia leczenia : kryzotynib vs wi- norelbina/gem- cytyna /BSC
A – brak dyskontowania kosztów efektów	■	■	■	■
B – 100% atorych stosuje kryzotynib w dawce 500 mg/dobę	■	■	■	■
C1 – wyższe koszty kompanioń w spośród 2 przeprowadzonych w niżej analizie oszacowań	■	■	■	■
C2 – jako koszt pemetreksedu + cisplatyny przyjęto średni koszt ważony udziałami poszczególnych terapii stosowanych w I linii leczenia, uwzględnionych w ramach BIA tj. ■	■	■	■	■
C3 – koszt podania kryzotynib na poziomie 106,16 PLN	■	■	■	■
D – skrócenie maksymalnego czasu leczenia pemetreksedem z 6 do 4 cykli	■	■	■	■
E1 – spośród AE raportowanych w 3. i 4. stopniu nasilenia, 100% jest w 3. stopniu	■	■	■	■
E2 – spośród AE raportowanych w 3. i 4. stopniu nasilenia, 100% jest w 4. stopniu	■	■	■	■
E3 – częstość zdarzeń niepożądanych dla kryzotynib na podstawie danych z badań klinicznych projektów z randomizacją genu ALK	■	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	Cena progowa [PLN]			
	I linia leczenia : kryzotyrib vs pemetreksed + asplatyra	II linia leczenia : kryzotyrib vs pemetreksed	III linia leczenia : kryzotyrib vs docetaksel	III linia leczenia : kryzotyrib vs winorelbina/leżenie wspomagające /BSC
F – ekstrapolacja danych poza horyzont czasowy badania przeprowadzona w kierunku pesymistycznym				
G1 – prawdopodobieństwa przejścia oszacowane z wykorzystaniem linii brzoji opartej na modelu eksponencjalnym przy zastosowaniu rozkładu Weibulla				
G2 – prawdopodobieństwa przejścia oszacowane z wykorzystaniem linii brzoji opartej na modelu eksponencjalnym przy zastosowaniu rozkładu log-logistycznego				
G3 – prawdopodobieństwa przejścia oszacowane z wykorzystaniem linii brzoji opartej na modelu eksponencjalnym przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego				
G4 – prawdopodobieństwa przejścia dla kryzotyribu oszacowane na podstawie badania PR0 FILE 1014 (I linia, populacja ALK+) / PR0 FILE 1007 ((II III linia, populacja ALK+)				
H – horyzont analizy (2 lata)				
I – docetaksel stosowany w II linii po kryzotyribie				
J1 – brak progresji na podstawie badania PR0 FILE 1014 (I linia) / PR0 FILE 1007 (II linia), progresja na podstawie Chouaid 2013				
J2 – brak progresji oraz progresja na podstawie Hafees 2016 (I linia) / Hafees 2008 (II linia)				
J3 – brak progresji oraz progresja na podstawie Chouaid 2013				
J4 – brak progresji dla salmetametu pemetreksed + asplatyra na podstawie NICE 2016				

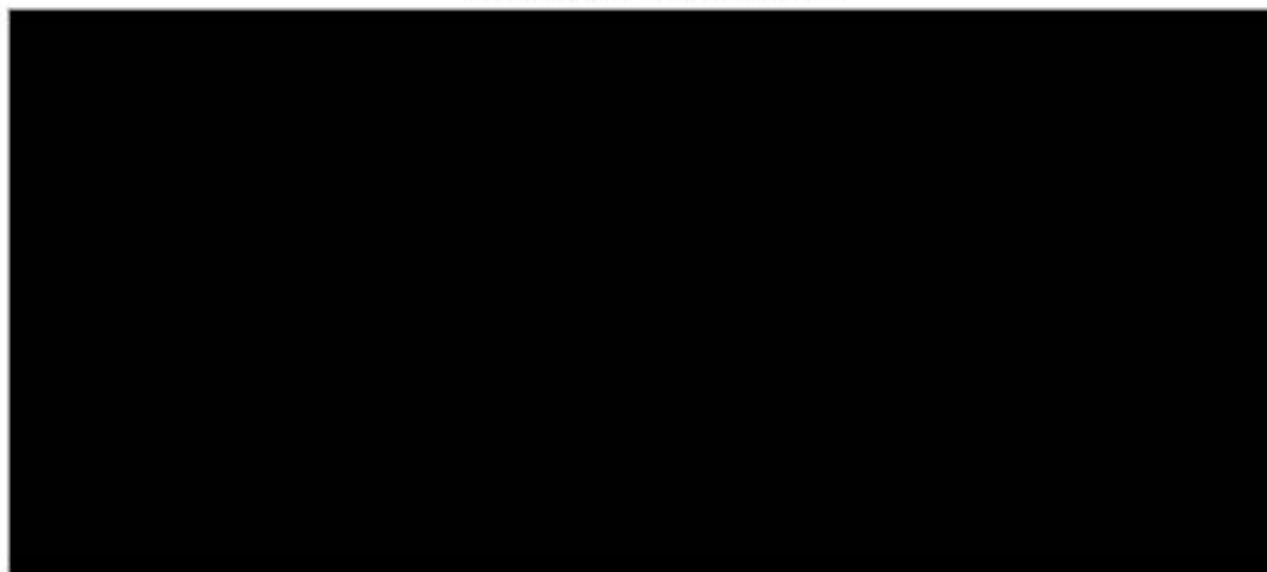
BSC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care).

