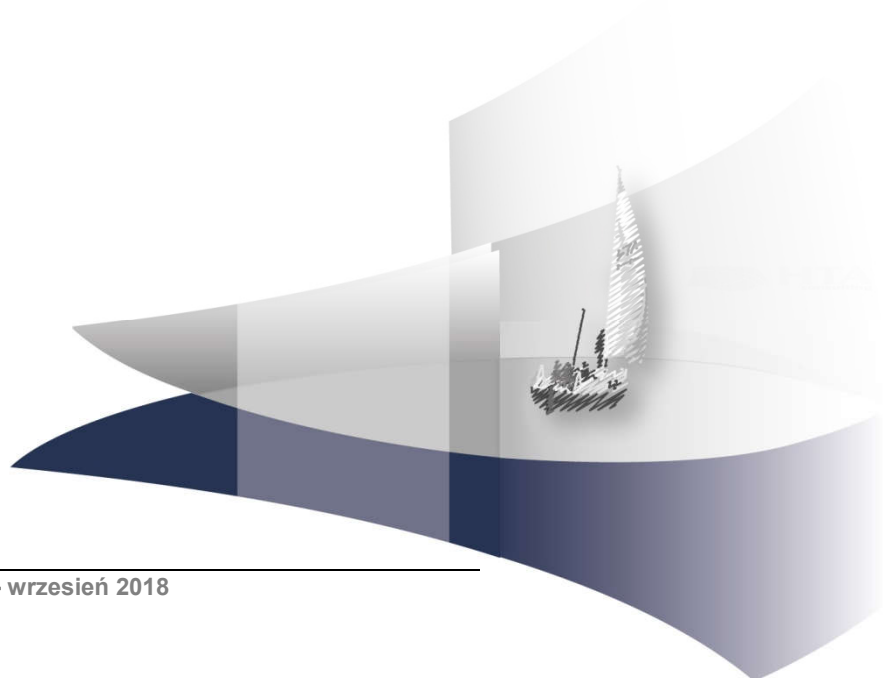


ANALIZA EKONOMICZNA

ALEKTYNIB (ALECENSA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM, ALK-DODATNIM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU TERAPII KRYZOTYNIBEM

Wersja 2.00



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Cost-utility model of alectinib compared to ceritinib, chemotherapy and best supportive care (BSC) for the treatment of ALK positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib* [1] opracowanej na zlecenie firmy Roche Polska.

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: luty 2018 roku

W dniu 5 września 2018 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Pliku obliczeniowego nie poddano korekcie obliczeniowej ze względu na formę przeprowadzenia analizy (dostosowanie modelu polegające na przypisaniu danych źródłowych).

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| STRESZCZENIE | 8 |
| 1. WPROWADZENIE..... | 11 |
| 1.1. Cel | 11 |
| 1.2. Problem zdrowotny | 12 |
| 1.3. Interwencja oceniana | 13 |
| 1.4. Komparatory..... | 13 |
| 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy..... | 15 |
| 2. METODYKA | 16 |
| 2.1. Technika analityczna..... | 16 |
| 2.2. Struktura modelu | 17 |
| 2.3. Populacja docelowa | 19 |
| 2.4. Porównywane interwencje | 20 |
| 2.5. Perspektywa analizy | 20 |
| 2.6. Horyzont czasowy analizy..... | 20 |
| 2.7. Efekty zdrowotne..... | 21 |
| 2.8. Użyteczności stanów zdrowia | 21 |
| 2.9. Koszty..... | 21 |
| 2.10. [REDAKOWANE] | |
| 2.11. Dyskontowanie | 22 |
| 2.12. Korekta połowy cyklu | 23 |
| 2.13. Próg opłacalności..... | 23 |
| 2.14. Analiza wrażliwości | 23 |
| 3. DANE ŹRÓDŁOWE | 25 |
| 3.1. Charakterystyka populacji..... | 25 |
| 3.2. Schematy leczenia i dawkowania | 26 |
| 3.2.1. Alektynib oraz CTH | 26 |
| 3.2.2. Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu pacjentów z NDRP..... | 27 |
| 3.3. Efektywność interwencji | 27 |
| 3.3.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) | 27 |
| 3.3.2. Przeżycie całkowite (OS) | 30 |
| 3.4. Czas trwania leczenia | 32 |
| 3.5. Bezpieczeństwo | 33 |

| | | |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.6. | Użyteczności stanów zdrowia | 34 |
| 3.6.1. | Dane z badania ALUR | 34 |
| 3.6.2. | Dane zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury | 34 |
| 3.6.3. | Założenia analizy | 35 |
| 3.7. | Koszty..... | 37 |
| 3.7.1. | Koszty leków | 37 |
| 3.7.2. | Koszty podania leków | 40 |
| 3.7.3. | Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii..... | 41 |
| 3.7.4. | Koszty leczenia działań niepożądanych..... | 43 |
| 3.7.5. | Koszty leczenia po progresji choroby..... | 45 |
| 3.7.6. | Koszty leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego..... | 48 |
| 4. | CHARAKTERYSTYKA MODELU..... | 49 |
| 4.1. | Założenia..... | 49 |
| 4.2. | Zasada działania | 50 |
| 4.3. | Opcje modelu | 50 |
| 5. | WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ | 52 |
| 5.1. | Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych..... | 52 |
| 5.2. | Wyniki analizy podstawowej..... | 52 |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| 5.3. | Analiza PSA | 56 |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| 6. | JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI..... | 64 |
| 6.1. | Scenariusze analizy wrażliwości..... | 64 |
| 6.2. | Wyniki..... | 65 |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| 7. | WALIDACJA..... | 72 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.1. Walidacja wewnętrzna | 72 |
| 7.2. Walidacja konwergencji..... | 72 |
| 7.3. Walidacja zewnętrzna | 73 |
| 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI | 74 |
| 9. OGRANICZENIA..... | 76 |
| 10. Dyskusja | 77 |
| 11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI | 79 |
| 12. BIBLIOGRAFIA | 82 |
| 13. SPIS RYSUNKÓW, TABEL, WYKRESÓW..... | 85 |
| ANEKS A..... | 88 |
| A.1. Przegląd systematyczny | 88 |
| A.1.1. Analizy ekonomiczne | 88 |
| A.1.2. Użyteczności..... | 92 |
| A.2. Parametry modelu | 97 |
| A.3. Leczenie przerzutów do OUN | 100 |
| A.4. Leki uwzględnione w analizie..... | 101 |
| A.4.1. Komparatory..... | 101 |
| A.4.2. Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP | 102 |
| A.4.3. Substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym | 102 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE | Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>) |
| AIC | Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>) |
| ALC | Alektynib |
| ALK+ | Rearanżacja w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma kinase</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| bd | Brak danych |
| CEAC | Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CTH | Chemioterapia standardowa złożona z docetakselu lub pemetreksedu |
| CUA | Analizy kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>) |
| DCT | Docetaksel |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami NFZ |
| ECOG | Skala sprawności i jakości życia pacjentów onkologicznych (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EQ-5D | Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HR | Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICER | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LY | Lata życia (<i>Life Years</i>) |

| | |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KM | Estymator Kaplana-Meiera (<i>Kaplan–Meier estimator</i>) |
| NDRP | Niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| NOS | NDRP bez ustalonego typu histologicznego (<i>NSCLC not otherwise specified</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>) |
| p.c. | Powierzchnia ciała |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>) |
| PMX | Pemetreksed |
| PL | Program lekowy |
| PSA | Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>) |
| QALY | Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>) |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| SE | Błąd standardowy (<i>Standard error</i>) |

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alektynibu (Alecensa®) stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy w postaci kosztów oraz efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem porównywanych schematów zostały oszacowane przy wykorzystaniu dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu: *Cost-utility model of alectinib compared to ceritinib, chemotherapy and best supportive care (BSC) for the treatment of ALK positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib* dostosowanego do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w [REDACTED] horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności) w kohorcie 1000 pacjentów. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji z zastosowaniem modelowania typu *partitioned survival*. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia: brak progresji, progresja choroby oraz zgon.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem.

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (alektynib, ALC) z chemioterapię standardową (CTH) obejmującą monoterapię pemetreksedem lub docetakselem, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz, w ramach analizy wrażliwości, spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badania ALUR oraz publikacji Chouaid 2013. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (w ramach analizy wrażliwości). Cenę preparatu Alecensa® otrzymano od Zamawiającego. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) i koszty związane z zastosowaniem porównanych terapii osobno dla interwencji ocenianej i komparatora.

Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich.

■ Wyniki

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Analiza wrażliwości

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują na około [redacted] wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z NDRP stosujących alektynib zamiast chemioterapii standardowej po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostęp do terapii ukierunkowanej molekularnie dającej szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości podjęcia skutecznego leczenia.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alektynibu (Alecensa®) stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP, ang. *non small-cell lung cancer*) o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK+) po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem (CRZ).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca spełniający następujące kryteria:

- podtyp gruczolowy lub wielkokomórkowy lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),
- obecność rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego,
- wcześniejsze niepowodzenie leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.

Interwencja

Alektynib (Alecensa®) w dawce 600 mg podawany dwa razy na dobę.

Komparatory

Komparatorem dla alektynibu (ALC) w ramach analiz HTA będzie:

- pemetreksed (PMX) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania,
- docetaksel (DCT) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (kod ICD-10: C34) jest najczęściej występującym podtypem nowotworu złośliwego płuca (85% wszystkich przypadków). Wyróżnia się 4 typy histologiczne NDRP: gruczołowy, płaskonabłonkowy, wielkokomórkowy oraz nieokreślony [2]. Ze względu na długi czas bezobjawowego przebiegu NDRP, u około 70% pacjentów nowotwór ten jest diagnozowany w momencie lokalnego zaawansowania choroby lub stadium rozsiewu choroby (stadium IIIB/IV) [2, 3].

W komórkach NDRP mogą występować zmiany molekularne, wpływające na przebieg choroby. Jedną z nich jest rearanżacja w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego. Rearanżacja ALK powoduje powstawanie białka fuzyjnego (ELM4-ALK) przyczyniającego się do niekontrolowanego i agresywnego wzrostu komórek nowotworowych. Nowotwór, w którym obecna jest rearanżacja lub translokacja genu ALK określa się jako ALK-dodatni (ALK+) [2, 4, 5]. Rearanżacja genu ALK występuje u około 4–6% pacjentów z NDRP. Jej obecność w dużym stopniu jest związana z gruczołowym podtypem histologicznym NDRP [5, 6].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2014 roku odnotowano nieco ponad 22 tys. przypadków zachorowań na raka płuca, które występowały częściej u mężczyzn (73% wszystkich przypadków). Zgonów z powodu raka płuca w 2014 roku było ponad 23 tys. [7]. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) opublikowanymi przez AOTMiT w AWA dla leku pembrolizumab, w 2015 roku w Polsce liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 (rak płuca) wynosiła prawie 77 tys. [8]. Z kolei WHO szacuje, że w Polsce w 2012 roku chorobowość roczna, 3-letnia oraz 5-letnia związana z rakiem płuca wynosiła odpowiednio 11,6 tys., 21,9 tys. oraz 26,8 tys.

Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu. W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP obejmującym stadia IIIB oraz IV, rokowanie jest złe – odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynosi jedynie 3%. Z kolei u chorych w uogólnionym stadium NDRP (IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są rzadkie [9]. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym NDRP i stwierdzoną rearanżacją genu ALK jest niekorzystne, zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych standardowymi metodami (np. chemioterapią), u których odsetek 5-letnich przeżyć szacuje się na około 5%. W tej grupie chorych zastosowanie leku celowanego (inhibitor ALK) znacznie poprawia rokowanie, przyczyniając się do około 3-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia [4, 10].

U około 10–20% chorych z NDRP wykrywane są przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN, ang. *central nervous system metastases*). U pacjentów, u których występuje rearanżacja genu ALK odsetek ten może sięgać nawet 35%. Rokowanie dla tej grupy pacjentów jest mało optymistyczne, mediana przewidywanej długości życia wynosi 7 miesięcy, a przy dużej liczbie przerzutów do OUN spada nawet do 3 miesięcy. Pomimo rozwoju metod leczenia NDRP, w tym NDRP ALK+, przerzuty do OUN pozostają wysoce odporne na leczenie. Przykładem leku wykazującym skuteczne działanie w obrębie OUN jest alektynib, który w przeciwieństwie do kryzotynibu przenika przez barierę krew-mózg i pozostaje w OUN [7].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [7].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych; kod ATC: L01XE36 [11].

Wskazania do stosowania: Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Alecensa® w monoterapii jest wskazany również w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej leczonych kryzotyningiem [11].

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem podawania leku Alecensa, powinien być potwierdzony status ALK+ NDPR u pacjenta. Zalecana dawka to 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy w ciągu doby podczas posiłku. Całkowita dobową dawką wynosi 1200 mg [11].

Status rejestracyjny: Alektynib (Alecensa®) otrzymał w dniu 16 lutego 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. W dniu 18 grudnia 2017 roku poszerzono wskazanie produktu leczniczego Alecensa® w monoterapii o wskazanie do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca [11].

Status refundacyjny w Polsce: Alektynib nie jest obecnie refundowany w Polsce [12].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [9].

1.4. Komparatory

Docetaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany (kod ATC: L01CD 02) [13–15].

Wskazania do stosowania: Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaksel w skojarzeniu z cisplatiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu [13–15].

Poza tym docetaksel jest również wskazany w terapii:

- raka piersi,
- raka gruczołu krokowego,
- gruczolakorak żołądka,
- raka głowy i szyi [13–15].

Dawkowanie i sposób podawania: U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² p.c. docetakselu w monoterapii [13–15].

Status rejestracyjny: Docetaksel (produkt leczniczy Taxotere) otrzymał w dniu 27 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 27 listopada 2005 roku [13–15].

Status refundacyjny w Polsce: Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku, produkty lecznicze Camitotic, Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord są dostępne bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.19 obwieszczenia) [12].

Pemetreksed

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe (cytostatyki), analogi kwasu foliowego (kod ATC: L01BA04) [16].

Wskazania do stosowania: Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [16].

Poza tym pemetreksed jest również wskazany w terapii złośliwego międzybłoniaka opłucnej [16].

Dawkowanie i sposób podawania: w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² p.c. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia [16].

Status rejestracyjny: Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku [16].

Status refundacyjny: Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku, pemetreksed (produkt leczniczy Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Zentiva) jest dostępny bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C49) [12].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [17], w której przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [18] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów efektywności oraz rekomenduje się wykonanie obu typów analiz jednocześnie. Takie podejście zastosowano zatem w niniejszej analizie. Postępowanie takie jest dodatkowo poparte wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej, w której wykazano wyższą skuteczność oraz lepszy profil bezpieczeństwa alektynibu w porównaniu do terapii standardowej.

W ramach porównania bezpośredniego wykazano, że stosowanie ALC w porównaniu z CTH znacznie wydłuża czas wolny od progresji choroby (PFS), a obserwowane różnice osiągają istotność nie tylko statystyczną, ale i mają znaczną wartość kliniczną. Mediana przeżycia bez progresji NDRP wśród leczonych ALC wyniosła prawie [redacted], podczas gdy pacjenci leczeni CTH uzyskiwali medianę PFS wynoszącą jedynie niecałe [redacted]. Wysoka skuteczność ALC w porównaniu z CTH została także potwierdzona w gorzej rokującej i trudnej w leczeniu populacji pacjentów z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Terapia ALC, mimo ponad 3-krotnie dłuższego okresu leczenia, nie zwiększa ryzyka wystąpienia reakcji toksyczności w porównaniu z CTH [17].

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Koszty oraz efekty zdrowotne (QALY) dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w [REDACTED] horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności).

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L} - \frac{\text{koszt}_K}{QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje większe efekty zdrowotne oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje mniejsze efekty zdrowotne oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [19], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.13). W opcji analizy z uwzględnieniem RSS oszacowana cena progowa, to cena przed uwzględnieniem zakładanego w wariancie z RSS zwrotu za opakowanie leku.

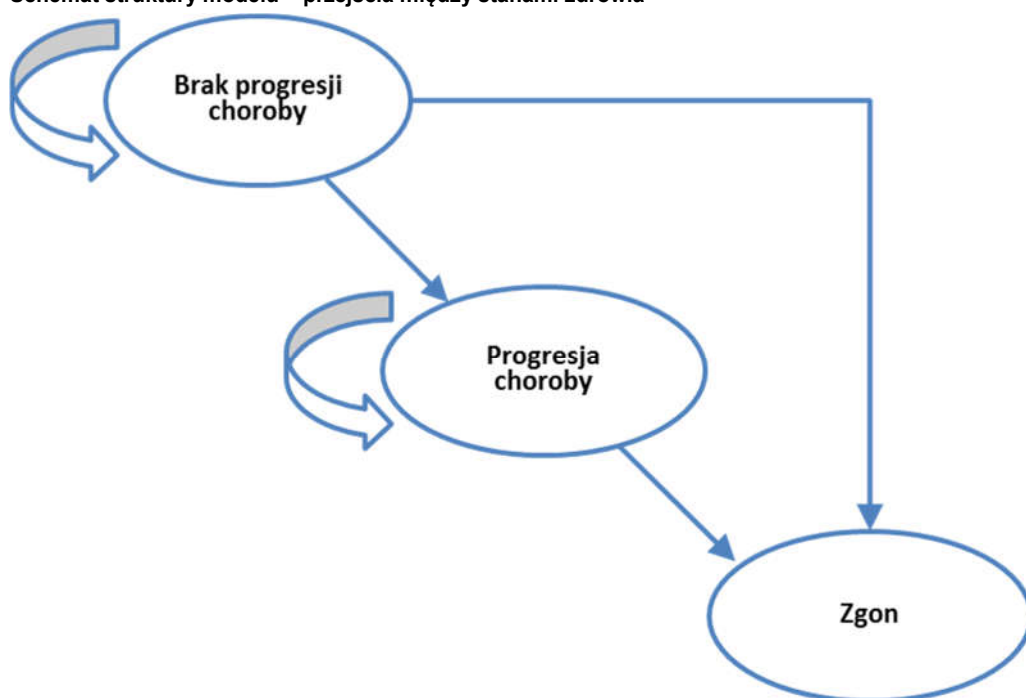
2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na modelu dostarczonej przez Wnioskodawcę: *Cost-utility model of alectinib compared to ceritinib, chemotherapy and best supportive care (BSC) for the treatment of ALK positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib* [1]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

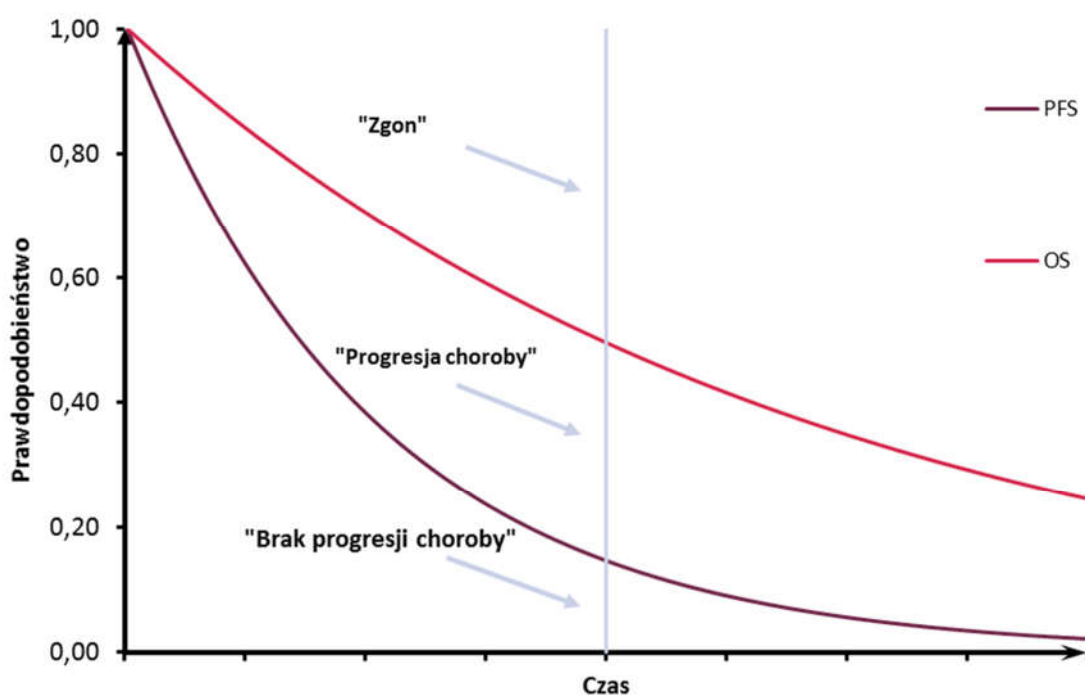
Model skonstruowano jako model kohortowy przy uwzględnieniu [REDACTED] horyzontu czasowego (który został utożsamiony z horyzontem dożywoć) i tygodniowej długości cyklu. Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*) określone dla ocenianych leków. Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel. Dodatkowo, w celu przeprowadzenia symulacji Monte Carlo w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA, ang. *Probability Sensitivity Analysis*), wykorzystano język VBA.

