

ANALIZA EKONOMICZNA

ALEKTYNIB (ALECENSA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z UPRZEDNIO NIELECZONYM SYSTEMOWO, ZAAWANSOWANYM, ALK-DODATNIM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Wersja 2.00



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Wnioskodawcę analizy ekonomicznej *Cost-effectiveness / cost-utility AUC model of alectinib compared to crizotinib, ceritinib and chemotherapy (pemetrexed + cisplatin or carboplatin) in treatment naïve ALK positive + advanced NSCLC* [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 text block]

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

[Redacted text block]

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 text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE.....	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	14
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory.....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	18
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna.....	20
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	23
2.4. Porównywane interwencje	24
2.5. Perspektywa analizy	24
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	24
2.7. Efekty zdrowotne.....	25
2.8. Użyteczności stanów zdrowia	25
2.9. Koszty.....	25
2.10. [REDAKOWANE]	
2.11. Dyskontowanie	26
2.12. Korekta połowy cyklu	27
2.13. Próg opłacalności.....	27
2.14. Analiza wrażliwości	27
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji.....	30
3.2. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie.....	31
3.2.1. Rozpowszechnienie schematów chemioterapii stosowanych w I linii leczenia	31
3.2.2. Rozpowszechnienie terapii stosowanych w II linii leczenia	32
3.2.3. Podsumowanie.....	33
3.3. Dawkowanie leków.....	33
3.3.1. Oceniane interwencje.....	33
3.3.2. Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu pacjentów z NDRP.....	34
3.4. Efektywność interwencji	35

3.4.1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	35
3.4.2.	Przeżycie całkowite (OS)	39
3.4.3.	Podsumowanie.....	45
3.5.	Czas trwania leczenia	45
3.6.	Bezpieczeństwo	46
3.7.	Użyteczności stanów zdrowia	47
3.7.1.	Dane z badania ALEX.....	48
3.7.2.	Dane zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury	48
3.7.3.	Założenia analizy	49
3.8.	Koszty.....	52
3.8.1.	Koszty leków	52
3.8.2.	Koszty podania leków	57
3.8.3.	Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii.....	58
3.8.4.	Koszty po progresji na II linii terapii.....	60
3.8.5.	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	64
3.8.6.	Koszty leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.....	65
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	67
4.1.	Założenia	67
4.2.	Zasada działania	68
4.3.	Opcje modelu	69
5.	WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	71
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	71
5.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	71
	
	
	
	
5.3.	Analiza PSA	76
	
	
	
	
6.	JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	89
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	89
6.2.	Wyniki.....	91
	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. WALIDACJA.....	108
7.1. Walidacja wewnętrzna	108
7.2. Walidacja konwergencji.....	108
7.3. Walidacja zewnętrzna	109
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	110
9. OGRANICZENIA.....	114
10. DYSKUSJA	115
11. BIBLIOGRAFIA	118
12. SPIS RYSUNKÓW, TABEL I WYKRESÓW	122
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	126
ANEKS A.....	129
A.1. Strategie wyszukiwania.....	129
A.1.1. Analizy ekonomiczne	129
A.1.2. Użyteczności.....	132
A.2. Parametry modelu	139
A.3. Leczenie przerzutów do OUN	143
A.4. Leki uwzględnione w analizie.....	144
A.4.1. Komparatory.....	144
A.4.2. Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP	148
A.4.3. Substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym	148

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	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
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
CPFS	Przeżycie wolne od przerzutów do centralnego układu nerwowego (<i>Central Nervous System Metastases Progression Free Survival</i>)
CRB	Karboplatyna
CRZ	Kryzotynib
CTH	Chemioterapia złożona z docetakselu lub pemetreksedu
CUA	Analizy kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</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>)

EQ-VAS	Wizualna analogowa skala VAS kwestionariusza EQ-5D (<i>EuroQol - Visual Analogue Scale</i>)
GEM	Gemcytabina
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
NOS	NDRP bez ustalonego typu histologicznego (<i>NSCLC not otherwise specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PAC	Paklitaksel
p.c.	Powierzchnia ciała
P-CTH	Chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i jednego z leków tj. pemetreksedu, paklitakselu, docetakselu, gemcytabiny lub winorelbiny
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
PMX	Pemetreksed
PMX+P	Chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu
PPS	Przeżycie po progresji choroby (<i>Post-Progression Survival</i>)

PSA Probabilistyczna analiza wrażliwości
(*Probabilistic Sensitivity Analysis*)

QALY Lata życia skorygowane jakością
(*Quality-Adjusted Life Years*)



WIN Winorelbina

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alektynibu (Alecensa®) stosowanego u dorosłych pacjentów których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym, z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaaka anaplastycznego.