2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

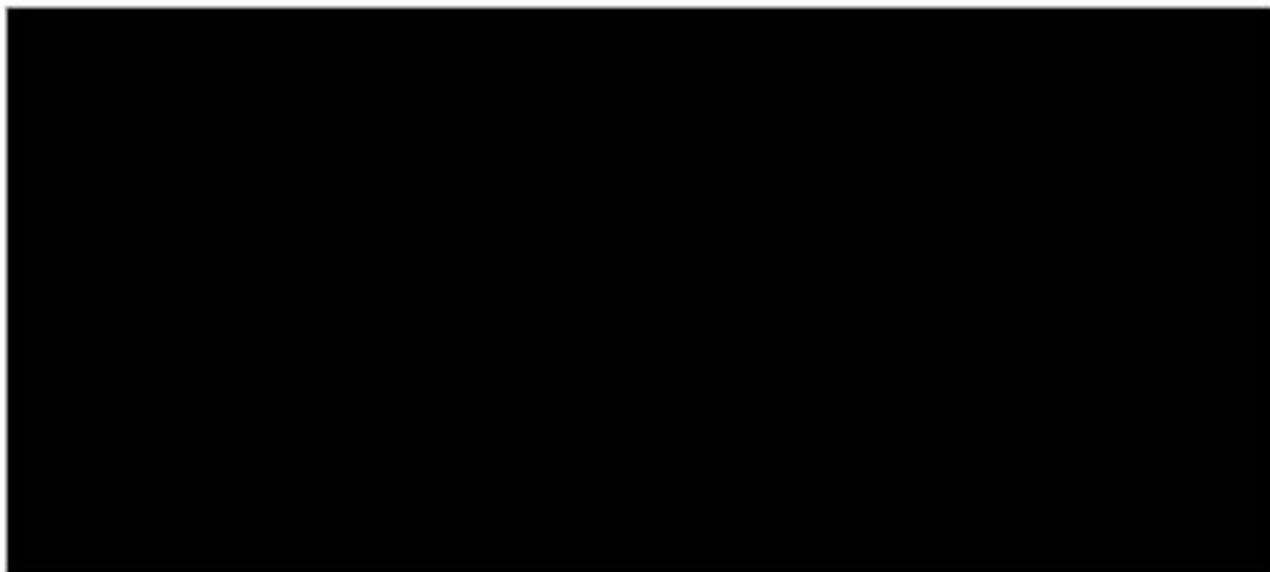
Rys. 5. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotyribu vs pemetreksed + cisplatyna – analiza z RSS (Rysunek 11).