W modelu wyróżniono następujące stany: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon” (Rysunek 1). Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie (przedstawione szczegółowo w rozdziale 3.6) oraz koszty (por. rozdz. 3.7). Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



Rysunek 2.
Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie



W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby

zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

2.3. Populacja docelowa

[Redacted content]

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (alektynib, preparat Alecensa®, podawany doustnie w dawce 1200 mg codziennie) z terapią standardową (CTH) wybieraną przez lekarza prowadzącego spośród następujących opcji stosowanych w monoterapii:

- pemetreksed *i.v.* w dawce 500 mg/m² p.c. lub
- docetaksel *i.v.* w dawce 75 mg/m² p.c. podawane raz na 3 tygodnie.

Opis wymienionych interwencji przedstawiono w rozdziałach 1.3 oraz 1.4. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie ustalono w oparciu o odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [19], analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w [REDACTED] horyzoncie czasowym. Horyzont taki, biorąc pod uwagę średni wiek oraz czas przeżycia pacjentów z populacji docelowej, można uznać za odpowiadający dożywniemu. Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w horyzoncie dożywniem związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, w ramach analizy

wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego (Scenariusz H-1). Przetestowano horyzont o długości █████

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [17]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*).

Źródła danych, z których zaczerpnięto wartości efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

| Kategoria | Źródło danych |
|----------------------------|-------------------------------------------|
| Efektywność i śmiertelność | Badanie ALUR [21], NP28761 i NP28673 [22] |
| Zdarzenia niepożądane | Badanie ALUR [21, 23] |

2.8. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- „brak progresji choroby” w rozróżnieniu na stosowane leczenie (ALC, CTH),
- „progresja choroby” – użyteczność naliczana wszystkim pacjentom po wystąpieniu progresji.

Wartości użyteczności dla stanu „brak progresji choroby” w ramieniu ALC i CTH zaczerpnięto z badania ALUR, dla stanu „progresja choroby” wyznaczono na podstawie danych zawartych w publikacji Chouaid 2013 [24]. W analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych, opcja ta uwzględniana została w ramach analizy wrażliwości.

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty interwencji oraz leków dodatkowych,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia po progresji choroby,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia przerzutów do OUN (uwzględnione tylko w ramach analizy wrażliwości).

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

| Kategoria | Źródło danych |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koszty interwencji oraz leków dodatkowych | Dane Zamawiającego, obwieszczenie MZ [12], IkarPro [25], serwis Medycyna Praktyczna, |
| Koszty podania leków | Zarządzenie Nr 54/2017/DGL (chemioterapia) [26] |
| Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia | Zarządzenie Nr 3/2018/DGL (programy lekowe) [27], Zarządzenie Nr 54/2017/DGL (chemioterapia) [26] |
| Koszty leczenia po progresji choroby | Zarządzenie Nr 54/2017/DGL (chemioterapia) [26], obwieszczenie MZ [12], IkarPro [25], serwis Medycyna Praktyczna, Mucha 2003 [28] |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | Statystyki JGP [29] |
| Koszty leczenia przerzutów do OUN | Statystyki JGP [29] |

[REDACTED]

[REDACTED]

2.11. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [18] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [19].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz D-1).

2.12. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, aby pacjenci przechodzili pomiędzy stanami na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [18].

2.13. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [30].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.14. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki

pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań; w przypadku braku możliwości wyznaczenia odchylenia z badań w analizie przyjęto wartość błędu standardowego równą 20% wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (powierzchnia ciała) przyjęto rozkład normalny; ze względu na symetryczne skupienie zmiennej wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład gamma, zgodnie z oryginalną strukturą modelu.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- powierzchni ciała pacjentów,
- efektywności interwencji (krzywe OS, PFS),
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów uwzględnionych w analizie.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Z uwagi na brak dostępnych danych dla populacji polskiej, charakterystykę populacji uwzględnioną w analizie podstawowej określono na podstawie danych z badania ALUR [21] tj. głównego źródła danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów – parametr uwzględniony wyłącznie w celu weryfikacji wyższej śmiertelności wynikającej z krzywych OS rozważanych w analizie niż śmiertelność w populacji ogólnej,
- powierzchnię ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość stosowanych dawek leków w schemacie CTH.

Średnią powierzchnię ciała (parametr nieraportowany bezpośrednio w badaniu ALUR) wyznaczono na podstawie danych z tego badania odnośnie do masy ciała oraz wzrostu pacjentów przy użyciu wzoru Du Bois:

$$\text{Powierzchnia ciała} = \text{masa ciała}^{0,425} \cdot \text{wzrost}^{0,725} \cdot 0,007184$$

Charakterystykę pacjentów uwzględnioną w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyka pacjentów – założenia analizy podstawowej

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Wiek | ■ | |
| Masa ciała ogółem ^a | ■ | ALUR [21] |
| Wzrost ogółem ^a | ■ | |
| Powierzchnia ciała ogółem | ■ | Obliczenia własne (na podstawie danych z badania ALUR [21] przy użyciu wzoru Du Bois) |

a) parametr wykorzystany w analizie wyłącznie do wyznaczenia powierzchni ciała pacjentów

Ponieważ powierzchnia ciała pacjentów determinuje koszty CTH, zmianę wartości parametru przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Uwzględniono zmianę parametru o +/- 20% względem wartości podstawowej (scenariusze PC-1 i PC-2).

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

| Wariant analizy | Powierzchnia ciała pacjentów |
|--------------------|------------------------------|
| Analiza podstawowa | ██████ |
| Scenariusz PC-1 | ██████ |
| Scenariusz PC-2 | ██████ |

3.2. Schematy leczenia i dawkowania

3.2.1. Alektynib oraz CTH

Nie odnaleziono danych na temat rozpowszechnienia DCT i PMX stosowanych przez polskich pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym w analizie podstawowej rozpowszechnienie leków stosowanych w ramach CTH określono na podstawie danych z badania ALUR [21], tym samym zachowując spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie efektami zdrowotnymi i kosztami. W ramach analizy wrażliwości testowano użycie jednej z substancji: DCT lub PMX (scenariusze DCT_100 i PMX_100).

Tabela 5.
Rozpowszechnienie substancji w ramach CTH

| Substancja | Analiza podstawowa | Scenariusz DCT_100 | Scenariusz PMX_100 |
|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Docetaksel | ██████ | 100% | 0% |
| Pemetreksed | ██████ | 0% | 100% |

Schemat dawkowania ALC, DCT oraz PMX ustalono w oparciu o ChPL tych substancji. Schematy dawkowania przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). Dawkowanie DCT i PMX jest zgodne z zaleceniami postępowania terapeutycznego PTOK [10], a także z dawkowaniem przyjętym w badaniu ALUR.

Tabela 6.
Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie

| Substancja | Dawka | Częstotliwość podawania | Źródło |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| Alektynib | 600 mg | 2 razy na dobę codziennie | ChPL [11] |
| Docetaksel | 75 mg/m ² p.c. | 1 raz na dobę co 3 tygodnie | ChPL [13–15] |
| Pemetreksed | 500 mg/m ² p.c. | 1 raz na dobę co 3 tygodnie | ChPL [16] |

3.2.2. Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu pacjentów z NDRP

W przypadku stosowania DCT oraz PMX zaleca się podanie dodatkowej premedykacji. W terapii DCT stosuje się dodatkowo doustny kortykosteroid w dawce 16 mg na dobę, zaś w przypadku PMX w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę. Podanie deksametazonu powinno nastąpić w dniu poprzedzającym zastosowanie DCT lub PMX, w dniu zastosowania leku oraz w dniu następnym [13–16]. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci przyjmujący PMX powinni również otrzymać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i witaminę B12. Zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego kwas foliowy i witamina B12 powinny być przyjmowane nie tylko podczas stosowania PMX, ale również przed pierwszą dawką i po podaniu ostatniej dawki PMX [16]. Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego w analizie uwzględniono dodatkowe podanie kwasu foliowego i witaminy B12 przed rozpoczęciem terapii PMX oraz w trakcie jej trwania, zaś nie uwzględniono dodatkowego podania tych leków po zakończeniu leczenia PMX. Ze względu na znikome koszty dodatkowej premedykacji założenie to nie wpływa na wyniki przeprowadzonej analizy.

Schematy dawkowania substancji pomocniczych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 7.
Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie

| Lek | Dawka | Częstotliwość podawania |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deksametazon | 16 mg w przypadku stosowania DCT 8 mg przypadku stosowania PMX | przez 3 dni co 3 tygodnie |
| Kwas foliowy | 0,8 mg ^a | 5 dawek przed rozpoczęciem leczenia PMX, 1 raz na dobę przez cały cykl leczenia PMX |
| Witamina B12 | 1 mg | 1 mg przed rozpoczęciem leczenia PMX, 1 raz na dobę co 3 cykle (21-dniowe) w dniu zastosowania PMX |

a) średnia dawka przy uwzględnieniu dostępnych opakowań leku (zalecana dawka od 0,35 do 1 mg dziennie)

3.3. Efektywność interwencji

Skuteczność ALC oraz CTH w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby została wyznaczona na podstawie danych z badania klinicznego ALUR [23]. Efektywność CTH również w zakresie przeżycia całkowitego określono w oparciu o dane z badania ALUR. W przypadku ALC dane w zakresie przeżycia całkowitego autorzy oryginalnego modelu ustalili w oparciu o skumulowane dane z 2 badań jednoramiennych II fazy oceniających skuteczność ALC po wystąpieniu progresji u pacjentów stosujących CRZ: NP28761 oraz NP28673 [22].

3.3.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

3.3.2. Przeżycie całkowite (OS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Czas trwania leczenia

Zgodnie z zapisami proponowanego PL, leczenie ALC kontynuowane jest do chwili wystąpienia progresji, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub zgonu [31]. Podobne kryteria zastosowano również w badaniu ALUR dla wszystkich ramion (ALC, DCT, PMX). W związku z tym czas trwania leczenia ALC i CTH wyznaczany jest w oparciu o krzywe PFS (na podstawie danych z badania ALUR [21]).

[REDACTED]



3.5. Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej [17]. Dane odnośnie do bezpieczeństwa analizowanych terapii zostały zaczerpnięte z badania ALUR [21, 23]. Na potrzeby analizy ekonomicznej wyodrębniono tylko działania stopnia 3.-5. raportowane u przynajmniej 5% pacjentów w ramieniu ALC bądź CTH. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5. raportowane u ponad 5% pacjentów w ramieniu ALC lub CTH

| Zdarzenie niepożądane | ALC | CTH |
|-------------------------------|-----|-----|
| Anemia | ■ | ■ |
| Gorączka neutropeniczna | ■ | ■ |
| Neutropenia | ■ | ■ |
| Zaburzenia układu pokarmowego | ■ | ■ |
| Zmęczenie | ■ | ■ |

Uwzględnionym działaniom niepożądanym przypisane zostały koszty (szczegóły w rozdziale 3.7) oraz wyłącznie w ramach analizy wrażliwości spadki użyteczności (szczegóły w rozdziale 3.6).

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- „brak progresji choroby” w rozróżnieniu na stosowane leczenie (ALC, CTH),
- „progresja choroby” – użyteczność naliczana wszystkim pacjentom po wystąpieniu progresji.

Dane dotyczące jakości życia raportowano z badania ALUR [21], tj. głównym źródle danych o efektywności ALC i CTH wykorzystanym w niniejszej analizie. Jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W badaniu zbierano dane oddzielnie dla pacjentów poddawanych terapii ALC i CTH.

W celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rozważanej populacji przeprowadzono przeszukanie systematyczne. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania oraz publikacji włączonych do analizy zamieszczono w rozdziale A.1.2.

3.6.1. Dane z badania ALUR

W badaniu ALUR pomiaru użyteczności dokonano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Przeprowadzono go co 6 tygodni począwszy od 0 do 60 tygodnia. Analizy dokonano przy użyciu modelu mieszanego (*mixed model*). Przeprowadzona analiza wykazała, że rodzaj terapii jest istotnym czynnikiem predykcyjnym użyteczności ($p\text{-value}<0,05$). W tabeli poniżej (Tabela 11) przedstawiono oszacowane w badaniu ALUR wartości użyteczności.

Tabela 11.
Użyteczności stanu „brak progresji choroby” – dane z badania ALUR

| Stan zdrowia | Użyteczność | SE | Źródło |
|------------------------------|-------------|----|-----------------------------|
| Brak progresji choroby – ALC | ■ | ■ | ALUR(model mieszany) [21] |
| Brak progresji choroby – CTH | ■ | ■ | ALUR ((model mieszany) [21] |

SE – błąd standardowy

3.6.2. Dane zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury

W celu zidentyfikowania innych źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie systematyczne. Szczegóły wyszukiwania zamieszczono w rozdziale A.1.2 (aneks). W tabeli poniżej (Tabela 12) przedstawiono dane z odnalezionych badań.

Tabela 12.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań porównujących użyteczności przed i po progresji

| Stan zdrowia | Chouaid 2013 | | | | Nafees 2008 | Labbe 2017 ^a |
|-------------------------------------|--------------|----------|--------------|--------|-------------|-------------------------|
| | I linia | II linia | III/IV linia | Ogółem | | |
| Brak progresji choroby (PFS) | 0,71 | 0,74 | 0,62 | 0,70 | 0,673 | 0,73 |
| Progresja choroby | 0,67 | 0,59 | 0,46 | 0,58 | 0,474 | 0,65 |

a) dane dla brytyjskich norm użyteczności ref, w publikacji dostępne wyniki również dla innych norm

W przeprowadzonym systematycznym przeszukaniu baz informacji medycznych pod kątem użyteczności stanów zdrowia odnaleziono również dane dotyczące spadków użyteczności związanych z występowaniem analizowanych zdarzeń u pacjentów z NDRP. Poniżej przedstawiono dane z badania Nafees 2008 (jedynego odnalezionego badania raportującego spadki użyteczności dla pacjentów z NDRP) dla działań niepożądanych uwzględnionych w analizie. Spadki użyteczności raportowane w badaniu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane z badania Nafees 2008

| Zdarzenie niepożądane | Spadek użyteczności | SE |
|-------------------------|---------------------|---------|
| Biegunka | -0,04680 | 0,01553 |
| Gorączka neutropeniczna | -0,09002 | 0,01633 |
| Neutropenia | -0,08973 | 0,01543 |
| Nudności i wymioty | 0,04802 | 0,01618 |
| Utrata włosów | -0,04495 | 0,01482 |
| Wysypka | -0,03248 | 0,01171 |
| Zmęczenie | -0,07346 | 0,01849 |

SE – błąd standardowy

3.6.3. Założenia analizy

Użyteczności dla pacjentów poddawanych terapii ALC i CTH ustalono w oparciu o wyniki z badania ALUR. Biorąc pod uwagę, że rodzaj terapii okazał się być istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym użyteczności oraz różnice w częstości występowania przerzutów do OUN, bezpieczeństwie oraz drodze podania (ustnie vs dożylnie) ALC w porównaniu z CTH, do stanu „brak progresji choroby” przypisano różne użyteczności w zależności od zastosowanej terapii.

Dla stanu „progresja choroby” przypisano wartość użyteczności raportowaną w badaniu Chouaid 2013, tj. jedynym odnalezionym badaniu, w którym użyteczność oceniana była w rozróżnieniu na linie leczenia. W analizie wykorzystano dane z badania Chouaid 2013 [24] dla pacjentów z progresją choroby po III/IV linii terapii.

Tabela 14.
Użyteczność stanu zdrowia – dane uwzględnione w analizie podstawowej

| Stan zdrowia | Użyteczność | SE | CI95% | Źródło |
|------------------------------|-------------|-------|--------------|-----------------------------|
| Brak progresji choroby – ALC | ■ | ■ | ■ | ALUR(model mieszany) [21] |
| Brak progresji choroby – CTH | ■ | ■ | ■ | ALUR ((model mieszany) [21] |
| Progresja choroby | 0,460 | 0,121 | (0,28; 0,63) | Chouaid 2013 [24] |

SE – błąd standardowy; bd – brak danych

W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości użyteczności dla rozważanych w analizie stanów zdrowia. Dla ALC dla stanu „brak progresji choroby” przyjęto wartość z badania ALEX – badania porównującego alektynib z kryzotyningiem stosowanymi w leczeniu NDRP ALK+ wśród wcześniej nieleczonych pacjentów (scenariusz U-1). Dla stanu „progresja choroby” w ramach analizy wrażliwości przyjęto wartości odpowiadające granicom przedziałów ufności dla stanu „progresja choroby” z badania Chouaid 2013 - scenariusz U2, U-3. Wartości uwzględnione w obliczeniach zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Użyteczności stanu „brak progresji choroby” uwzględnione w analizie wrażliwości

| Scenariusz analizy | Stan zdrowia | Użyteczność | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------|
| | | Wartość podstawowa | Wartość w AW |
| U-1 (użyteczność stanu „brak progresji choroby” dla ALC na podstawie badania ALEX) | Brak progresji choroby – ALC | ■ | ■ |
| | Brak progresji choroby – CTH | | ■ |
| | Progresja choroby | | 0,460 |
| U-2 (dolna granica przedziału ufności dla użyteczności po progresji na podstawie badania Chouaid 2013) | Brak progresji choroby – ALC | | ■ |
| | Brak progresji choroby – CTH | | ■ |
| | Progresja choroby | 0,460 | 0,28 |
| U-3 (górną granicę przedziału ufności dla użyteczności po progresji na podstawie badania Chouaid 2013) | Brak progresji choroby – ALC | | ■ |
| | Brak progresji choroby – CTH | | ■ |
| | Progresja choroby | 0,460 | 0,63 |

Założono, że przyjęte w analizie użyteczności dla ALC i CTH uwzględniają profile toksyczności tych terapii, i w związku z tym w analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę częstość oceny użyteczności w badaniu ALUR (co 6 tygodni), pomiary użyteczności mogły być dokonywane w okresach, w których działania niepożądane nie występowały. W związku z tym spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi uwzględnione zostały w ramach analizy wrażliwości (scenariusz U-4). Wartości spadków użyteczności przyjęto na podstawie publikacji Nafees 2008 [32]. W przypadku anemii oraz zaburzeń układu pokarmowego nie raportowano spadków użyteczności. W związku z tym dla anemii przyjęto taki spadek jak w przypadku neutropenii, zaś zaburzeniom układu pokarmowego przypisano spadek użyteczności dla nudności i wymiotów.

Czas trwania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto ze statystyk JGP z 2016 roku (uwzględniono średni czas hospitalizacji dla poszczególnych grup JGP uwzględnianych w oszacowaniach kosztów zdarzeń niepożądanych).

Tabela 16.
Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

| Zdarzenie niepożądane | Spadek użyteczności (SE) | Źródło | Czas trwania AEs [dni] | Spadek QALY |
|-------------------------------|--------------------------|------------------|------------------------|-------------|
| Anemia | -0,08973 (0,01543) | Założenie | 5,42 | -0,00133 |
| Gorączka neutropeniczna | -0,09002 (0,01633) | Nafees 2008 [32] | 5,42 | -0,00134 |
| Neutropenia | -0,08973 (0,01543) | Nafees 2008 [32] | 5,42 | -0,00133 |
| Zaburzenia układu pokarmowego | -0,04802 (0,01618) | Założenie | 3,41 | -0,00045 |
| Zmęczenie | -0,07346 (0,01849) | Nafees 2008 [32] | 3,52 | -0,00071 |

SE – błąd standardowy

3.7. Koszty

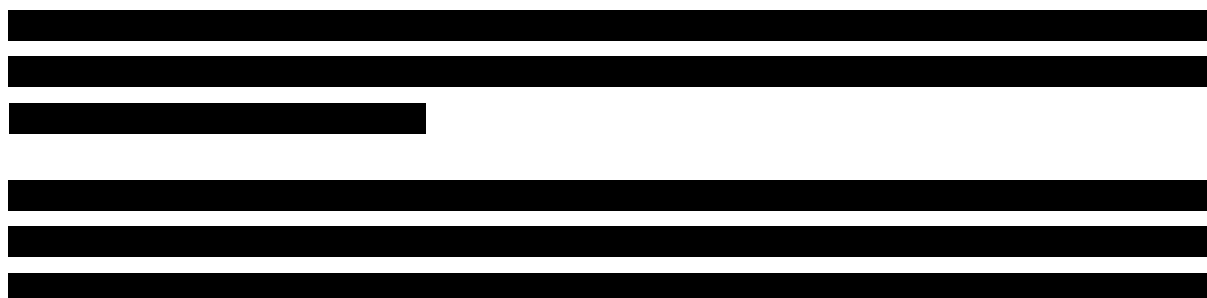
3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. Koszty alektynibu

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „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:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności [33].

Alektynib nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.



[Redacted Table]

3.7.1.2. Koszty pozostałych interwencji

W opcji [Redacted] koszty komparatorów (w ramach I linii leczenia i substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP) oraz pozostałych leków uwzględnionych w analizie (w ramach leczenia po progresji choroby) wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu IkarPro jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 11.2016-10.2017 r. [25]

W ramach opcji [Redacted] w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 11.2016 – 10.2017 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań.

Ceny oraz sprzedaż leków składających się na CTH zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3). Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie

| Substancja | Cena za mg | |
|-------------|------------|---------|
| | NFZ | Realna |
| Docetaksel | 3,72 zł | 0,77 zł |
| Pemetreksed | 5,53 zł | 2,97 zł |

3.7.1.3. Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP

W przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX przez 3 dni, począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania DCT lub PMX, należy dodatkowo zastosować lek z grupy kortykosteroidów. W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymują deksametazon. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci otrzymujący PMX powinni również otrzymywać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i podawaną domięśniowo witaminę B12. Szczegóły dotyczące dawkowania wymienionych substancji zamieszczono w rozdziale A.3.

Deksametazon podawany jest doustnie, więc jego koszt oszacowano na podstawie leków z wykazu otwartego zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [12].

Koszt kwasu foliowego oraz witaminy B12 zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [34], ze względu na fakt, iż substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP. W związku z dopuszczalną dawką kwasu foliowego określoną w ChPL, do wyznaczenia kosztu jednostkowego wybrano tylko te opakowania leku, w których dawka nie przekracza 1 mg. Z danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [34], wynika, że poza opakowaniem witaminy B12 zawierającym 5 ampułek po 1 mg dostępne jest również opakowanie zawierające 10 ampułek po 0,1 mg, co oznacza że pacjent musiałby otrzymać 10 zastrzyków celem zapewnienia mu zalecanej dawki leku. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt opakowania zawierającego 5 ampułek. Szczegółowe dane dotyczące leków zawierających substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP zestawiono w aneksie (rozd. A.3). Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Koszty jednostkowe substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP

| Substancja czynna | Cena za mg | |
|-------------------|------------|---------|
| | Pacjenta | NFZ |
| Witamina B12 | 1,65 zł | 0,00 zł |
| Kwas foliowy | 0,53 zł | 0,00 zł |
| Deksametazon | 0,09 zł | 0,68 zł |

Zgodnie z ChPL kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 (poza tygodniem poprzedzającym podanie pierwszej dawki PMX) powinny odbywać się w dniu zastosowania PMX. W związku z tym doliczono jedynie koszt związany z podaniem witaminy B12 przed pierwszym zastosowaniem PMX. Koszt kolejnych podań ponosi świadczeniodawca i jest on wliczonych w koszt hospitalizacji związanej z podaniem PMX.

Tabela 20.
Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP

| Substancja | Jednorazowy koszt przed 1-szym podaniem chemioterapii | | Koszt za 21 dni terapii | |
|------------|-------------------------------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| | NFZ | NFZ + pacjenta | NFZ | NFZ + pacjenta |
| PMX | 0,00 zł | 3,75 zł | 16,43 zł | 28,06 zł |
| DCT | 0,00 zł | 0,00 zł | 32,86 zł | 37,38 zł |

3.7.1.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii ALC i CTH, które wyznaczono z uwzględnieniem dawkowania oraz udziałów DCT i PMX wchodzących w skład CTH przedstawionych w rozdziale 3.2.

Tabela 21.
Koszty terapii uwzględnionych w analizie

| Schemat | Koszt NFZ | | Koszt NFZ + pacjenta | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|
| | | | | |
| ALC (1 tydz.) | | | | |
| CTH (21 dni) | 814,48 zł | 1 718,22 zł | 820,88 zł | 1 724,63 zł |
| CTH (21 dni) – scenariusz DCT_100 | 136,95 zł | 535,40 zł | 141,48 zł | 539,93 zł |
| CTH (21 dni) – scenariusz PMX_100 | 2 696,48 zł | 5 003,82 zł | 2 708,11 zł | 5 015,46 zł |

W przypadku schematu CTH uwzględniono koszty premedykacji

3.7.2. Koszty podania leków

Alektynib podawany jest w postaci tabletek, w związku z czym założono, że jego podanie nie powoduje powstawania kosztów (pacjent przyjmuje tabletki w domu), a kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii w programie lekowym (rozdz. 3.7.3).

Koszt podania DCT i PMX przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 54/2017/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [26]. W analizie założono, że podanie tych leków odbywa się w ramach świadczenia: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A* (Tabela 22).

Tabela 22.
Jednostkowy koszt podania DCT

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Nowa wycena punktu | Koszt NFZ |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|-----------|
| 5.08.05.0000175 | Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A | 378,56 | 1,00 zł a | 378,56 zł |

a) Ioraz aktualnej wyceny punktu (równej 52 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, wynoszącej 52 zł

Liczbę podań poszczególnych schematów chemioterapii w ramach terapii NDRP określono na podstawie ChPL docetakselu i pemetreksedu. Udziały substancji wchodzących w skład CTH zamieszczono w rozdziale 3.2. Zestawienie kosztów podania poszczególnych schematów leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszt podania interwencji i komparatorów

| Schemat | Koszt NFZ na 21-dniowy cykl |
|---------|-----------------------------|
| ALC | 0,00 zł |
| CTH | 378,56 zł |

3.7.3. Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Przyjęto, że monitorowanie leczenia DCT i PMX odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia 54/2017/DGL [35]). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące.

Tabela 25.
Koszt monitorowania leczenia DCT i PMX

| Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Nowa wycena punktu | Liczba wizyt na rok | Roczny koszt NFZ | Koszt NFZ na tydzień |
|-------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------------|
| Okresowa ocena skuteczności chemioterapii | 270,4 | 1,00 zł ^a | 6 | 1 622,40 zł | 124,37 zł |

a) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 52 zł) i ceny bazowej w przypadku świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, wynoszącej 52 zł

Podsumowanie tygodniowych kosztów monitorowania poszczególnych terapii z uwzględnieniem danych dotyczących ich udziałów przedstawionych w rozdziale 3.2 zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie

| Schemat | Tygodniowy koszt NFZ |
|---------|----------------------|
| ALC | ■ |
| CTH | 31,09 zł |

3.7.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3.-5.). Przyjęto, że ich leczenie wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016) [29]. W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.

Koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych naliczone są w modelu wszystkim pacjentom jednorazowo w pierwszym cyklu. W ramach analizy wrażliwości naliczono spadki użyteczności związane z występowaniem tych zdarzeń.

Anemia, gorączka neutropeniczna, neutropenia

Leczenie anemii, gorączki neutropenicznej oraz neutropenii oszacowano na podstawie średniej wartości wycen hospitalizacji określonych dla trzech grup chorób układu krwiotwórczego (Tabela 27).

Tabela 27.
Koszt hospitalizacji z powodu anemii, gorączki neutropenicznej i neutropenii

| Grupa JGP | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 14 832 | 4 767,08 zł |
| S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 23 943 | 1672,57 zł |
| S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 17 197 | 517,84 zł |
| Średnia ważona: | | 2 137,80 zł |

Zaburzenia układu pokarmowego

Leczenie zaburzeń układu pokarmowego oszacowano na podstawie średniej wartości wycen hospitalizacji określonych dla trzech grup chorób układu pokarmowego (Tabela 28).

Tabela 28.
Koszt hospitalizacji z powodu zaburzeń układu pokarmowego

| Grupa JGP | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| F46 Choroby jamy brzusznej | 96 824 | 1 668,70 zł |

| Grupa JGP | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| F58E Choroby zapalne jelit > 65 r.ż. | 5 755 | 5 547,54 zł |
| F58F Choroby zapalne jelit < 66r.ż. | 11 861 | 4 019,07 zł |
| Średnia ważona: | | 2 107,36 zł |

Zmęczenie

Dla leczenia szpitalnego przyjęto, że wskazaniem właściwym dla realizacji świadczeń udzielanych pacjentom ze zmęczeniem może być kacheksja, która rozliczana jest w ramach grupy chorób jamy brzusznej (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszt hospitalizacji pacjentów ze zmęczeniem

| Grupa JGP | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| F42 - Duże zabiegi jamy brzusznej | 20 420 | 8 366,08 zł |
| F46 - Choroby jamy brzusznej | 96 824 | 1 668,70 zł |
| Średnia ważona: | | 2 835.16 zł |

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 30). Po uwzględnieniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w rozdziale 3.4 łączny koszt leczenia AEs w ramieniu ALC oszacowano [REDACTED], zaś w ramieniu CTH [REDACTED].

Tabela 30.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-5. uwzględnione w analizie

| Zdarzenie niepożądane | Koszt NFZ przypadający na 1 zdarzenie |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Anemia | 2 137,80 zł |
| Gorączka neutropeniczna | 2 137,80 zł |
| Neutropenia | 2 137,80 zł |
| Zaburzenia układu pokarmowego | 2 107,36 zł |
| Zmęczenie | 2 835,16 zł |
| Średni koszt leczenia AEs w ramieniu ALC | [REDACTED] |
| Średni koszt leczenia AEs w ramieniu CTH | [REDACTED] |

3.7.5. Koszty leczenia po progresji choroby

W analizie założono, że w przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci przerywają terapię ALC / CTH. Założono, że po zakończeniu leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji przebieg choroby nadal jest monitorowany. W analizie przyjęto, że monitorowanie po wystąpieniu progresji choroby rozliczane będzie w analogiczny sposób jak monitorowanie leczenia DCT i PMX (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszty monitorowania po progresji choroby

| Kategoria | Koszt NFZ na cykl |
|----------------------------|-------------------|
| Monitorowanie po progresji | 31,09 zł |

Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Dodatkowo uwzględniono koszty związane z zastosowaniem leczenia przeciwbólowego. Szczegółowy wykaz danych wykorzystanych do obliczenia kosztów leków przeciwbólowych stosowanych po wystąpieniu progresji choroby zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3).

W celu odnalezienia informacji dotyczących leczenia przeciwbólowego w ocenianej populacji chorych przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) oraz zasobów internetowych. W wyniku przeszukania odnaleziono jedno badanie – Mucha 2003 [28], w którym raportowano dane dotyczące 40 pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi leczonych w Hospicjum Stacjonarnym w Białymstoku. Obserwacje powyższej populacji prowadzono od 01.07.2002 - 01.12.2002 aż do zgonu pacjenta (n=36) lub momentu utraty kontaktu z pacjentem (n=4). Wśród badanych pacjentów 90% (36 z 40 osób) wymagało leczenia przeciwbólowego w czasie prowadzenia obserwacji, w tym 75% (30 z 40 osób) skarżyło się na ból już w momencie przyjęcia do hospicjum. Pomimo tego, że badanie dotyczyło pacjentów w hospicjum stacjonarnym, w niniejszej analizie założono, że przedstawiony sposób leczenia przeciwbólowego będzie tożsamy ze stosowanym w przypadku pacjentów w hospicjum domowym lub leczonych ambulatoryjnie. Informacje na temat dokładnych udziałów poszczególnych preparatów przeciwbólowych zastosowanych zgodnie z drabiną analgetyczną WHO przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

Tabela 32.
Rodzaje i czas trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003

| Stopień drabiny analgetycznej WHO | Stosowane leki przeciwbólowe | Liczba osobodni | Odsetek |
|-----------------------------------|----------------------------------------|-----------------|---------|
| I | NLPZ i/lub paracetamol | 91/784 | 11,60% |
| II | Tramadol + NLPZ i/lub paracetamol | 267/784 | 34,10% |
| III | Silne opioidy + NLPZ i/lub paracetamol | 426/784 | 54,30% |

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

Pacjenci leczeni przeciwbólowo w hospicjum zgodnie z zasadami I stopnia drabiny analgetycznej WHO przez cały okres terapii otrzymywali analgetyki nieopiodowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne)

w kombinacji z paracetamolem lub każdy z nich osobno). W analizie założono, że okres stosowania każdego z podanych schematów (NLPZ, paracetamol, NLPZ + paracetamol) stanowił 1/3 całego czasu leczenia. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami II stopnia drabiny WHO oprócz schematów leczenia przeciwbólowego wykorzystywanego przez pacjentów w I stopniu drabiny otrzymali dodatkowo słaby opioid (tramadol). Założono również, iż okres stosowania każdego z rozważanych schematów (NLPZ + tramadol, paracetamol + tramadol, NLPZ + paracetamol + tramadol) stanowił 1/3 czasu leczenia w tej grupie chorych. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami III stopnia drabiny WHO otrzymywali silne opioidy (morfinę oraz fentanyl stosowany przezskórnie) w połączeniu z kombinacją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamolem lub z każdym z tych analgetyków nieopiodowych osobno (okresy stosowania tych schematów określono analogicznie jak w przypadku I i II stopnia drabiny analgetycznej WHO). Z powodu braku możliwości dokładnego oszacowania odsetka osób otrzymujących morfinę oraz fentanyl, założono że połowa pacjentów otrzymywała morfinę, a druga połowa fentanyl.

W celu oszacowania tygodniowego kosztu terapii przeciwbólowej u pacjentów przebywających w hospicjach domowych lub leczonych ambulatoryjnie obliczono średni koszt za 1 LDD w przypadku NLPZ, za tabletkę w przypadku produktów zawierających tramadol + paracetamol, za 1 dawkę fentanylu wynoszącą 75 µg/h oraz za 1 mg w przypadku pozostałych leków wykorzystywanych w terapiach przeciwbólowych (paracetamol, tramadol, morfina) na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych [12] oraz portalu Medycyna Praktyczna [34]. Średnią cenę substancji znajdujących się na wykazie leków refundowanych oszacowano jako średnią cenę leków zawierających z daną substancję czynną z części A i A1 wykazu leków refundowanych ważoną wielkością sprzedaży tych leków z okresu od 11.2016 r. do 10.2017 r. W przypadku fentanylu w obliczeniach uwzględniono tylko preparaty do podania przezskórnego. W przypadku paracetamolu średnią cenę za 1 mg substancji przyjęto na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna [34] jako średnią ważoną cenę za 1 mg wszystkich wyszczególnionych tam leków zawierających paracetamol (podawanych doustnie, doodbytniczo lub w formie infuzji). Szczegóły dotyczące cen oraz wielkości sprzedaży leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3).

Zbiornicze wyniki przeprowadzonych obliczeń zawierające średnie ceny za jednostki poszczególnych substancji używanych w terapiach przeciwbólowych, przeciętny koszt dzienny poszczególnych terapii z drabiny analgetycznej WHO, a także oszacowany dzienny koszt terapii przeciwbólowej w hospicjum domowym przedstawiają poniższe tabele (Tabela 33 – Tabela 35).

Tabela 33.
Średnie ceny za jednostkę substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym

| Substancja czynna | Jednostka | Perspektywa | |
|------------------------|-------------------------------|-------------|----------|
| | | NFZ | Pacjent |
| Paracetamol | 1 mg | 0,000 zł | 0,001 zł |
| Tramadol | 1 mg | 0,007 zł | 0,001 zł |
| Tramadol + paracetamol | 1 tabletki (37,5 mg + 325 mg) | 0,231 zł | 0,016 zł |

| Substancja czynna | Jednostka | Perspektywa | |
|-------------------|---------------------|-------------|----------|
| | | NFZ | Pacjent |
| Morfina | 1 mg | 0,045 zł | 0,001 zł |
| Fentanyl | 1 plaster (75 µg/h) | 19,536 zł | 1,835 zł |
| NLPZ | 1 LDD | 0,318 zł | 0,445 zł |

Tabela 34.
Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta z podziałem na poszczególne stopnie drabiny analgetycznej WHO

| Stopień drabiny analgetycznej WHO | Rodzaj terapii | Dawkowanie | Średni koszt dzienny | | Udział | Średni koszt dzienny | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|----------------------|---------|--------|----------------------|---------|
| | | | NFZ | Pacjent | | NFZ | Pacjent |
| I stopień WHO | NLPZ | 1 LDD | 0,32 zł | 0,44 zł | 33,33% | | |
| | Paracetamol | 3000 mg | 0,00 zł | 3,90 zł | 33,33% | 0,21 zł | 2,90 zł |
| | NLPZ+paracetamol | 1 LDD + 3000 mg | 0,32 zł | 4,35 zł | 33,33% | | |
| II stopień WHO | Tramadol+NLPZ | 300 mg + 1 LDD | 2,35 zł | 0,69 zł | 33,33% | | |
| | Tramadol+paracetamol | 8 tabletek (300 mg + 2600 mg) | 1,85 zł | 0,13 zł | 33,33% | 2,12 zł | 0,46 zł |
| | Tramadol+NLPZ+paracetamol | 300 mg + 2600 mg + 1 LDD | 2,17 zł | 0,57 zł | 33,33% | | |
| III stopień WHO | Morfina + fentanyl + NLPZ | 37,5 mg + 75µg/h + 1 LDD | 5,27 zł | 0,78 zł | 33,33% | | |
| | Morfina + fentanyl + paracetamol | 37,5 mg + 75µg/h + 3000 mg | 4,95 zł | 4,24 zł | 33,33% | 5,16 zł | 3,23 zł |
| | Morfina + fentanyl + NLPZ + paracetamol | 37,5 mg + 75µg/h + 1 LDD + 3000 mg | 5,27 zł | 4,68 zł | 33,33% | | |

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela 35.
Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta

| Perspektywa | Koszt dzienny | Koszt tygodniowy |
|-------------|---------------|------------------|
| NFZ | 3,55 zł | 24,87 zł |
| Pacjenta | 2,25 zł | 15,76 zł |

Koszty leczenia po progresji uwzględnione w analizie, zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Tygodniowy koszt leczenia III linii

| Schemat | Koszt NFZ | Koszt NFZ + pacjent |
|----------------|-----------------|---------------------|
| Monitorowanie | 31,09 zł | 31,09 zł |
| Leki | 24,87 zł | 40,63 zł |
| Łącznie | 55,96 zł | 71,72 zł |

3.7.6. Koszty leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Dane dotyczące występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego raportowane były w badaniu ALUR dla ALC i CTH. W oparciu o dane z badania autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili analizę przeżycia, dopasowując krzywe parametryczne do danych z badania. Szczegóły dotyczące przeprowadzonej analizy przedstawiono w aneksie (rozd. A.3).

W oryginalnej wersji modelu koszty związane z występowaniem przerzutów do OUN naliczane są dożywotnio wszystkim pacjentom, u których wystąpiły przerzuty, z uwzględnieniem tygodniowego kosztu ponoszonego dodatkowo w związku z występowaniem przerzutów, w odniesieniu do kosztów już ponoszonych na leczenie NDRP. Ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie odpowiedniego kosztu w warunkach polskich, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie jednorazowy koszt ponoszony w okresie bezpośrednio po zdiagnozowaniu przerzutów. Wysokość kosztu ustalono na podstawie danych dla grupy JGP: A34D - Guzy mózgu i rdzenia kręgowego > 3 dni. Średnia wartość hospitalizacji dla wspomnianej grupy JGP wynosi 4610,38 zł.

Ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania kompletnych kosztów ponoszonych w przypadku wystąpienia przerzutów do OUN oraz ograniczenia związane z analizą danych dotyczących występowania przerzutów (szczegóły w aneksie), koszty przerzutów do OUN uwzględnione zostały wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez zamawiającego: *Cost-utility model of alectinib compared to ceritinib, chemotherapy and best supportive care (BSC) for the treatment of ALK positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib* [1]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Aby zapewnić poprawne działanie pliku obliczeniowego analizy (w tym umożliwić wygenerowanie wyników analizy dla poszczególnych jej wariantów) konieczne jest zastosowanie angielskiej wersji interfejsu użytkownika. W Excelu 2016 zmiana języka interfejsu użytkownika możliwa jest poprzez wybór menu Plik > Opcje > Język > Wybieranie języka interfejsu użytkownika, i wyboru języka angielskiego z dostępnej listy języków. Jeżeli język angielski nie jest dostępny do wyboru, w pierwszej kolejności konieczne jest zainstalowanie odpowiedniego dodatku dostępnego pod adresem: <https://support.office.com/pl-pl/article/pakiet-akcesori%C3%B3w-j%C4%99zykowych-dla-pakietu-office-82ee1236-0f9a-45ee-9c72-05b026ee809f>.

4.1. Założenia

- Przyjęto [REDACTED] horyzont czasowy (utożsamiony z horyzontem dożywotnim).
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Skuteczność interwencji określono dokonując ekstrapolacji wyników badań wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji badań, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera funkcje parametryczne.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Uwzględniono koszty interwencji, leków dodatkowych, podania leków, kwalifikacji i monitorowania leczenia, leczenia po progresji choroby oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- Uwzględniono możliwość naliczania kosztów leczenia przerzutów do mózgu (częstość występowania w oparciu o krzywe PFS dla przerzutów) – opcja niewykorzystywana w analizie podstawowej.
- Uwzględniono możliwość przypisania spadków użyteczności wynikających z występujących zdarzeń niepożądanych – opcja niewykorzystywana w analizie podstawowej.

4.2. Zasada działania

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w [REDACTED] horyzoncie czasowym. Model symuluje rozkład kohorty pacjentów w obrębie trzech, wzajemnie wykluczających się stanów:

- „brak progresji choroby”,
- „progresja choroby”,
- „zgon”.

Rozkład kohorty wyznaczony jest w modelu za pomocą ekstrapolowanych na horyzont czasowy analizy krzywych przeżycia PFS oraz OS z badania ALUR, modelujących odsetek pacjentów z progresją choroby i ze zgonem w kolejnych punktach czasowych. Krzywa PFS odzwierciedla odsetek pacjentów, u których do danego punktu czasowego nie wystąpiły progresja choroby i zgon, natomiast krzywa OS odzwierciedla odsetek pacjentów dożywających do danego momentu. Odsetki pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w kolejnych punktach czasowych wyznaczono zgodnie z następującymi równaniami:

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie „Brak progresji choroby”} = P_t(PFS)$$

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie „Progresja choroby”} = P_t(\overline{OS}) - P_t(PFS)$$

$$\text{Odsetek pacjentów w stanie „Zgon”} = 1 - P_t(\overline{OS})$$

P_t – prawdopodobieństwo w czasie t .

\overline{OS} – przeżycie całkowite na podstawie badania klinicznego skorygowane o śmiertelność w populacji ogólnej Polski

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.6). Uwzględniono możliwość występowania zdarzeń niepożądanych. Spadki użyteczności związane z ich występowaniem uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, za pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 37).

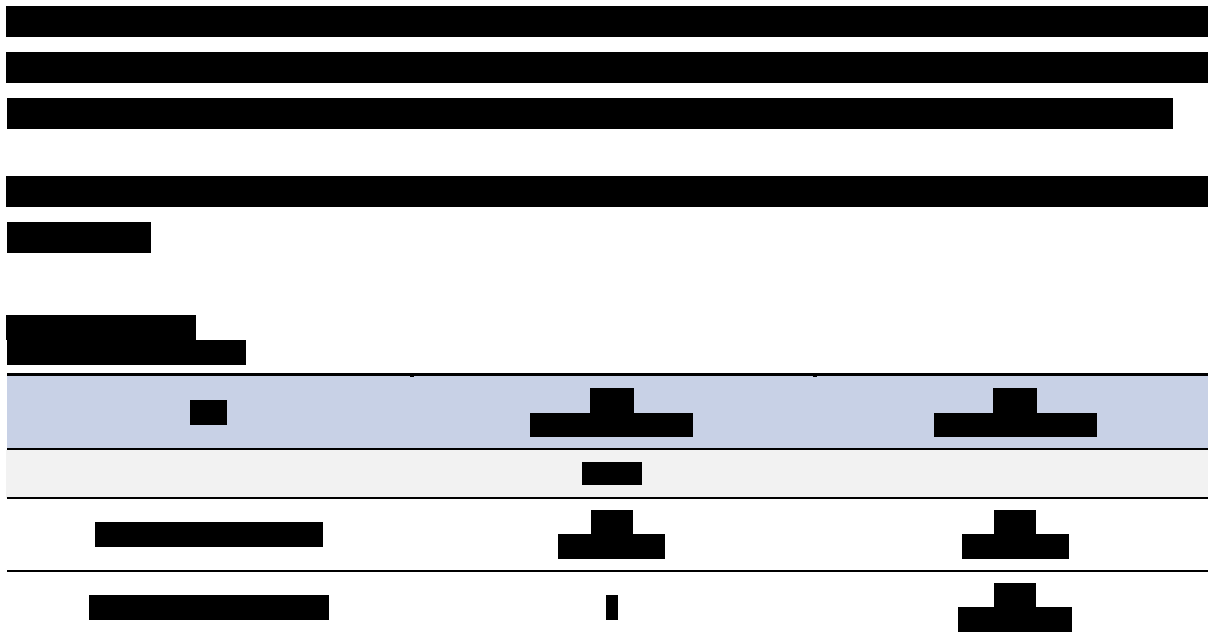
Tabela 37.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

| Arkusz | Charakterystyka |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ustawienia i parametry | |
| Model Summary | Prezentacja graficzna struktury modelu oraz symulacji kohorty zaimplementowanej w analizie. |
| PL Parameters | Arkusz zawierający domyślne wartości parametrów |
| Model Inputs | Główny arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu: horyzontu czasowego, charakterystyki początkowej populacji, wyboru krzywych PFS, OS oraz TTOT, wartości użyteczności stanów zdrowia |
| Cost Inputs | Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie: kosztów leków, podania, monitorowania, kwalifikacji, kolejnej linii leczenia oraz zdarzeń niepożądanych. W arkuszu umożliwiono zmianę opcji analizy [REDACTED] oraz perspektywy. |
| Life tables | Arkusz zawierający tablice trwania życia ogólnej populacji Polski |
| Wyniki analizy | |
| Results Table | Tabelaryczne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA. |
| Results Charts | Graficzne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA. |
| Dane i obliczenia | |
| Simulation | Arkusz obliczeniowy zawierający symulację PSA |
| Alectinib | Arkusz obliczeniowy zawierający ka kulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w populacji ALC. |
| Chemo | Arkusz obliczeniowy zawierający ka kulację rozkładu kohorty na stany w cyklach z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w populacji CTH. |
| KM OS | Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla OS z badania ALUR, NP28761 oraz NP28673 |
| KM PFS | Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla PFS z badania ALUR. |
| KM TTOT | Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla TTOT z badania ALUR. |
| Diagnostic Plot | Zestawienie wykresów logarytmów ze skumulowanych funkcji hazardu. |
| OS parameters - NPH | Parametryzacje krzywych OS wraz z dekompozycją Choleskiego alektynibu i CTH. |
| PFS parameters - NPH | Parametryzacje krzywych PFS wraz z dekompozycją Choleskiego alektynibu i CTH. |
| TTOT parameters - NPH | Parametryzacje krzywych TTOT wraz z dekompozycją Choleskiego alektynibu i CTH. |
| SAS output-NonPropHazards(NPH) | Parametryzacje krzywych PFS, OS, TTOT alektynibu i CTH |
| CNS costs | Arkusz zawierający obliczenia związane z leczeniem przerzutów do OUN |

Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) możliwe jest z poziomu karty CE Model (polecenie PSA) dostępnej w Menu Wstążka programu Excel.

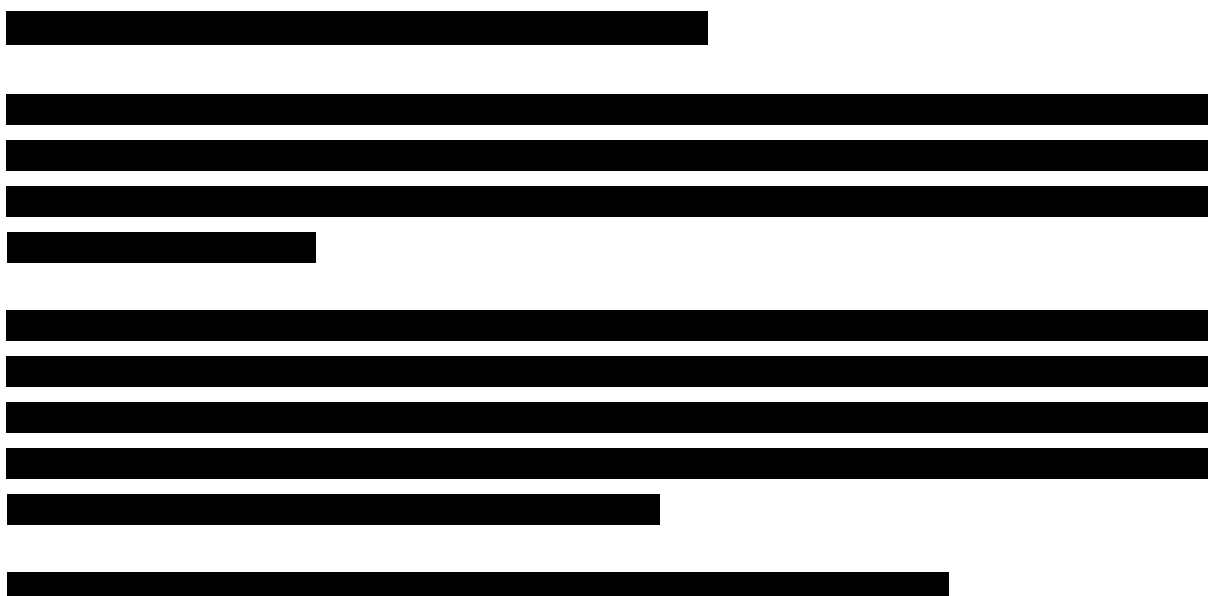
5. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych



The table contains redacted data. The header row is highlighted in light blue and contains three columns. The first column has a small black box. The second and third columns have larger black boxes. Below the header, there are several rows of data, each with black boxes of varying lengths. The table is bordered by thin lines.

5.2. Wyniki analizy podstawowej



The table contains redacted data. It consists of multiple rows, each with a single black box of varying length. The table is bordered by thin lines.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

5.3. Analiza PSA

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 47). W obrębie każdego scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 47.
Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Arkusz | Opcja w arkuszu kalkulacyjnym | Uzasadnienie |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| H-1 | Horyzont czasowy [REDACTED] | [REDACTED] | Model Inputs | General parameters: Time horizon of the analysis (years) (komórka F18) | Rozdział 2.6 |
| D-1 | Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych) | 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | Model Inputs | General parameters: Discount rate (costs); Discount rate (efficacy) (komórki F11 i F12) | Rozdział 2.11 |
| PC-1 | Powierzchnia ciała pacjentów [REDACTED] | [REDACTED] | Model Inputs | Demographics: Body surface area (m ²) (komórka F28) | Rozdział 3.1 |
| PC-2 | | [REDACTED] | Model Inputs | | |
| U-1 | Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ALC [REDACTED]; dla CTH [REDACTED]; stan „progresja choroby” 0,46 | Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ALC [REDACTED]; dla CTH [REDACTED]; stan „progresja choroby” 0,46 | Model Inputs | Utilities: Utility weights for health states (komórki F38 i F39) | Rozdział 3.6.3 |
| U-2 | Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ALC [REDACTED]; dla CTH [REDACTED]; stan „progresja choroby” 0,46 | Dolna granica przedziału ufności dla średniej wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ALC [REDACTED]; dla CTH [REDACTED]; stan „po progresji” 0,28 | Model Inputs | Utilities: Utility weights for health states (komórki F38 i F39) | Rozdział 3.6.3 |
| U-3 | Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ALC [REDACTED]; dla CTH [REDACTED]; stan „progresja choroby” 0,46 | Górna granica przedziału ufności dla średniej wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ALC [REDACTED]; dla CTH [REDACTED]; stan „po progresji” 0,63 | Model Inputs | Utilities: Utility weights for health states (komórki F38 i F39) | Rozdział 3.6.3 |

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Arkusz | Opcja w arkuszu kalkulacyjnym | Uzasadnienie |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| U-4 | Brak spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych | Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych | Model Inputs | Utilities: Utility decrements due to Adverse Reactions (komórka F45) | Rozdział 3.6.3 |
| TTOT-1 | [REDACTED] | [REDACTED] | Model Inputs | Time to off Treatment (TTOT): According to label (komórka F61) | Rozdział 3.4 |
| PFS-1 | [REDACTED] | [REDACTED] | Model Inputs | Progression Free Survival (PFS): Select PFS parametric distribution for alectinib; Select PFS parametric distribution for chemo | Rozdział 3.3.1 |
| OS-1 | [REDACTED] | [REDACTED] | Model Inputs | Overall Survival (OS): Select OS parametric distribution for alectinib; Select OS parametric distribution for chemo | Rozdział 3.3.2 |
| DCT_100 | Rozpowszechnienie docetakselu w ramach CTH [REDACTED] | 100% | Cost Inputs | Chemotherapy regimen distribution (komórka F36) | Rozdział 3.2 |
| PMX_100 | | 0% | | | |
| CNS | Brak kosztów związanych z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego | Naliczanie kosztów związanych z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego | Cost Inputs CNS costs (optional) | Brain Metastasis costs Include (komórka F118) Bmet costs (komórka O5) | Rozdział 3.7.6 |

6.2. Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę.

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę Medline (w tym PubMed [36]), Cochrane [37] oraz CRD [38] pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy. Przeszukano także w sposób niesystematyczny bazy agencji HTA (AOTMI [39], NICE [40], CADTH [41], SMC [42]) oraz bazę ISPOR [43]. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: publikację Carlson 2017 [44] oraz raport HTA dla rozważanego problemu decyzyjnego: opublikowany na stronie kanadyjskiej agencji CADTH [45], których wyniki porównano z wynikami niniejszej analizy.

W obu analizach przedstawiono wyniki analiz kosztów-użyteczności ALC w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ALK+ NDPR po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem. Modele zostały skonstruowane jako kohortowe modele Markowa z wykorzystaniem techniki *partitioned survival*. Dane w zakresie PFS oraz OS dla ALC ustalono w oparciu o skumulowane dane z 2 badań jednoramiennych II fazy: NP28761 oraz NP28673.

W analizie Carlson 2017 komparatorem dla alektynibu był cerytynib. W związku z czym porównano jedynie wartości QALY i LY oszacowane dla ALC. W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Carlson 2017 dokonano odpowiedniej modyfikacji ustawień modelu, w oparciu o zidentyfikowane różnice pomiędzy założeniami niniejszej analizy a założeniami przedstawionymi w publikacji, tj. wysokości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych oraz wartości użyteczności stanu „brak progresji choroby” dla alektynibu. Wyniki analizy Carlson 2017 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 52). Na podstawie niniejszego modelu uzyskano wyższe

wartości QALY i LY niż w publikacji Carlson 2017. Może być to spowodowane wykorzystaniem odmiennych danych w zakresie PFS, w niniejszej analizie wykorzystano dane z badania ALUR, podczas gdy w analizie Carlson 2017 wykorzystano dane z badań NP28761 oraz NP28673.

Tabela 52.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Carlson 2017

| Interwencja | Parametry dostosowane w ramach walidacji | Kategoria | Carlson 2017 | Niniejsza analiza |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|-------------------|
| ALC | Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 3%, użyteczność stanu „brak progresji choroby” ALC 0,79 | QALY | 1,42 | ■ |
| | | LY | 2,39 | ■ |

Wyniki zaprezentowane w raporcie CADTH przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 53). Komparatorem dla alektynibu był PMX w monoterapii. Podobnie jak w przypadku porównania z wynikami z analizą Carlson 2017, wprowadzono odpowiednie modyfikacje w modelu, celem uwzględnienia założeń analogicznych jak w raporcie CADTH. Zestawienie wyników zdrowotnych pokazuje niewielką rozbieżność uzyskanych wyników względem wyników zaprezentowanych w raporcie CADTH, co może wynikać z wykorzystania odmiennych danych w zakresie PFS dla ALC (dane z badania ALUR vs dane z badań NP28761 oraz NP28673). Ponadto w niniejszej analizie efektywność komparatora wyznaczono w oparciu o wyniki badania ALUR, zaś w raporcie przedłożonym do CADTH jako źródło dla efektywności wymieniono badania PROFILE 1001, PROFILE 1005 oraz Ou 2014.

Tabela 53.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy przedłożonej do CADTH

| Interwencja | Parametry dostosowane w ramach walidacji | Kategoria | CADTH | Niniejsza analiza |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|-------------------|
| ALC vs PMX | Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 1,5%, użyteczność stanu po progresji 0,69 | Różnica QALY | 1,436 | ■ |
| | | Różnica LY | 1,967 | ■ |

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują na około [Redacted] wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z NDRP stosujących alektynib zamiast chemioterapii standardowej po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem. [Redacted]

[Redacted text block]

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostęp do terapii ukierunkowanej molekularnie dającej szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości podjęcia skutecznego leczenia.

9. OGRANICZENIA

- Nie odnaleziono danych na temat rozpowszechnienia DCT i PMX stosowanych przez polskich pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym w analizie podstawowej rozpowszechnienie leków stosowanych w ramach CTH określono na podstawie danych z badania ALUR [21], tym samym zachowując spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie efektami zdrowotnymi i kosztami. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Charakterystykę pacjentów, determinującą koszty leków (powierzchnia ciała), zaczerpnięto z badania ALUR. Charakterystyka polskich pacjentów w omawianym zakresie może odbiegać od danych z badania ALUR. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Dostępne dane dla PFS z badania ALUR obejmują okres poniżej 3 lat, a więc okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy ████████. W związku z powyższym dokonano ekstrapolacji PFS poza horyzont czasowy badania ALUR. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Dostępne dane z badania ALUR dla ALC w zakresie OS są niedojrzałe. W związku z tym dane w zakresie przeżycia całkowitego dla ALC przyjęto na podstawie skumulowanych danych z 2 badań jednoramiennych II fazy oceniających skuteczność ALC po wystąpieniu progresji u pacjentów stosujących CRZ: NP28761 oraz NP28673 [22].
- Dla uwzględnionych w analizie danych dotyczących OS występują analogiczne ograniczenia związane z ekstrapolacją danych z badań klinicznych jak w przypadku PFS (dotyczy ekstrapolacji danych z badań NP28761 oraz NP28673 w przypadku ALC oraz danych z badania ALUR w przypadku CTH).
- Krzywa OS dla CTH uwzględniona w analizie jest prawdopodobnie przeszacowana ze względu na rozbieżności w zakresie postępowania po niepowodzeniu terapii CTH pomiędzy badaniem ALUR (możliwy *cross-over* na ALC) a założeniami niniejszej analizy (brak kolejnej linii terapii). Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Ze względu na ograniczoną dostępność danych w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów leczenia przerzutów do OUN. Koszty leczenia przerzutów do OUN uwzględnione zostały w pewnym zakresie w ramach analizy wrażliwości.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności alektynibu (Alecensa®) stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem.