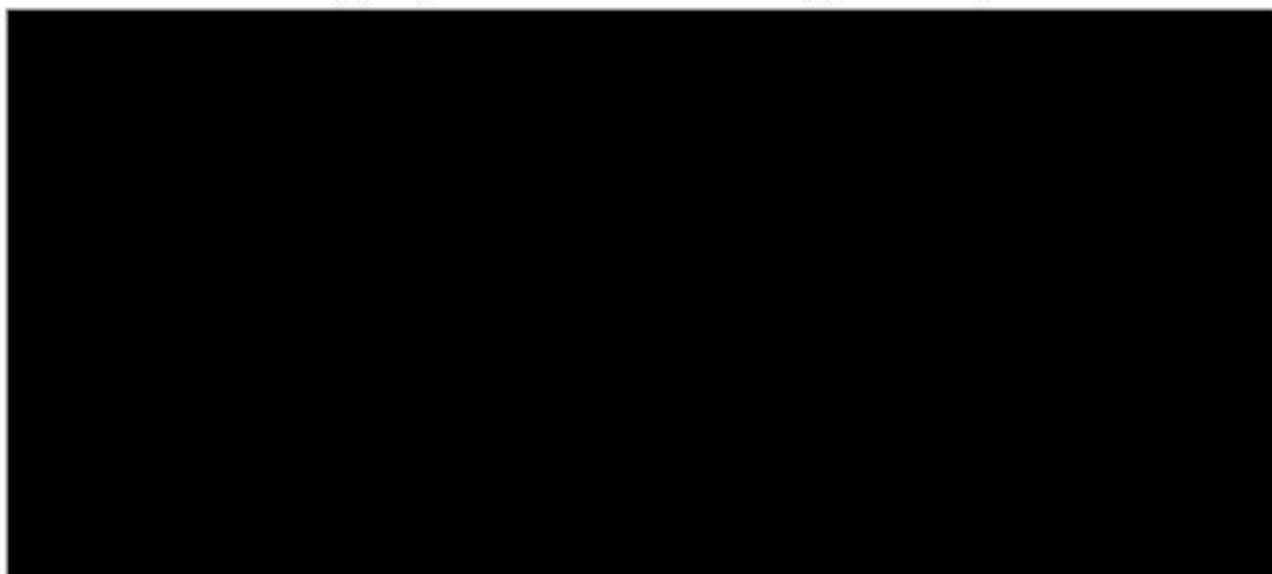
Rys. 6. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotyribu vs pemetreksed – analiza z RSS (Rysunek 15).



Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs docetaksel – analiza z RSS (Rysunek 19).



Rys. 8. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs winorelbina/gemcytabina/BSC – analiza z RSS (Rysunek 23).



Spis rysunków

Rys. 1. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs pem etreksed + cisplatyna – analiza bez RSS (Rysunek 9).	32
Rys. 2. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs pemetreksed – analiza bez RSS (Rysunek 13).	32
Rys. 3. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs docetaksel – analiza bez RSS (Rysunek 17).	33
Rys. 4. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs winorelbina/gemcytabina/BSC – analiza bez RSS (Rysunek 21).	33
Rys. 5. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs pemetreksed + cisplatyna – analiza z RSS (Rysunek 11).	36
Rys. 6. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs pemetreksed – analiza z RSS (Rysunek 15).	36
Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs docetaksel – analiza z RSS (Rysunek 19).	37
Rys. 8. Krzywa akceptowalności dla porównania kryzotynibu vs winorelbina/gemcytabina/BSC – analiza z RSS (Rysunek 23).	37

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria selekcji badań dla komparatorów w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 2. Kryteria włączenia i wykluczenia.	15
Tab. 3. Wyjściowe dane demograficzne.	19
Tab. 4. Przyczyny nieukończenia badania.	21
Tab. 5. Metodyka badań.	22
Tab. 6. Ocena jakości badań wg NICE.	24
Tab. 7. Wyniki uzyskane w badaniu Oz 2015.	26
Tab. 8. Wyniki uzyskane w badaniu Reiss 2013.	26
Tab. 9. Wyniki uzyskane w badaniu EUCROSS.	26
Tab. 10. Wyniki uzyskane w badaniu EUROS1.	26
Tab. 11. Wyniki uzyskane w badaniu METROS.	27
Tab. 12. Wyniki uzyskane w badaniu Zhang 2016.	27
Tab. 13. Wyniki uzyskane w badaniu Kim 2013.	27
Tab. 14. Wyniki uzyskane w badaniu Scheffler 2015.	28
Tab. 15. Wyniki uzyskane w badaniu Song 2016.	28
Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej – analiza bez RSS (Tabela 65, Tabela 69, Tabela 73, Tabela 77).	30
Tab. 17. Scenariuszowa analiza wrażliwości – analiza bez RSS (Tabela 66, Tabela 70, Tabela 74, Tabela 78).	30
Tab. 18. Wyniki analizy podstawowej – analiza z RSS (Tabela 67, Tabela 71, Tabela 75, Tabela 79).	34
Tab. 19. Scenariuszowa analiza wrażliwości – analiza z RSS (Tabela 68, Tabela 72, Tabela 76, Tabela 80).	34