W populacji docelowej jako komparator rozważono chemioterapię standardową (CTH) obejmującą monoterapię pemetreksedem lub docetakselem, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego. Aktualnie w Polsce w populacji docelowej (po nieskuteczności chemioterapii złożonej i kryzotyningu) refundowana jest jedynie monochemioterapia standardowa, która tym samym stanowi aktualną praktykę kliniczną, a zatem spełnia kryteria komparatora dla alektynibu. Najczęściej zalecanymi lekami do stosowania w ramach monochemioterapii są docetaksel i pemetreksed, stanowią one też aktualną praktykę kliniczną II linii terapii NDRP. Co istotne, mimo, że docetaksel i pemetreksed wskazywane są jako terapie II linii, a populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje linię III, to właśnie docetaksel i pemetreksed stanowią aktualną praktykę kliniczną w momencie „wejścia” na linię II kryzotyningu – docetaksel i pemetreksed zostają „przesunięte” na linię III [9].

Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez zamawiającego: *Cost-utility model of alectinib compared to ceritinib, chemotherapy and best supportive care (BSC) for the treatment of ALK positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib* [1]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

Z uwagi na brak dostępnych danych dla populacji polskiej, charakterystykę populacji w modelu określono na podstawie danych z badania ALUR, tj. jedynego badania uwzględnionego w ramach analizy klinicznej, i tym samym najbardziej wiarygodnego źródła informacji odnośnie do charakterystyki populacji docelowej.

Skuteczność ALC oraz CTH w leczeniu pacjentów z populacji docelowej została określona w oparciu o dane w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Efektywność ALC w zakresie PFS wyznaczono w oparciu o wyniki badania ALUR, zaś w zakresie OS w oparciu o połączone wyniki badań NP28673 i NP28761 [22], przy czym uwzględniono tylko dane dla podgrupy pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii. Efektywność CTH (w zakresie PFS i OS) została wyznaczona wyłącznie w oparciu o wyniki badania ALUR.

W ramieniu CTH w badaniu ALUR [redacted] pacjentów dopuszczano *cross-over* do grupy ALC, w związku z czym krzywa przeżycia całkowitego dla CTH z tego badania jest prawdopodobnie przeszacowana (biorąc pod uwagę, że w niniejszej analizie nie jest uwzględniana terapia kolejnej linii).

W związku z tym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą OS dla CTH wyznaczoną na podstawie danych z badania Ou 2014 (również krzywa wykładnicza) [31]. W badaniu Ou 2014 poddano analizie dane pacjentów włączonych do jednoramiennych badań dla kryzotyningu: PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o niepublikowane wyniki badania ALUR oraz publikację Chouaid 2013. W badaniu ALUR pomiaru użyteczności dokonano na skali EQ-5D-5L. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość naliczania spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych.

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4., występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu ALC lub CTH. Konsekwencje występowania zdarzeń niepożądanych (koszty ich leczenia i spadek użyteczności związany z ich wystąpieniem w ramach analizy wrażliwości) naliczane są w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość alektynibu nad terapią standardową w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy, stosowanie alektynibu u pacjentów z populacji docelowej pozwala na uzyskanie [REDACTED], co w zestawieniu z wynikami uzyskanymi w przypadku stosowania CTH [REDACTED] wskazuje na około [REDACTED] wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością.

Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w monoterapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK będących po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem. Alektynib ponadto jest znacznie skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia (CTH) pacjentów obejmująca monoterapię docetakselem lub pemetrekselem.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostępność skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu pacjentów z populacji docelowej.

11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 54.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------|
| § 2. | | |
| Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Rozdz. 3 (str. 25) | |
| § 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| 1. analizę podstawową | Rozdz. 5 (str. 52) | |
| 2. analizę wrażliwości | Rozdz. 6 (str. 64) | |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...) | Rozdz. A.1.1 (str. 88) | |
| § 5.2 Analiza podstawowa zawiera: | | |
| 1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...) | Rozdz. 5 (str. 52) | |
| 2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | Rozdz. 5 (str. 52) | |
| 3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; | Nie dotyczy | |
| 4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; | Rozdz. 5 (str. 52) | |
| 5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Tabela 3 - Tabela 36 | |
| 6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdz. 4.1 (str. 49) | |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...) | TAK | |
| § 5.3 | | |
| W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...) | Nie dotyczy | |
| § 5.4 | | |
| Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4. | Nie dotyczy | |
| § 5.5 | | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach: | 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | ██████████ |
| | 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | ██████████ |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| § 5.6 | |
| <p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | Nie dotyczy |
| § 5.7 | |
| <p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p> | Rozdz. 2.6 (str. 20) |
| § 5.8 | |
| <p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p> | Rozdz. A.1.2 (str. 92) |
| § 5.9 Analiza wrażliwości zawiera: | |
| <p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p> | Tabela 47 |
| <p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p> | Tabela 47 |
| <p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p> | Rozdz. 6.2 (str. 65) |
| § 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | |
| <p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p> | Rozdz. 5 (str. 52) |
| <p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p> | Rozdz. 5 (str. 52) |
| § 5.11 | |
| <p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p> | Rozdz. 2.6 (str. 20) |
| § 5.12 | |
| <p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p> | Rozdz. A.1 (str. 88) |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| § 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać: | |
| 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; | Rozdz. 12 (str. 82) |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | - |

12. BIBLIOGRAFIA

1. Orfanos P. (2017) Cost-utility model of alectinib compared to ceritinib, chemotherapy and best supportive care (BSC) for the treatment of ALK positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib. Morse Health Technology Assessment Group.
2. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej *Gajewski P. Interna Szczeklika* Kraków 2017.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. (2008) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 83(5):584–594.
4. Czyżykowski R, Dębska S, Habib M, Krakowska M, Kubicka J, Potemski P. (2012) Crizotinib — a new molecular targeted agent in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Oncology in Clinical Practice* 8(5):193–203.
5. Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. (2017) Non-small cell lung cancer - mutations, targeted and combination therapy. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 71(0):431–445.
6. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 27(suppl 5):v1–v27.
7. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.11.2017).
8. (2016) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AWA/OT.4351.38.2016_KEYTRUDA_pembrolizumab_BIP.pdf (23.11.2017).
9. ██████████ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem. HTA Consulting.
10. Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorzewska M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf (24.11.2017).
11. Charakterystyka produktu leczniczego Alecensa (alektynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_pl.pdf (9.8.2017).
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (22.12.2017).
13. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (6.9.2017).
14. Charakterystyka produktu leczniczego Camitotic (docetaksel). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-05_Camitotic_SPC_V03,_V04,_V05,_V06_final_21042011.pdf (6.9.2017).
15. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel - Ebewe (docetaksel). Dostęp: <http://bazalekow.info/docetaxel-ebewe-5909990777006> (6.9.2017).
16. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta (pemetreksed). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200409208268/anx_8268_pl.pdf (23.11.2017).
17. ██████████. (2017) Analiza kliniczna. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem. HTA Consulting.
18. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (6.9.2017).
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (6.9.2017).
20. ██████████

21. Epidemica Ltd., ICERA Consulting. *Anaplastic lymphoma kinase-positive ad-advanced/metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Chemotherapy & crizotinib experienced treatment population. Direct Meta-Analysis, Bucher Indirect Com-parisons and Network Meta-Analysis*. 2017.
22. Yang JC-H, Ou S-HI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim D-W, Barlesi F, Govindan R, Dingemans A-MC, Crino L, Lena H, Popat S, Ahn JS, Dansin E, Golding S, i in. (2017) Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 12(10):1552–1560.
23. Novello S, Mazieres J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. (2017) Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 28(suppl_5):
24. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 8(8):997–1003.
25. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (6.9.2017).
26. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542017dgl,6593.html> (6.12.2017).
27. Zarządzenie Nr 3/2018/DGL Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-32018dgl,6722.html> (23.1.2018).
28. Mucha D, Kruczkowska M, Rucińska M, Wojtukiewicz M. (2003) Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Polska Medycyna Paliatywna* 2(4):215–220.
29. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (1.12.2017).
30. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (31.10.2017).
31. Ou S-HI, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim D-W, Otterson GA, Crinò L, Selaru P, Cohen DP, Clark JW, Riely GJ. (2014) Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann. Oncol.* 25(2):415–422.
32. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
33. 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). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
34. Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/> (3.10.2017).
35. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542017dgl,6593.html> (8.8.2017).
36. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (6.9.2017).
37. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (6.9.2017).
38. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (6.9.2017).
39. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (18.9.2017).
40. The National Institute for Health and Care Excellence -NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (7.9.2017).
41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (7.9.2017).
42. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (7.9.2017).
43. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (7.9.2017).
44. Carlson JJ, Canestaro W, Ravelo A, Wong W. (2017) The cost-effectiveness of alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib. *J Med Econ* 20(7):671–677.

45. (2017) pCODR 10092 pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Alectinib (Alecensa) for Non-Small Cell Lung Cancer. CADTH Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_fn_egr.pdf (7.9.2017).
46. Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O’Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, i in. (2017) Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer* 18(4):388-395.e4.
47. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. (2016) Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*.
48. Shallwani SM, Simmonds MJ, Kasymjanova G, Spahija J. (2016) Quality of life, symptom status and physical performance in patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing chemotherapy: an exploratory analysis of secondary data. *Lung Cancer* 99:69–75.
49. Hurry M, Zhou Z-Y, Zhang J, Zhang C, Fan L, Rebeira M, Xie J. (2016) Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. *J Med Econ* 19(10):936–944.
50. Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, Miller MC, Weeks JC, Swan JS, McMahon PM. (2015) Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Med Decis Making* 35(3):371–387.
51. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. (2014) Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 9(11):1625–1633.
52. Lemonnier I, Guillemin F, Arveux P, Clément-Duchêne C, Velten M, Woronoff-Lemsi M-C, Jolly D, Baumann C. (2014) Quality of life after the initial treatments of non-small cell lung cancer: a persistent predictor for patients’ survival. *Health Qual Life Outcomes* 12:73.
53. Schuette W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. (2012) Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer* 12:14.
54. Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. (2010) Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol* 5(12):1953–1957.
55. Grutters JPC, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. (2010) Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax* 65(10):903–907.
56. Sturza J. (2010) A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making* 30(6):685–693.
57. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
58. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. (2006) Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): A community study. *Value in Health - VALUE HEALTH* 9:.
59. Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. (2001) Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 19(8):855–863.

13. SPIS RYSUNKÓW, TABEL, WYKRESÓW

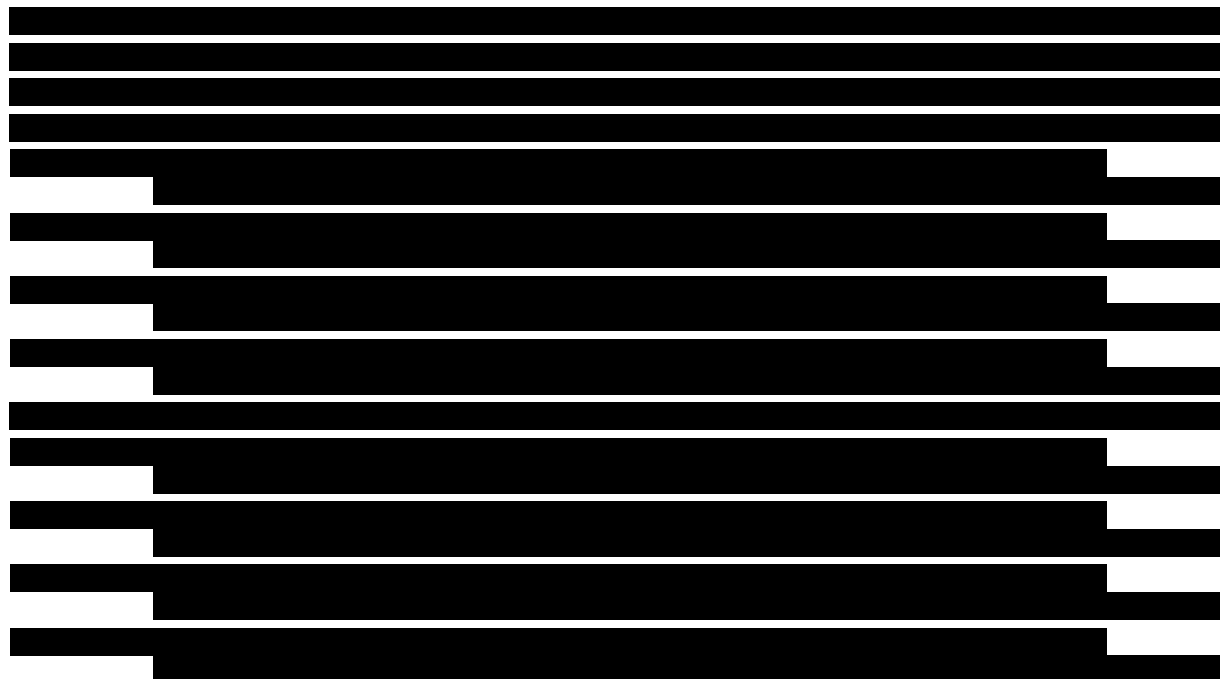
Spis rysunków

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1. Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia..... | 18 |
| Rysunek 2. Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie | 18 |
| Rysunek 3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja..... | 90 |
| Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z NDRP | 93 |

Spis tabel

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych | 21 |
| Tabela 2. Podsumowanie źródeł danych kosztowych | 22 |
| Tabela 3. Charakterystyka pacjentów – założenia analizy podstawowej..... | 25 |
| Tabela 4. Charakterystyka pacjentów – wartości uwzględnione w analizie..... | 26 |
| Tabela 5. Rozpowszechnienie substancji w ramach CTH..... | 26 |
| Tabela 6. Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie | 26 |
| Tabela 7. Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie | 27 |
| Tabela 8. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych z badania ALUR – PFS | 28 |
| Tabela 9. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – OS | 31 |
| Tabela 10. Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5. raportowane u ponad 5% pacjentów w ramieniu ALC lub CTH..... | 33 |
| Tabela 11. Użyteczności stanu „brak progresji choroby” – dane z badania ALUR..... | 34 |
| Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań porównujących użyteczności przed i po progresji | 35 |
| Tabela 13. Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane z badania Nafees 2008 | 35 |
| Tabela 14. Użyteczność stanu zdrowia – dane uwzględnione w analizie podstawowej | 36 |
| Tabela 15. Użyteczności stanu „brak progresji choroby” uwzględnione w analizie wrażliwości | 36 |
| Tabela 16. Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych | 37 |
| Tabela 17. Cena produktu Alecensa | 38 |
| Tabela 18. Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie | 38 |
| Tabela 19. Koszty jednostkowe substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP | 39 |
| Tabela 20. Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP | 40 |
| Tabela 21. Koszty terapii uwzględnionych w analizie | 40 |
| Tabela 22. Jednostkowy koszt podania DCT | 40 |
| Tabela 23. Koszt podania interwencji i komparatorów | 41 |
| Tabela 24. Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.6 | 42 |
| Tabela 25. Koszt monitorowania leczenia DCT i PMX | 42 |
| Tabela 26. Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie..... | 43 |
| Tabela 27. Koszt hospitalizacji z powodu anemii, gorączki neutropenicznej i neutropenii | 43 |
| Tabela 28. Koszt hospitalizacji z powodu zaburzeń układu pokarmowego | 43 |
| Tabela 29. Koszt hospitalizacji pacjentów ze zmęczeniem | 44 |
| Tabela 30. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-5. uwzględnione w analizie..... | 44 |
| Tabela 31. Koszty monitorowania po progresji choroby | 45 |
| Tabela 32. Rodzaje i czas trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003 | 45 |
| Tabela 33. Średnie ceny za jednostkę substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym | 46 |
| Tabela 34. Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta z podziałem na poszczególne stopnie drabiny analgetycznej WHO | 47 |
| Tabela 35. Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta | 47 |
| Tabela 36. Tygodniowy koszt leczenia III linii..... | 47 |

| | |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Tabela 37. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy..... | 51 |
| Tabela 38. Wyniki oceny klinicznej..... | 52 |



| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 52. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Carlson 2017 | 73 |
| Tabela 53. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy przedłożonej do CADTH | 73 |
| Tabela 54. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku | 79 |
| Tabela 55. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji..... | 88 |
| Tabela 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji | 88 |
| Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, CRD, NICE, SMC, AOTMiT)..... | 89 |
| Tabela 58. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego | 91 |
| Tabela 59. Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP | 92 |
| Tabela 60. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w bazie MEDLINE | 92 |
| Tabela 61. Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP | 95 |
| Tabela 62. Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów | 96 |
| Tabela 63. Parametry modelu wykorzystywane w analizie | 97 |
| Tabela 64. Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – katalog chemioterapii..... | 101 |
| Tabela 65. Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – wykaz otwarty..... | 102 |
| Tabela 66. Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP | 102 |
| Tabela 67. Ceny nierefundowanych leków przeciwbólowych zawierających paracetamol..... | 102 |
| Tabela 68. Ceny i sprzedaż refundowanych leków przeciwbólowych zawierających pozostałe substancje czynne uwzględnione w analizie | 104 |

Spis wykresów

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1. Ocena spełnienia założeń dotyczących proporcjonalności hazardu – PFS | 28 |
| Wykres 2. Najlepiej dopasowane krzywe zgodnie z kryteriami AIC i BIC – PFS ALUR | 29 |
| Wykres 3. Krzywe K-M i parametryczne krzywe PFS dla ALC oraz CTH uwzględnione w analizie podstawowej | 29 |
| Wykres 4. Ocena spełnienia założeń dotyczących proporcjonalności hazardu – OS..... | 30 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Wykres 5. Krzywe K-M i parametryczne krzywe OS dla ALC oraz CTH uwzględnione w analizie podstawowej | 31 |
| Wykres 6. Krzywe K-M i parametryczne krzywe OS dla ALC oraz CTH uwzględnione w analizie wrażliwości | 32 |
| Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i TTOT – dane z badania ALUR..... | 33 |
| [REDACTED] | 63 |
| Wykres 16. Krzywe K-M i parametryczne krzywe CPFS dla ALC oraz CTH uwzględnione w analizie..... | 100 |

ANEKS A.

A.1. Przegląd systematyczny

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów z zaawansowanym ALK+ niedrobnokomórkowym rakiem płuc., dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- Medline (przez PubMed) [36],
- Cochrane Library [37],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [38],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [43],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [40],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [41],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [42],
- AOTMiT [39].

Kryteria włączenia/wykluczenia oraz strategie wyszukiwania zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 55 – Tabela 57).

Tabela 55.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – alektynib; • Populacja ze zdiagnozowanym zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuc; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych, ICER. | <ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z NDRP uprzednio nieleczonych, • Populacja chorych z NDRP otrzymująca leczenie podtrzymujące, • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Interwencja inna niż alektynib; • Jedynie dane dotyczące kosztów. |

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji

| Lp. | Zapytanie/słowo klucz | PubMed | Cochrane |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| #1 | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model | 2 774 297 | 141 258 |
| #2 | NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm" | 147 764 | 12 816 |

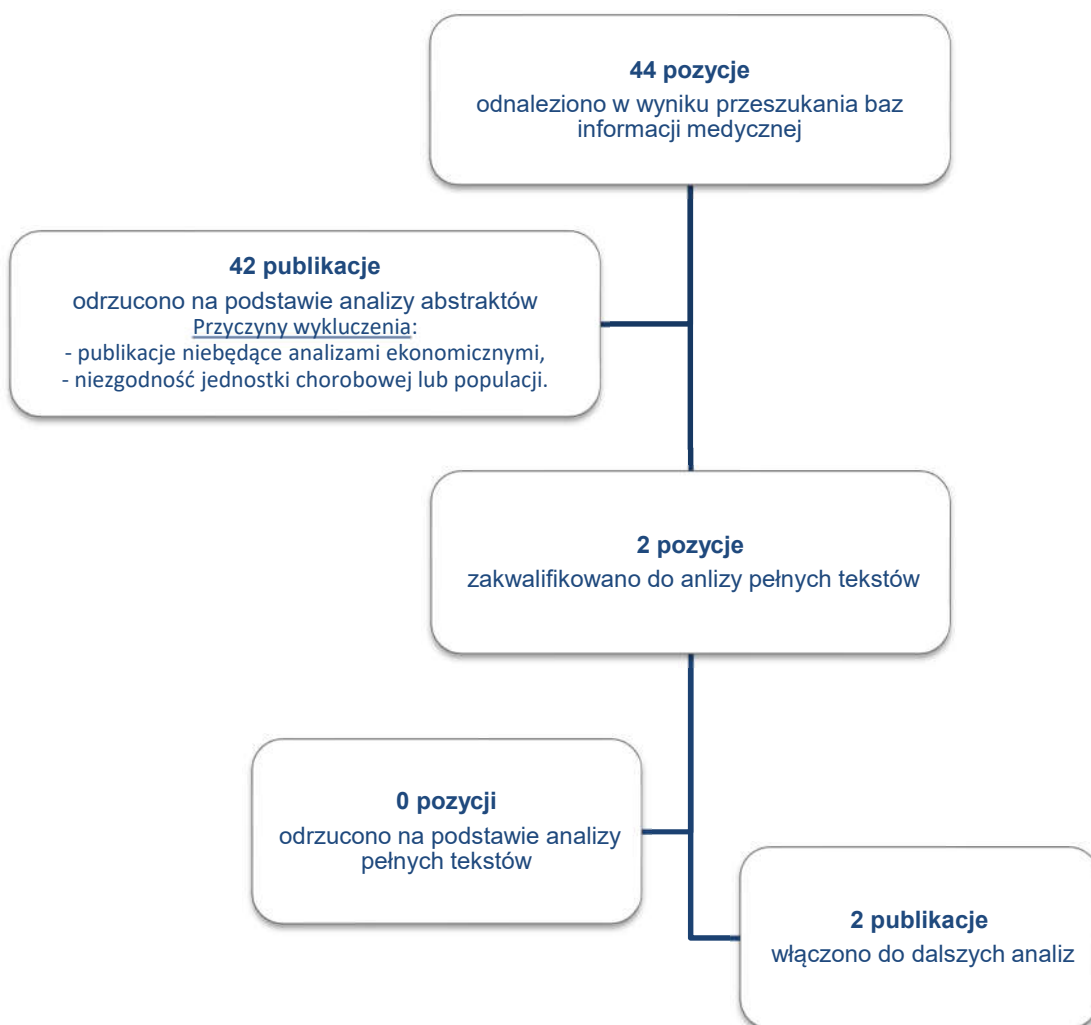
| Lp. | Zapytanie/słowo klucz | PubMed | Cochrane |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|--------|----------|
| #3 | alectinib | 246 | 47 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 22 | 5 |
| Data ostatniego przeszukania: 5 grudnia 2017 | | | |

Tabela 57.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, CRD, NICE, SMC, AOTMiT)

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | Liczba rekordów | |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| | | Odnalezionych | Wybranych do analizy |
| CADTH | Keyword: <i>alectinib</i> , Result type: <i>Reports</i> | 5 | 1 |
| ISPOR | Keyword: <i>alectinib</i> , Topic: <i>Cost Studies</i> | 5 | 0 |
| CRD | Any field: <i>alectinib</i> | 4 | 0 |
| NICE | Keyword: <i>alectinib</i> Type: <i>Guidance</i> | 2 | 0 |
| SMC | <i>alectinib</i> | 1 | 0 |
| AOTMiT | <i>alektynib</i> | 0 | 0 |
| Data ostatniego przeszukania: 5 grudnia 2017 | | | |

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono łącznie 44 publikacje, z których dwie zostały włączone do dalszej analizy: Carlson 2017 [44] i raport opublikowany na stronie kanadyjskiej agencji CADTH [45]. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



Charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

| Publikacja | Populacja | Porównanie | Model, horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, Perspektywa analizy | Użyteczności stanów zdrowia | Stopa dyskontowa | Wyniki |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carlson 2017 [44] | Pacjenci z NDRP ALK+ po niepowodzeniu leczenia kryzotylnem | ALC vs. cerytynib | <i>Partitioned survival model</i> Długość cyklu: 1 miesiąc | Stany Zjednoczone, perspektywa płatnika publicznego | ALC PFS: 0,79; cerytynib PFS: 0,73; PD: 0,46 Źródło: Genentech 2015, SMC 1097/15, Zhou 2015, Nafees 2008 | 3% dla kosztów i efektów | <u>ALC</u> : QALY=1,42; LY=2,39 <u>Cerytynib</u> : QALY=0,98; LY=1,67 <u>Różnica ALC vs cerytynib</u> : QALY=0,44; LY=0,72; ICER/LY=\$19,313; ICUR/QALY=\$31,180 |
| pCODR 10092 | Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDPR po niepowodzeniu leczenia kryzotylnem oraz z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego | ALC vs PMX+/-CIS | <i>Partitioned survival model</i> Długość cyklu: 4 tygodnie | Kanada perspektywa płatnika publicznego | PFS: dane nieopublikowane, PD: 0,69 Źródło: badanie NP28761, Labbe 2016 | 1,5% dla kosztów i efektów | <u>Różnica ALC vs PMX+/-CIS</u> : QALY przed progresją: 0,762 QALY po progresji: 0,674 QALY=1,436 LY przed progresją: 0,990 LY po progresji: 0,977 LY=1,967 ICUR/QALY: \$108 958 |

PFS – brak progresji choroby, PD – progresja choroby

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [36]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 4 września 2017 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 59, Tabela 60).

Tabela 59.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

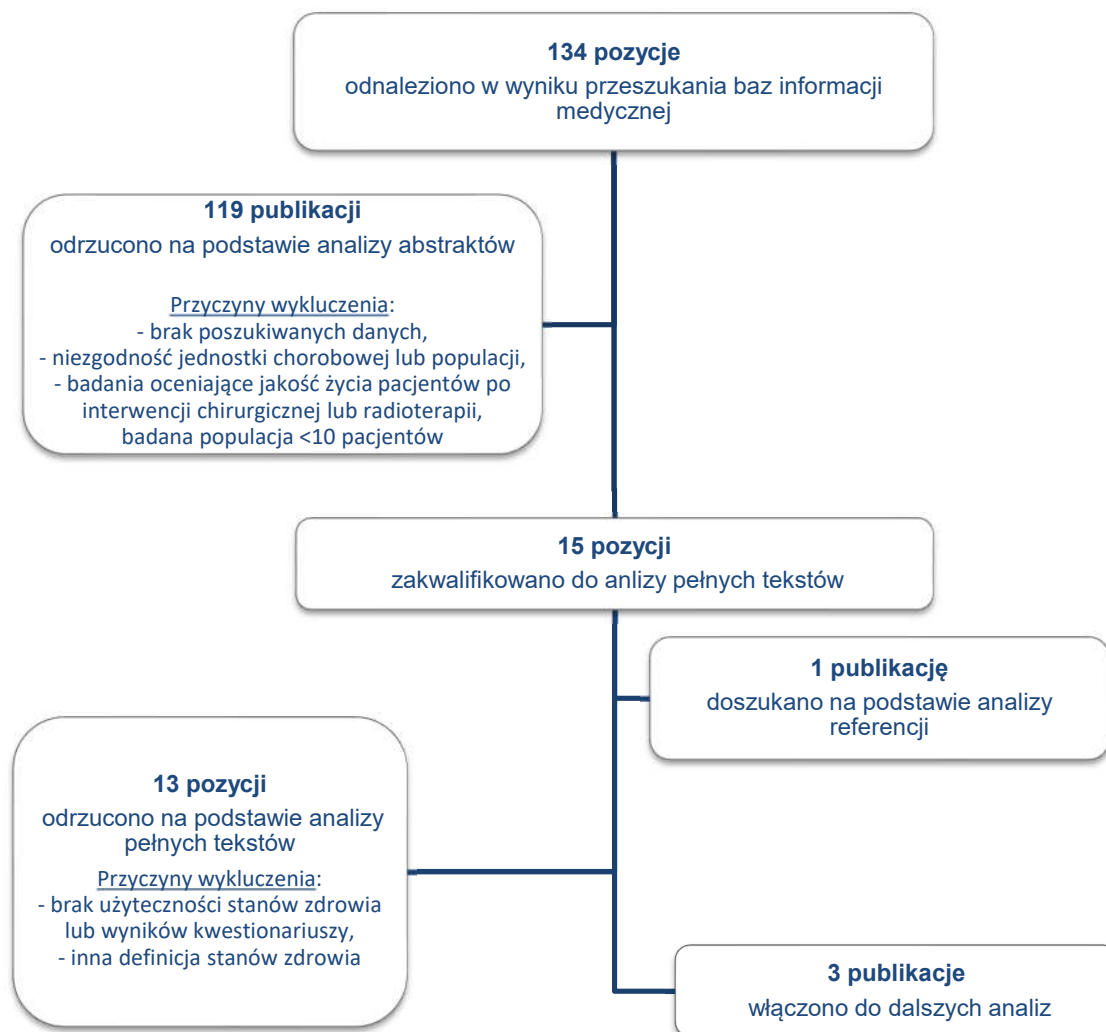
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych ze zdiagnozowanym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stopień IIIB/IV); • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>, • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych, • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię | <ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z NDRP otrzymująca leczenie podtrzymujące; • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu. |

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w bazie MEDLINE

| L.p. | Zapytanie/słowo klucz | Wynik |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1 | NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm" | 147 764 |
| #2 | (utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR eq5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3) | 20 011 |
| #3 | #1 AND #2 | 134 |
| Data przeszukania: 5 grudnia 2017 | | |

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 134 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów odrzucono 119 publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 15 prac. W wyniku analizy referencji doszukano 1 publikację. Ostatecznie po analizie pełnych tekstów do dalszych analiz dopuszczono 3 pozycje. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z NDRP



Charakterystyka publikacji włączonych do analizy na podstawie pełnych tekstów

W publikacji Labbé 2017 [46] przedstawiono wyniki międzynarodowego badania realizowanego od listopada 2014 do marca 2016 roku, przeprowadzonego na populacji pacjentów z rakiem płuca włączonych do drugiej linii leczenia. Do pomiaru bazowej użyteczności posłużono się skalą EQ-5D-3L. Użyteczności przedstawiono dla 4 grup: pacjentów z mutacjami EGFR, ALK+, a także pacjentów z dzikim typem NDRP oraz z drobnokomórkowym rakiem płuc. Średnie wartości użyteczności oszacowano dla stanów zdrowia: stabilny, najbardziej odpowiednia terapia (w przypadku ALK+ - inhibitory kinazy tyrozynowej); progresja; stabilny, immunoterapia; klinicznie stabilny, bez leczenia; stabilny, inne leczenie systemowe oraz w momencie diagnozy, przed rozpoczęciem leczenia systemowego. W badaniu 58% populacji stanowi populacji kaukaska, 34% azjatycka oraz 8% pozostałe rasy, natomiast wśród pacjentów z ALK+ rasa azjatycka 56%, kaukaska 33%. W publikacji przedstawiono również przeliczone użyteczności na normy brytyjskie oraz na normy dla Stanów Zjednoczonych.

W publikacji Chouaid 2013 [24] przedstawiono wyniki międzynarodowego badania realizowanego od kwietnia 2010 do sierpnia 2011 roku, przeprowadzonego na populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 . r.ż.) ze zdiagnozowanym wcześniej NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV. Badani pacjenci otrzymali uprzednio leczenie farmakologiczne w 1., 2., 3., lub 4. linii, bądź najlepsze leczenie wspomagające. Głównym celem badania był pomiar użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP. Wykorzystano w tym celu kwestionariusze EQ-5D oraz EQ-VAS. Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od linii leczenia oraz stanu zdrowia (brak progresji, progresja).

Jednym z celów badania Nafees 2008 [32] było wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP włączonych do drugiej linii leczenia. Badanie przeprowadzono na populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, użyteczności uzyskano za pomocą metody loterii (SG, ang. *standard gamble*). Definicje stanów w publikacji Nafees 2008 zaczerpnięto z publikacji Lloyd 2005 dotyczącej zaawansowanego NDRP oraz Lloyd 2006 dotyczącej zaawansowanego raka piersi. W publikacjach tych również dokonano pomiaru użyteczności stanów zdrowia. W publikacji Lloyd 2005 użyteczności stanów zdrowia oceniono za pomocą metody loterii oraz wg skali VAS. W publikacji tej zawarto wartości użyteczności m.in. dla stanu odpowiedź na leczenie oraz dla stanu stabilnego u pacjentów stosujących leki doustne, jak również stanu stabilnego u pacjentów stosujących leki dożylnie. Z uwagi na fakt, iż nie raportowano wartości użyteczności stanu odpowiedź na leczenie w podziale na pacjentów stosujących leki doustne i pacjentów stosujących leki dożylnie, nie było możliwe oszacowanie średniej wartości wykorzystywanego w modelu stanu wolnego od progresji (który zawiera odpowiedź na leczenie oraz stan stabilny), co z kolei skutkowało brakiem uwzględnienia publikacji Lloyd 2005 w niniejszej analizie.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki raportowane w publikacjach włączonych do analizy na podstawie lektury pełnych tekstów (Tabela 61). W kolejnej tabeli zamieszczono listę odrzuconych publikacji wraz z powodem ich odrzucenia (Tabela 62).

Tabela 61.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

| Publikacja | Metoda pomiaru użyteczności | Charakterystyka badania | Wyniki | Zastosowanie w modelu |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Labbé 2017 [46] | EQ-5D-3L | <p>Cel: ocena jakości życia pacjentów z przerzutowym rakiem płuc</p> <p>Badana grupa: pacjenci z przerzutowym rakiem płuc</p> <p>Charakterystyka grupy: 475 osób (ALK+, n=38), II linia terapii</p> <p>Państwo: Kanada</p> | <p>Pacjenci z ALK+ Użyteczność (SE)^{a)}: Stabilny, leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej 0,73 (0,05) Progresja 0,65 (0,07) Klinicznie stabilny, bez leczenia 0,78 (0,16) Stabilny, inne leczenie systemowe 0,73 (0,09) W momencie diagnozy, przed rozpoczęciem leczenia systemowego 0,81 (0,05)</p> | Nie uwzględniono |
| Chouaid 2013 [24] | EQ-5D | <p>Cel: ocena jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP</p> <p>Badana grupa: chorzy leczeni w ramach I, II, III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu</p> <p>Charakterystyka grupy: 263 osoby, 61,2% mężczyzn, wiek ≥18lat, z NDRP stopnia IIIB/IV, ze statusem 0-2 wg ECOG</p> <p>Państwo: badanie wieloośrodkowe (Europa, Kanada, Australia, Turcja)</p> | <p>Wszyscy pacjenci (N = 255) średnia: 0,66 (SD=0,29); pierwsza linia PF (n = 111) średnia: 0,71 (SD=0,24); pierwsza linia PD (n = 26) średnia: 0,67 (SD=0,2); druga linia PF (n = 44) średnia: 0,74 (SD=0,18); druga linia PD (n = 17) średnia: 0,59 (SD=0,34); trzecia/czwarta linia PF (n = 24) średnia: 0,62 (SD=0,29); trzecia/czwarta linia PD (n = 21) średnia: 0,46 (SD=0,38); Ogółem: PF (n = 182) średnia: 0,70 (SD=0,25); PD (n = 64) średnia: 0,58 (SD=0,32)</p> | Uwzględniono |
| Nafees 2008 [47] | Standard Gamble | <p>Cel: ocena jakości życia pacjentów z przerzutowym NDRP</p> <p>Badana grupa: populacja ogólna Wie kiej Brytanii</p> <p>Charakterystyka grupy: 100 osób</p> <p>Państwo: Wie ka Brytania</p> | <p>Progresja 0,473 Odpowiedź na leczenie 0,673 Odpowiedź na leczenie + biegunka 0,626 Odpowiedź na leczenie + zmęczenie 0,599 Odpowiedź na leczenie + gorączka neutropeniczna 0,582 Odpowiedź na leczenie + utrata włosów 0,628 Odpowiedź na leczenie + nudności/wymioty 0,624 Odpowiedź na leczenie + neutropenia 0,583 Odpowiedź na leczenie + wysypka 0,640 Brak progresji 0,653 Brak progresji + zmęczenie 0,580 Brak progresji + gorączka neutropeniczna 0,563 Brak progresji + utrata włosów 0,608 Brak progresji + nudności/wymioty 0,605 Brak progresji + neutropenia 0,563 Brak progresji + biegunka 0,606 Brak progresji + wysypka 0,621</p> | Uwzględniono |

a) dane dla brytyjskich norm użyteczności, w publikacji dostępne wyniki również dla innych norm

Tabela 62.
Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów

| Publikacja | Powód odrzucenia |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Shallwani 2016 [48] | Brak użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu |
| Hurry 2016 [49] | Analiza ekonomiczna |
| Nafees 2016 [47] | Niska wiarygodność danych: wartość użyteczności dla stanu progresja równa 0,095 |
| Tramontano 2015 [50] | Brak użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu |
| Blackhall 2014 [51] | Brak użyteczności dla stanu „po progresji choroby” |
| Lemonnier 2014 [52] | Brak użyteczności dla stanów zdrowia: wartości użyteczności bazowe, po 3 miesiącach |
| Schuetz 2012 [53] | Brak użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu |
| Jang 2010 [54] | Inna definicja stanów zdrowia: użyteczności dla stanów bez nawrotu/ nawrót choroby |
| Grutters 2010 [55] | Inna definicja stanów zdrowia: użyteczności dla stanów bez nawrotu/ nawrót choroby |
| Sturza 2010 [56] | Artykuł przeglądowy |
| Doyle 2008 [57] | Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych nieuwzględnionych w analizie |
| Tabberer 2007 [58] | Abstrakt, niska wiarygodność danych |
| Trippoli 2001 [59] | Wyniki kwestionariuszy SF-36, EuroQOL oraz EuroQOL-VAS |

A.2. Parametry modelu

Tabela 63.
Parametry modelu wykorzystywane w analizie

| Parametr / Opis | | Średnia | SE | Rozkład | |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------|-------|-------------------------|-------|
| Horyzont czasowy (lata) | | █ | - | - | |
| Stopa dyskontowa (%) | Koszty | 0,050 | - | - | |
| | Efekty zdrowotne | 0,035 | - | - | |
| Powierzchnia ciała pacjentów (m ²) | | █ | █ | Normalny | |
| Parametry krzywej PFS dla alektynibu █ | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| Parametry krzywej OS dla alektyn bu █ | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| Parametry krzywej TTOT dla alektynibu █ | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| Parametry krzywej PFS dla CTH █ | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| Parametry krzywej OS dla CTH █ | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| Parametry krzywej TTOT dla CTH █ | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| | █ | █ | █ | Wielowymiarowy normalny | |
| Użyteczności stanów zdrowia | Brak progresji choroby | Alektynib | 0,830 | 0,131 | Gamma |
| | Brak progresji choroby | CTH | 0,745 | 0,265 | Gamma |
| | Progresja choroby | ALC, CTH | 0,460 | 0,121 | Gamma |
| Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – ALC | Anemia | █ | - | - | |
| | Pozostałe | █ | - | - | |
| Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – CTH | Anemia | █ | - | - | |

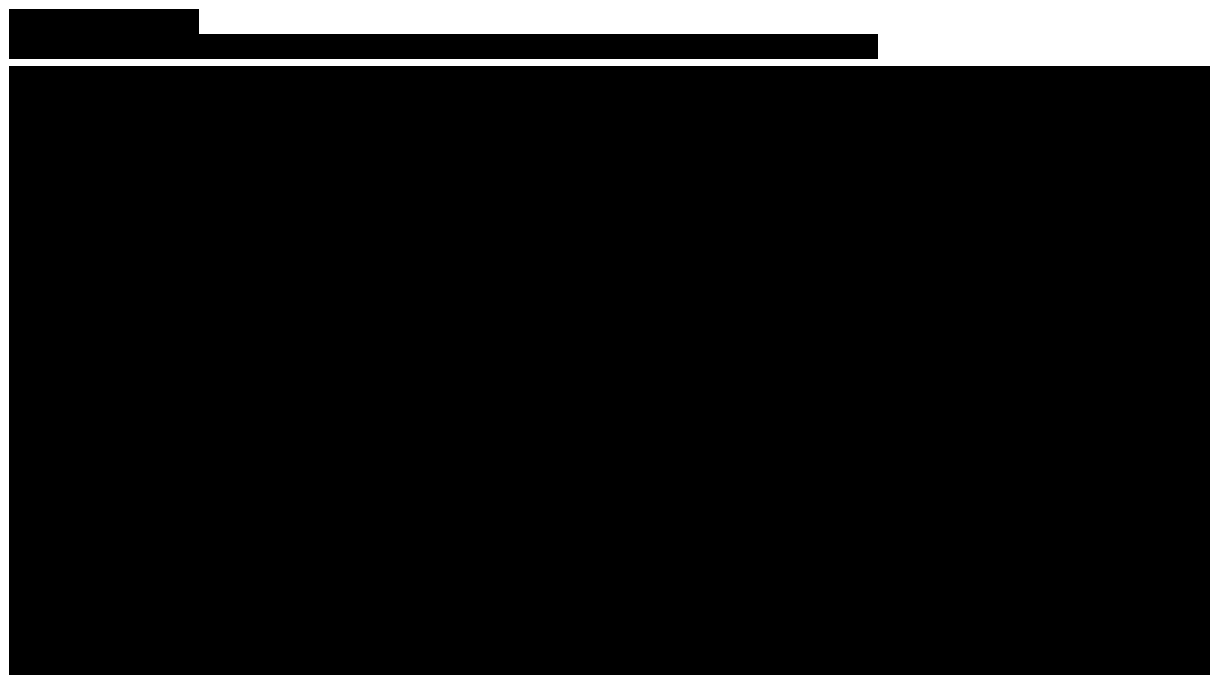
| Parametr / Opis | | Średnia | SE | Rozkład |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|-------------|---------|
| | Gorączka neutropeniczna | ██████ | - | - |
| | Neutropenia | ██████ | - | - |
| | Zaburzenia układu pokarmowego | ██████ | - | - |
| | Zmęczenie | ██████ | - | - |
| Spadki użyteczności związane z leczeniem działań niepożądanych ^{a)} | Anemia | -0,08973 | 0,01543 | - |
| | Gorączka neutropeniczna | -0,08973 | 0,01543 | - |
| | Neutropenia | -0,09002 | 0,01633 | - |
| | Zaburzenia układu pokarmowego | -0,04802 | 0,01618 | - |
| | Zmęczenie | -0,07346 | 0,01849 | - |
| Czas trwania zdarzeń niepożądanych (dni) ^{a)} | Anemia | 5,42 | - | - |
| | Gorączka neutropeniczna | 5,42 | - | - |
| | Neutropenia | 5,42 | - | - |
| | Zaburzenia układu pokarmowego | 3,41 | - | - |
| | Zmęczenie | 3,52 | - | - |
| Rozpowszechnienie terapii stosowanych w ramach CTH | DCT/PMX | ██████████ | | |
| Cena hurtowa opakowania produktu Alecensa (224 tabl. po 150 mg) | | ██████████ | | |
| Koszt 21-dniowej terapii CTH | Perspektywa NFZ | ██████████ | 814,48 zł | - |
| | | ██████████ | 1 718,22 zł | - |
| | Perspektywa NFZ + pacjent | ██████████ | 820,88 zł | - |
| | | ██████████ | 1 724,63 zł | - |
| Koszt podania leków | Tygodniowy | ALC | 0,00 zł | - |
| | Na 21 dni terapii | CTH | 378,56 zł | - |

| Parametr / Opis | Średnia | SE | Rozkład |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|---------|
| Tygodniowy koszt kwalifikacji i monitorowania terapii | ALC | ██████ | - |
| | CTH | 31,09 zł | - |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (na zdarzenie) | Anemia | 2 137,80 zł | - |
| | Gorączka neutropeniczna | 2 137,80 zł | - |
| | Neutropenia | 2 137,80 zł | - |
| | Zaburzenia układu pokarmowego | 2 107,36 zł | - |
| | Zmęczenie | 2 835,16 zł | - |
| Tygodniowy koszt leczenia po progresji choroby | Perspektywa NFZ | 55,96 zł | - |
| | Perspektywa NFZ + pacjent | 71,72 zł | - |
| Koszt leczenia przerzutów do OUN (na zdarzenie) ^{a)} | | 4 610,38 zł | - |

a) Uwzględnione w ramach analizy wrażliwości

A.3. Leczenie przerzutów do OUN

W badaniu ALUR raportowano dane dotyczące występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów w ramieniu ALC i CTH. Autorzy oryginalnego modelu dokonali analizy przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów do OUN (CPFS, ang. *Central Nervous System Metastases Progression Free Survival*). Analiza ta ma jednak pewne ograniczenia: CPFS nie jest ograniczony przez PFS, który obejmuje wszelkie typy progresji, w tym również wystąpienie przerzutów do OUN. W przypadku, gdy u pacjenta pierwszym miejscem przerzutów był OUN, zbierano dane dotyczące czasu do wystąpienia progresji do OUN. W przeciwnym razie, gdy najpierw wystąpiła progresja choroby niezwiązana z przerzutami do OUN, pacjent został zakwalifikowany jako pacjent z progresją i nie zbierano danych odnośnie do czasu do wystąpienia przerzutów do OUN. W związku z powyższym skuteczność alektynibu w zapobieganiu wystąpienia przerzutów do OUN jest prawdopodobnie zawyżona. Ekstrapolacji CPFS poza horyzont czasowy badania ALUR dokonano dopasowując do danych rozkład wykładniczy (dla obu ramion). Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe wykładnicze przedstawia poniższy wykres (██████████).



A.4. Leki uwzględnione w analizie

A.4.1. Komparatory

Tabela 64.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – katalog chemioterapii

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Limit finansowania | Sprzedaż mg 11.2016-10.2017 | Kwota refundacji 11.2016-10.2017 |
|---------------------------|------------------|---------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 1013.0 Docetaxelum | | | | | |
| Camitotic | 1 fiol. a 1 ml | 5909990810987 | 74,84 zł | 53 111,40 | 61 707,42 zł |
| Camitotic | 1 fiol. a 4 ml | 5909990810994 | 155,36 zł | 251 252,80 | 215 481,55 zł |
| Camitotic | 1 fiol. a 7 ml | 5909990811007 | 1 548,00 zł | 775 430,60 | 603 922,27 zł |
| Docetaxel Accord | 1 fiol. a 1 ml | 5909990994557 | 34,02 zł | 218 763,20 | 174 401,16 zł |
| Docetaxel Accord | 1 fiol. a 8 ml | 5909990994601 | 272,16 zł | 1 005 584,00 | 650 818,41 zł |
| Docetaxel Accord | 1 fiol. a 4 ml | 5909990994564 | 136,08 zł | 836 350,40 | 695 918,34 zł |
| Docetaxel - Ebewe | 1 fiol. a 16 ml | 5909990850280 | 498,96 zł | 921 937,60 | 676 454,02 zł |
| Docetaxel - Ebewe | 1 fiol. a 2 ml | 5909990777006 | 62,37 zł | 147 004,60 | 134 742,68 zł |
| Docetaxel - Ebewe | 1 fiol. a 8 ml | 5909990777020 | 249,48 zł | 763 685,60 | 614 716,75 zł |
| 1034.0 Pemetreksed | | | | | |
| Alimta 100 mg | 1 fiol.s.subs. | 5909990080205 | 438,01 zł | 110 707,00 | 624 182,95 zł |
| Alimta 500 mg | 1 fiol.s.subs. | 5909990009664 | 2 190,04 zł | 314 745,00 | 1 752 572,63 zł |
| Pemetreksed Adamed | 1 fiol.po 50 ml | 5909991253820 | 4 380,08 zł | 1 720,00 | 1 102,49 zł |
| Pemetreksed Adamed | 1 fiol.po 25 ml | 5909991253813 | 2 190,04 zł | 1 128 950,00 | 4 585 611,19 zł |
| Pemetreksed Adamed | 1 fiol.po 10 ml | 5909991253806 | 438,01 zł | 281 442,00 | 1 194 877,92 zł |
| Pemetrexed Accord | 1 fiol. | 5055565724736 | 4 380,08 zł | 133 940,00 | 112 559,50 zł |
| Pemetrexed Accord | 1 fiol. | 5055565724620 | 2 190,04 zł | 773 315,00 | 994 995,46 zł |
| Pemetrexed Accord | 1 fiol. | 5055565724613 | 438,01 zł | 284 743,00 | 420 201,57 zł |
| Pemetrexed Alvogen | 1 fiol.po 10 ml | 5909991258573 | 438,01 zł | 0,00 | 0,00 zł |
| Pemetrexed Alvogen | 1 fiol.po 25 ml | 5909991258597 | 2 190,04 zł | 0,00 | 0,00 zł |
| Pemetrexed Fresenius Kabi | 1 fiol. | 5909991289393 | 396,90 zł | 2 835,00 | 1 837,08 zł |
| Pemetrexed Fresenius Kabi | 1 fiol. | 5909991289409 | 2 041,20 zł | 4 000,00 | 2 160,00 zł |
| Pemetrexed Glenmark | 1 fiol. proszku | 5902020241522 | 438,01 zł | 0,00 | 0,00 zł |
| Pemetrexed Glenmark | 1 fiol. proszku | 5902020241539 | 2 190,04 zł | 0,00 | 0,00 zł |
| Pemetrexed Sandoz | 1 fiol.po 10 ml | 5907626706079 | 438,01 zł | 233 237,00 | 542 744,05 zł |
| Pemetrexed Sandoz | 1 fiol.po 50 ml | 5907626706086 | 2 190,04 zł | 745 990,00 | 1 608 293,04 zł |
| Pemetrexed Sandoz | 1 fiol.po 100 ml | 5907626706093 | 4 380,08 zł | 246 410,00 | 447 594,11 zł |
| Pemetrexed Zentiva | 1 fiol.po 10 ml | 5909991270407 | 340,20 zł | 0,00 | 0,00 zł |
| Pemetrexed Zentiva | 1 fiol.po 25 ml | 5909991270414 | 1 701,00 zł | 0,00 | 0,00 zł |

A.4.2. Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP

Tabela 65.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – wykaz otwarty

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena hurtowa | Cena detaliczna | Limit finansowania | Sprzedaż mg 11.2016-10.2017 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|--------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|
| 81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | | | | | | |
| Dexamethasone KRKA | 4 mg | 5909991297480 | 53,53 zł | 63,37 zł | 60,45 zł | 2 441 600,0 |
| Dexamethasone KRKA | 8 mg | 5909991297633 | 107,05 zł | 120,90 zł | 120,90 zł | 1 404 160,0 |
| Dexamethasone KRKA | 8 mg | 5909991297633 | 107,05 zł | 120,90 zł | 120,90 zł | 1 404 160,0 |
| Dexamethasone KRKA | 4 mg | 5909991297480 | 53,53 zł | 63,37 zł | 60,45 zł | 2 441 600,0 |

Tabela 66.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP

| Nazwa handlowa | Postać | Dawka/skład | Opakowanie | Odpłatność pacjenta |
|---------------------|------------------------|-----------------------|-------------|---------------------|
| Witamina B12 | | | | |
| Vitaminum B12 WZF | roztwór do wstrzykiwań | 0,5 mg/ml (1 mg/2 ml) | 5 amp. 2 ml | 8,24 zł |
| Kwas foliowy | | | | |
| Acifolik | tabl. | 0,4 mg | 30 tabl. | 5,75 zł |
| Folacid 0,4 | tabl. | 0,4 mg | 30 tabl. | 7,70 zł |
| Folica | tabl. | 0,4 mg | 30 tabl. | 6,70 zł |
| Folik | tabl. | 0,4 mg | 30 tabl. | 9,72 zł |
| Folik | tabl. | 0,4 mg | 60 tabl. | 16,09 zł |
| Folik | tabl. | 0,4 mg | 90 tabl. | 21,51 zł |
| Kwas foliowy | tabl. | 0,4 mg | 250 tabl. | 17,99 zł |
| Kwas foliowy | tabl. | 0,4 mg | 90 tabl. | 9,50 zł |

A.4.3. Substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym

Tabela 67.
Ceny nier refundowanych leków przeciwbólowych zawierających paracetamol

| Nazwa leku | Postać | Dawka | Opakowanie | Cena detaliczna |
|--------------|--------|--------|------------|-----------------|
| Acenol | tabl. | 300 mg | 20 tabl. | 6,97 zł |
| Acenol forte | tabl. | 500 mg | 20 tabl. | 10,45 zł |
| Apap | tabl. | 500 mg | 100 tabl. | 43,48 zł |
| Apap | tabl. | 500 mg | 12 tabl. | 7,69 zł |
| Apap | tabl. | 500 mg | 2 tabl. | 1,77 zł |
| Apap | tabl. | 500 mg | 24 tabl. | 13,91 zł |
| Apap | tabl. | 500 mg | 50 tabl. | 26,41 zł |

| Nazwa leku | Postać | Dawka | Opakowanie | Cena detaliczna |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------|-----------------|
| Apap | tabl. | 500 mg | 6 tabl. | 5,18 zł |
| Calpol | zaw. doustna | 24 mg/ml (120 mg/5 ml) | 140 ml | 13,86 zł |
| Calpol 6 Plus | zaw. doustna | 50 mg/ml (250 mg/5 ml) | 100 ml | 19,43 zł |
| Codipar | tabl. | 500 mg | 12 tabl. | 3,70 zł |
| Codipar | tabl. | 500 mg | 24 tabl. | 7,15 zł |
| Codipar | tabl. | 500 mg | 50 tabl. | 11,65 zł |
| Efferalgan | czopki | 150 mg | 10 czopków | 10,84 zł |
| Efferalgan | czopki | 300 mg | 10 czopków | 10,66 zł |
| Efferalgan | czopki | 80 mg | 10 czopków | 10,84 zł |
| Efferalgan | tabl. mus. | 500 mg | 16 tabl. | 14,44 zł |
| Efferalgan Forte | tabl. mus. | 1 g | 8 tabl. | 13,53 zł |
| Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol | tabl. | 500 mg | 10 tabl. | 3,49 zł |
| Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol | tabl. | 500 mg | 20 tabl. | 4,60 zł |
| Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol | tabl. | 500 mg | 50 tabl. | 6,90 zł |
| Omnipap | tabl. powl. | 500 mg | 12 tabl. | 3,41 zł |
| Omnipap | tabl. powl. | 500 mg | 24 tabl. | 5,58 zł |
| Panadol | tabl. powl. | 500 mg | 12 tabl. | 5,89 zł |
| Panadol | tabl. powl. | 500 mg | 48 tabl. | 15,31 zł |
| Paracetamol 123ratio | tabl. | 500 mg | 12 tabl. | 2,20 zł |
| Paracetamol Aflofarm | czopki | 125 mg | 10 czopków | 4,50 zł |
| Paracetamol Aflofarm | czopki | 250 mg | 10 czopków | 5,15 zł |
| Paracetamol Aflofarm | czopki | 500 mg | 10 czopków | 5,83 zł |
| Paracetamol Aflofarm | tabl. | 500 mg | 10 tabl. | 2,99 zł |
| Paracetamol Aflofarm | tabl. | 500 mg | 20 tabl. | 4,88 zł |
| Paracetamol Aflofarm | zaw. doustna | 24 mg/ml (120 mg/5 ml) | 100 ml | 6,49 zł |
| Paracetamol B. Braun | roztwór do infuzji | 10 mg/ml | 10 butelek 100 ml | 78,71 zł |
| Paracetamol Biofarm | tabl. | 500 mg | 10 tabl. | 4,28 zł |
| Paracetamol Biofarm | tabl. | 500 mg | 20 tabl. | 5,93 zł |
| Paracetamol Biofarm | tabl. | 500 mg | 6 tabl. | 3,31 zł |
| Paracetamol Biofarm | tabl. powl. | 1 g | 10 tabl. | 10,11 zł |
| Paracetamol DOZ | tabl. | 500 mg | 20 tabl. | 5,48 zł |
| Paracetamol DOZ | tabl. | 500 mg | 60 tabl. | 13,63 zł |
| Paracetamol Farmina | czopki | 125 mg | 10 czopków | 4,03 zł |

| Nazwa leku | Postać | Dawka | Opakowanie | Cena detaliczna |
|-----------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Paracetamol Farmina | czopki | 250 mg | 10 czopków | 4,57 zł |
| Paracetamol Farmina | czopki | 50 mg | 10 czopków | 5,99 zł |
| Paracetamol Farmina | czopki | 500 mg | 10 czopków | 5,51 zł |
| Paracetamol Filofarm | tabl. | 500 mg | 20 tabl. | 4,53 zł |
| Paracetamol Galena | syrop | 24 mg/ml (120 mg/5 ml) | 100 ml | 8,49 zł |
| Paracetamol Hasco | czopki | 125 mg | 10 czopków | 5,23 zł |
| Paracetamol Hasco | czopki | 250 mg | 10 czopków | 5,23 zł |
| Paracetamol Hasco | czopki | 500 mg | 10 czopków | 5,92 zł |
| Paracetamol Hasco | czopki | 80 mg | 10 czopków | 6,07 zł |
| Paracetamol Hasco | tabl. powl. | 500 mg | 15 tabl. | 4,97 zł |
| Paracetamol Hasco | tabl. powl. | 500 mg | 30 tabl. | 8,57 zł |
| Paracetamol Hasco | zaw. doustna | 24 mg/ml (120 mg/5 ml) | 150 g | 10,32 zł |
| Paracetamol LGO | tabl. | 500 mg | 10 tabl. | 3,21 zł |
| Paracetamol LGO | tabl. | 500 mg | 20 tabl. | 4,80 zł |
| Paracetamol LGO | tabl. | 500 mg | 60 tabl. | 11,10 zł |
| Paracetamol Teva (Paracetamol 123ratio) | tabl. | 500 mg | 12 tabl. | 2,20 zł |
| Paramax Rapid | tabl. | 500 mg | 100 tabl. | 17,59 zł |
| Pedicetamol | roztwór doustny | 100 mg/ml | 30 ml [butelka z kroplomierzem] | 16,85 zł |
| Pedicetamol | roztwór doustny | 100 mg/ml | 60 ml [butelka + strzykawka 5 ml] | 20,96 zł |
| Sinebriv | roztwór do infuzji | 10 mg/ml | 10 fiol. 100 ml | 134,95 zł |

Tabela 68.
Ceny i sprzedaż refundowanych leków przeciwbólowych zawierających pozostałe substancje czynne uwzględnione w analizie

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta | Odpłatność NFZ | Sprzedaż 11.2016-10.2017 |
|-----------------|------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| Tramadol | | | | | | |
| Tramal | 100 mg | 5909990253715 | 7,55 zł | 0,00 zł | 7,55 zł | 13 287 000,0 |
| Poltram 100 | 50 mg / ml | 5909990968916 | 8,76 zł | 0,00 zł | 8,76 zł | 7 494 500,0 |
| Poltram 50 | 50 mg / ml | 5909990968817 | 5,65 zł | 1,27 zł | 4,38 zł | 1 776 150,0 |
| Tramal | 50 mg / ml | 5909990253821 | 8,76 zł | 0,00 zł | 8,76 zł | 21 958 500,0 |
| Tramal | 50 mg / ml | 5909990253814 | 5,65 zł | 1,27 zł | 4,38 zł | 3 740 850,0 |
| ADAMON SR 100 | 100 mg | 5909990936137 | 39,62 zł | 8,79 zł | 30,83 zł | 26 948 000,0 |
| ADAMON SR 150 | 150 mg | 5909990936236 | 57,84 zł | 11,60 zł | 46,24 zł | 6 907 500,0 |
| ADAMON SR 200 | 200 mg | 5909990936335 | 74,29 zł | 12,63 zł | 61,66 zł | 6 650 000,0 |

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta | Odpłatność NFZ | Sprzedaż 11.2016-10.2017 |
|--------------------|------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| ADAMON SR 50 | 50 mg | 5909990936038 | 20,80 zł | 5,39 zł | 15,41 zł | 19 722 500,0 |
| Noax Uno | 100 mg | 5909990571086 | 22,94 zł | 4,44 zł | 18,50 zł | 14 645 000,1 |
| Noax Uno | 200 mg | 5909990571338 | 43,90 zł | 6,90 zł | 37,00 zł | 15 660 000,0 |
| Noax Uno | 300 mg | 5909990570812 | 64,33 zł | 8,84 zł | 55,49 zł | 2 862 000,0 |
| ORATRAM 100 | 100 mg | 5909990634378 | 22,01 zł | 3,51 zł | 18,50 zł | 1 992 000,0 |
| ORATRAM 100 | 100 mg | 5909990634392 | 35,43 zł | 4,60 zł | 30,83 zł | 1 634 000,0 |
| ORATRAM 100 | 100 mg | 5909990634354 | 7,68 zł | 1,51 zł | 6,17 zł | 115 000,0 |
| ORATRAM 150 | 150 mg | 5909990634255 | 33,50 zł | 5,75 zł | 27,75 zł | 76 500,0 |
| ORATRAM 150 | 150 mg | 5909990634279 | 53,93 zł | 7,69 zł | 46,24 zł | 780 000,0 |
| ORATRAM 150 | 150 mg | 5909990634231 | 12,07 zł | 2,82 zł | 9,25 zł | 0,0 |
| ORATRAM 200 | 200 mg | 5909990634330 | 66,24 zł | 4,58 zł | 61,66 zł | 400 000,0 |
| ORATRAM 200 | 200 mg | 5909990634293 | 14,98 zł | 2,65 zł | 12,33 zł | 214 000,0 |
| ORATRAM 200 | 200 mg | 5909990634316 | 41,34 zł | 4,34 zł | 37,00 zł | 114 000,0 |
| Poltram | 50 mg | 5909990968718 | 9,05 zł | 2,88 zł | 6,17 zł | 184 510 000,0 |
| Poltram Retard 100 | 100 mg | 5909990967612 | 8,26 zł | 2,09 zł | 6,17 zł | 13 074 000,0 |
| Poltram Retard 100 | 100 mg | 5909990967636 | 40,30 zł | 9,47 zł | 30,83 zł | 167 433 000,0 |
| Poltram Retard 100 | 100 mg | 5909990967629 | 23,09 zł | 4,59 zł | 18,50 zł | 215 856 800,2 |
| Poltram Retard 150 | 150 mg | 5909990967735 | 61,24 zł | 15,00 zł | 46,24 zł | 64 866 750,0 |
| Poltram Retard 150 | 150 mg | 5909990967728 | 35,37 zł | 7,62 zł | 27,75 zł | 84 803 995,5 |
| Poltram Retard 150 | 150 mg | 5909990967711 | 12,98 zł | 3,73 zł | 9,25 zł | 3 387 000,0 |
| Poltram Retard 200 | 200 mg | 5909990967834 | 72,48 zł | 10,82 zł | 61,66 zł | 83 438 000,0 |
| Poltram Retard 200 | 200 mg | 5909990967810 | 16,51 zł | 4,18 zł | 12,33 zł | 2 092 000,0 |
| Poltram Retard 200 | 200 mg | 5909990967827 | 43,79 zł | 6,79 zł | 37,00 zł | 61 056 000,0 |
| Tramadol SYNTEZA | 50 mg | 5909990294619 | 10,17 zł | 4,00 zł | 6,17 zł | 6 361 000,0 |
| Tramal | 50 mg | 5909990253616 | 8,01 zł | 1,84 zł | 6,17 zł | 316 420 500,0 |
| Tramal Retard 100 | 100 mg | 5909990786237 | 34,80 zł | 3,97 zł | 30,83 zł | 780 802 833,5 |
| Tramal Retard 100 | 100 mg | 5909990786220 | 21,70 zł | 3,20 zł | 18,50 zł | 546 646 801,2 |
| Tramal Retard 100 | 100 mg | 5909990786213 | 7,68 zł | 1,51 zł | 6,17 zł | 45 449 000,0 |
| Tramal Retard 150 | 150 mg | 5909990786329 | 30,51 zł | 2,76 zł | 27,75 zł | 201 121 530,0 |
| Tramal Retard 150 | 150 mg | 5909990786312 | 11,51 zł | 2,26 zł | 9,25 zł | 11 692 500,0 |
| Tramal Retard 150 | 150 mg | 5909990786336 | 50,70 zł | 4,46 zł | 46,24 zł | 365 632 500,0 |
| Tramal Retard 200 | 200 mg | 5909990786428 | 40,89 zł | 3,89 zł | 37,00 zł | 222 917 200,0 |
| Tramal Retard 200 | 200 mg | 5909990786411 | 14,86 zł | 2,53 zł | 12,33 zł | 11 030 000,0 |
| Tramal Retard 200 | 200 mg | 5909990786435 | 66,24 zł | 4,58 zł | 61,66 zł | 522 843 000,0 |
| Tramal Retard 50 | 50 mg | 5909990780341 | 18,57 zł | 3,16 zł | 15,41 zł | 87 343 000,0 |
| Tramal Retard 50 | 50 mg | 5909990780303 | 3,93 zł | 0,85 zł | 3,08 zł | 4 050 500,0 |

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta | Odpłatność NFZ | Sprzedaż 11.2016-10.2017 |
|-------------------------------|-------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| Tramal Retard 50 | 50 mg | 5909990780334 | 11,47 zł | 2,22 zł | 9,25 zł | 47 273 501,0 |
| Tramundin | 100 mg | 5909990947416 | 24,00 zł | 5,50 zł | 18,50 zł | 38 925 000,0 |
| Poltram | 100 mg / ml | 5909990969012 | 9,40 zł | 1,40 zł | 8,00 zł | 15 557 100,0 |
| Poltram | 100 mg / ml | 5909990969029 | 76,79 zł | 0,00 zł | 76,79 zł | 265 708 800,0 |
| Tramadol SYNTEZA | 100 mg / ml | 5909990294718 | 13,17 zł | 5,17 zł | 8,00 zł | 525 000,0 |
| Tramal | 100 mg / ml | 5909990253920 | 76,80 zł | 0,01 zł | 76,79 zł | 1 362 201 600,0 |
| Tramal | 100 mg / ml | 5909990253913 | 10,49 zł | 2,49 zł | 8,00 zł | 50 641 500,0 |
| Tramadol + paracetamol | | | | | | |
| ApoPatram | 60 tabl. | 5909991071288 | 15,20 zł | 1,33 zł | 13,87 zł | 2 952 170,0 |
| ApoPatram | 30 tabl. | 5909991035662 | 7,91 zł | 0,97 zł | 6,94 zł | 1 291 280,0 |
| ApoPatram | 90 szt. | 5909991220068 | 21,74 zł | 0,93 zł | 20,81 zł | 257 400,0 |
| Doreta | 60 tabl. | 5909990936595 | 28,76 zł | 1,01 zł | 27,75 zł | 75 342 187,8 |
| Doreta | 60 tabl. | 5909990735167 | 15,20 zł | 1,33 zł | 13,87 zł | 44 180 770,0 |
| Doreta | 90 tabl. | 5909991143930 | 41,62 zł | 0,00 zł | 41,62 zł | 35 804 818,9 |
| Doreta | 90 tabl. | 5909991143923 | 21,91 zł | 1,10 zł | 20,81 zł | 15 039 721,2 |
| Exbol | 30 szt. | 5909990971763 | 7,82 zł | 0,88 zł | 6,94 zł | 749 650,0 |
| Padolten | 90 tabl. | 5909990806300 | 22,03 zł | 1,22 zł | 20,81 zł | 7 554 725,1 |
| Padolten | 60 szt. | 5909990806294 | 16,81 zł | 2,94 zł | 13,87 zł | 8 610 990,0 |
| Padolten | 30 szt. | 5909990806287 | 8,72 zł | 1,78 zł | 6,94 zł | 4 503 150,0 |
| Palgotal | 30 tabl. | 5909991195076 | 15,02 zł | 1,15 zł | 13,87 zł | 10 932 540,0 |
| Paratram | 60 tabl. | 5909990971671 | 13,78 zł | 0,00 zł | 13,78 zł | 757 350,0 |
| Paratram | 30 tabl. | 5909990971640 | 6,87 zł | 0,00 zł | 6,87 zł | 138 560,0 |
| Paratram | 20 tabl. | 5909990971633 | 4,59 zł | 0,00 zł | 4,59 zł | 42 540,0 |
| Paratram | 10 tabl. | 5909990971602 | 2,66 zł | 0,35 zł | 2,31 zł | 9 510,0 |
| Poltram Combo | 60 tabl. | 5909990841004 | 15,23 zł | 1,36 zł | 13,87 zł | 32 920 873,4 |
| Poltram Combo | 30 tabl. | 5909990840991 | 7,92 zł | 0,98 zł | 6,94 zł | 12 142 880,0 |
| Poltram Combo | 20 tabl. | 5909990840984 | 5,28 zł | 0,66 zł | 4,62 zł | 3 587 700,0 |
| Poltram Combo | 90 tabl. | 5909990981472 | 22,08 zł | 1,27 zł | 20,81 zł | 26 356 631,2 |
| Poltram Combo Forte | 30 szt. | 5909991283742 | 15,02 zł | 1,15 zł | 13,87 zł | 1 487 360,0 |
| Poltram Combo Forte | 90 szt. | 5909991283766 | 41,36 zł | 0,00 zł | 41,36 zł | 4 058 370,1 |
| Poltram Combo Forte | 60 szt. | 5909991283759 | 28,41 zł | 0,66 zł | 27,75 zł | 4 070 980,0 |
| Poltram Combo Forte | 20 szt. | 5909991283735 | 10,27 zł | 1,02 zł | 9,25 zł | 431 620,0 |
| Symtram | 30 tabl. | 5909991073220 | 13,97 zł | 0,10 zł | 13,87 zł | 390 720,0 |

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta | Odpłatność NFZ | Sprzedaż 11.2016-10.2017 |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| Tramadol + Paracetamol Genoptim | 60 tabl. | 5909990964055 | 15,10 zł | 1,23 zł | 13,87 zł | 836 810,0 |
| Tramadol + Paracetamol Genoptim | 90 tabl. | 5909990964086 | 21,74 zł | 0,93 zł | 20,81 zł | 99 270,0 |
| Tramadol + Paracetamol Genoptim | 30 tabl. | 5909990964000 | 7,83 zł | 0,89 zł | 6,94 zł | 343 070,0 |
| Tramapar | 60 tabl. | 5909990959488 | 15,14 zł | 1,27 zł | 13,87 zł | 7 220 912,0 |
| Tramapar | 100 tabl. | 5909990959563 | 24,02 zł | 0,90 zł | 23,12 zł | 4 491 682,7 |
| Tramapar | 30 tabl. | 5909990959457 | 7,83 zł | 0,89 zł | 6,94 zł | 2 878 680,0 |
| Morfina | | | | | | |
| Doltard | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990724918 | 17,11 zł | 0,00 zł | 17,11 zł | 7 950 900,0 |
| Doltard | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990724819 | 6,12 zł | 0,42 zł | 5,70 zł | 2 786 100,0 |
| Doltard | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990725014 | 30,40 zł | 0,00 zł | 30,40 zł | 7 626 600,0 |
| Doltard | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990725113 | 52,68 zł | 0,00 zł | 52,68 zł | 6 244 000,0 |
| MST Continus | 60 tabl. | 5909990476633 | 309,86 zł | 0,00 zł | 309,86 zł | 35 784 000,0 |
| MST Continus | 60 tabl. | 5909990476534 | 160,29 zł | 0,00 zł | 160,29 zł | 23 393 000,0 |
| MST Continus | 60 tabl. | 5909990476435 | 97,60 zł | 0,00 zł | 97,60 zł | 19 213 199,9 |
| MST Continus | 60 tabl. | 5909990476336 | 51,05 zł | 0,00 zł | 51,05 zł | 17 301 300,0 |
| MST Continus | 60 tabl. | 5909990476237 | 20,92 zł | 3,81 zł | 17,11 zł | 5 606 200,0 |
| Vendal retard | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990743827 | 9,02 zł | 0,46 zł | 8,56 zł | 557 100,0 |
| Vendal retard | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990743926 | 24,11 zł | 0,00 zł | 24,11 zł | 1 443 600,0 |
| Vendal retard | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990744121 | 67,71 zł | 0,00 zł | 67,71 zł | 2 154 000,0 |
| Vendal retard | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990744022 | 40,11 zł | 0,00 zł | 40,11 zł | 1 996 200,0 |
| Vendal retard | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990744220 | 110,27 zł | 0,00 zł | 110,27 zł | 1 452 000,0 |
| Morphini sulfas WZF | 10 amp. a 1 ml | 5909990404919 | 15,45 zł | 4,57 zł | 10,88 zł | 2 859 680,0 |
| Morphini sulfas WZF | 10 amp. a 1 ml | 5909990405015 | 21,77 zł | 0,00 zł | 21,77 zł | 18 631 040,0 |

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta | Odpłatność NFZ | Sprzedaż 11.2016-10.2017 |
|-------------------------------------------------------|------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| Sevredol | 60 tabl. | 5909990336425 | 71,24 zł | 0,00 zł | 71,24 zł | 78 070 800,0 |
| Fentanyl | | | | | | |
| Durogesic | 5 szt. | 5909990765614 | 109,54 zł | 9,02 zł | 100,52 zł | 29 404,0 |
| Durogesic | 5 szt. | 5909990765416 | 41,66 zł | 10,29 zł | 31,37 zł | 19 909,7 |
| Durogesic | 5 szt. | 5909990053605 | 27,15 zł | 13,76 zł | 13,39 zł | 2 196,7 |
| Durogesic | 5 sztuk | 5909990765515 | 82,80 zł | 16,85 zł | 65,95 zł | 36 884,7 |
| Durogesic | 5 sztuk | 5909990765713 | 138,85 zł | 3,76 zł | 135,09 zł | 78 352,0 |
| Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny | 5 szt. | 5909990000098 | 128,37 zł | 3,20 zł | 125,17 zł | 56 040,0 |
| Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny | 10 szt. | 5909991204853 | 247,46 zł | 6,40 zł | 241,06 zł | 45 960,0 |
| Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny | 10 szt. | 5909991204822 | 69,64 zł | 3,69 zł | 65,95 zł | 18 091,7 |
| Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny | 5 szt. | 5909990000036 | 37,60 zł | 6,23 zł | 31,37 zł | 9 618,3 |
| Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny | 10 szt. | 5909991204839 | 129,97 zł | 3,20 zł | 126,77 zł | 28 080,0 |
| Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny | 5 szt. | 5909990000050 | 68,04 zł | 3,20 zł | 64,84 zł | 27 796,7 |
| Fentanyl Actavis 75 µg/h system transdermalny | 10 szt. | 5909991204846 | 188,57 zł | 4,80 zł | 183,77 zł | 23 500,0 |
| Fentanyl Actavis 75 µg/h system transdermalny | 5 szt. | 5909990000081 | 98,05 zł | 3,20 zł | 94,85 zł | 22 370,0 |
| Matrifen 100 mikrogramów/godzinę system transdermalny | 5 sas. | 5909990043330 | 138,29 zł | 3,20 zł | 135,09 zł | 136 729,3 |
| Matrifen 12 mikrogramów/godzinę system transdermalny | 5 sas. | 5909990043163 | 21,60 zł | 8,21 zł | 13,39 zł | 7 260,8 |
| Matrifen 25 mikrogramów/godzinę system transdermalny | 5 sas. | 5909990043279 | 41,39 zł | 10,02 zł | 31,37 zł | 64 755,0 |
| Matrifen 50 mikrogramów/godzinę system transdermalny | 5 sas. | 5909990043385 | 72,77 zł | 6,82 zł | 65,95 zł | 119 856,7 |
| Matrifen 75 mikrogramów/godzinę system transdermalny | 5 sas. | 5909990043224 | 106,27 zł | 5,75 zł | 100,52 zł | 79 154,0 |

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta | Odpłatność NFZ | Sprzedaż 11.2016-10.2017 |
|------------------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| Niesteroidowe leki przeciwzapalne | | | | | | |
| Diclac 150 Duo | 10 tabl. (blister) | 5909990957828 | 8,87 zł | 5,03 zł | 3,84 zł | 1 065 480,0 |
| Diclac 150 Duo | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990957811 | 17,13 zł | 9,44 zł | 7,69 zł | 7 091 991,0 |
| DICLAC 150 DUO | 20 tabl. | 5909997199627 | 16,17 zł | 8,48 zł | 7,69 zł | 851 490,0 |
| Diclac 75 Duo | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990957712 | 10,57 zł | 6,73 zł | 3,84 zł | 3 635 700,0 |
| Diclac 75 Duo | 10 tabl. (blister) | 5909990957729 | 5,26 zł | 3,34 zł | 1,92 zł | 511 447,5 |
| Dicloduo | 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990752010 | 14,65 zł | 8,89 zł | 5,76 zł | 16 158 145,0 |
| Majamil prolongatum | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990033614 | 8,14 zł | 4,07 zł | 4,07 zł | 5 529 740,0 |
| Naklofen Duo | 20 kaps. | 5909990487714 | 9,26 zł | 5,42 zł | 3,84 zł | 1 927 740,0 |
| Olfen 75 SR | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990974122 | 15,05 zł | 9,29 zł | 5,76 zł | 14 026 507,5 |
| Olfen UNO | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990457137 | 31,37 zł | 15,69 zł | 15,68 zł | 4 078 380,0 |
| Olfen Uno (Dicloratio UNO) | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990457120 | 22,68 zł | 11,34 zł | 11,34 zł | 26 073 975,0 |
| Olfen Uno (Dicloratio UNO) | 10 tabl. (blister) | 5909990457113 | 8,87 zł | 5,03 zł | 3,84 zł | 2 566 650,0 |
| Diclac | 5 amp. a 3 ml | 5909990753017 | 7,60 zł | 4,98 zł | 2,62 zł | 402 519,0 |
| Diclac | 10 amp. a 3 ml | 5909990753024 | 14,98 zł | 9,73 zł | 5,25 zł | 495 278,3 |
| Naklofen | 5 amp. a 3 ml | 5909990241910 | 7,63 zł | 5,01 zł | 2,62 zł | 997 328,2 |
| Bi-Profenid | 20 tabl. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990412112 | 12,73 zł | 7,61 zł | 5,12 zł | 4 617 510,0 |
| Febrofen | 20 kaps. (2 blist. po 10 szt.) | 5909990413317 | 18,13 zł | 11,30 zł | 6,83 zł | 3 521 826,7 |
| Ketonal DUO | 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990064694 | 21,44 zł | 13,75 zł | 7,69 zł | 5 544 260,0 |
| Ketonal forte | 30 tabl. | 5909990046485 | 14,66 zł | 9,54 zł | 5,12 zł | 40 950 860,0 |
| Ketoprofen-SF | 20 kaps. | 5909990794553 | 8,04 zł | 4,63 zł | 3,41 zł | 38 920,0 |
| Profenid | 30 tabl. (2 blist. po 15 szt.) | 5909990760718 | 11,82 zł | 6,70 zł | 5,12 zł | 950 220,0 |

| Nazwa leku | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta | Odpłatność NFZ | Sprzedaż 11.2016-10.2017 |
|---------------|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| Profenid | 14 tabl. (1 blist. a 14 szt.) | 5909990790418 | 12,81 zł | 8,03 zł | 4,78 zł | 330 530,7 |
| Refastin | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990675593 | 14,31 zł | 9,19 zł | 5,12 zł | 2 242 993,3 |
| Aulin | 30 tabl. (2 blist. po 15 szt.) | 5909990411337 | 15,79 zł | 11,95 zł | 3,84 zł | 3 604 762,5 |
| Aulin | 15 tabl. | 5909990411320 | 7,98 zł | 6,06 zł | 1,92 zł | 551 625,0 |
| Profenid | 10 czop. | 5909990098514 | 10,88 zł | 6,30 zł | 4,58 zł | 153 209,3 |
| Diclac | 5 amp. a 3 ml | 5909990753017 | 7,60 zł | 4,98 zł | 2,62 zł | 402 519,0 |
| Diclac | 10 amp. a 3 ml | 5909990753024 | 14,98 zł | 9,73 zł | 5,25 zł | 495 278,3 |
| Naklofen | 5 amp. a 3 ml | 5909990241910 | 7,63 zł | 5,01 zł | 2,62 zł | 997 328,2 |
| Ketonal | 10 amp. a 2 ml | 5909990659524 | 9,34 zł | 4,67 zł | 4,67 zł | 1 141 895,0 |
| Ketoprofen-SF | 10 amp po 2ml | 5909990794607 | 8,89 zł | 4,45 zł | 4,44 zł | 3 890,7 |
| Aulin | 30 saszetek | 5909990411436 | 17,83 zł | 8,92 zł | 8,91 zł | 1 396 394,0 |
| MINESULIN | 30 sasz. a 2 g | 5909990997220 | 17,60 zł | 8,80 zł | 8,80 zł | 124 875,0 |
| NIMESIL | 30 sasz. a 2 g | 5909991040338 | 17,83 zł | 8,92 zł | 8,91 zł | 26 593 064,5 |

* Sprzedaż mg tramadolu i morfiny, sprzedaż tabletek tranadolu+paracetamolu, sprzedaż dawek fentanylu, sprzedaż LDD niesteroidowych leków przeciwzapalnych