■ 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-effectiveness / cost-utility AUC model of alectinib compared to crizotinib, ceritinib and chemotherapy (pemetrexed + cisplatin or carboplatin) in treatment naïve ALK positive + advanced NSCLC* dostosowanego do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 30-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywniemu). 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, z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaaka anaplastycznego, których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym.

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (alektynib, ALC) z chemioterapią skojarzoną, złożoną z pochodnej platyny i pemetreksedu zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PMX+P). Jako dodatkowy komparator rozważono kryzotylinib tj. lek o udowodnionej skuteczności w rozważanej populacji pacjentów, który nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozważanej populacji.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia w podziale na interwencje oraz linie leczenia, oraz dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badania ALEX oraz publikacji zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu literatury. 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 Wnioskodawcy. [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]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na opłacalność ALC w porównaniu zarówno z PMX+P jak i CRZ niezależnie od perspektywy analizy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka. Wyniki analizy wskazują na [Redacted] wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z NDRP stosujących alektynib zamiast chemioterapii skojarzonej czy leku o podobnym mechanizmie działania, tj. kryzotynibu u pacjentów uprzednio nieleczonych chemioterapią systemową o charakterze paliatywnym.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostępność skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w 1. linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alektynibu (Alecensa®) stosowanego w monoterapii u dorosłych pacjentów:

- których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym,
- z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) 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 (ALK+, ang. *anaplastic lymphoma kinase*).

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 gruczołowy lub wielkokomórkowy lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub NDRP o nieustalonym podtypie (NOS),
- z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego,
- których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym.

Interwencja

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

Komparatory

Komparatorem podstawowym dla alektynibu (ALC) w ramach analiz HTA będzie chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PMX+P). W ramach analizy wrażliwości uwzględnione zostaną ponadto koszty innych schematów chemioterapii stosowanych w Polsce, a skrót P-CTH używany będzie w dalszej części dokumentu w odniesieniu do chemioterapii skojarzonej, złożonej z pochodnej platyny i jednego z leków: pemetreksedu, paklitakselu, docetakselu, gemcytabiny lub winorelbiny.

Dodatkowo, w analizach uwzględnione zostanie porównanie z kryzotynibem (CRZ), tj. lekiem o udowodnionej skuteczności w rozważanej populacji pacjentów, który nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozważanej populacji pacjentów, niemniej jednak wnioszek

refundacyjny dla CRZ (stosowanego w I linii ALK-dodatniego NDRP) został złożony do Ministerstwa Zdrowia (zlecenie MZ nr 150/2017 [2]).

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 [3]. 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) [3, 4].

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+) [3, 5, 6]. Rearanżacja genu ALK występuje u około 4–6% pacjentów z NDRP. Jej obecność w dużym stopniu jest związana z gruczołowym podtypem histologicznym NDRP [6, 7].

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. [8]. 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. [9]. 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 [10]. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym NDRP i stwierdzoną rearanżacją 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 [5, 11].

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 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 wykazującego skuteczne działanie w obrębie OUN jest alektynib, który w przeciwieństwie do kryzotynibu przenika przez barierę krew-mózg i pozostaje w OUN [10].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [10].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych; kod ATC: L01XE36 [12].

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 kryzotynibem [12].

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 [12].

Status rejestracyjny: Alektynib (Alecensa®) otrzymał w dniu 16 lutego 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [12]. 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.

Status refundacyjny w Polsce: Alektynib nie jest obecnie refundowany w Polsce [13].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [10].

1.4. Komparatory

Pemetreksed

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe (cytostatyki), analogi kwasu foliowego (kod ATC: L01BA04) [14].

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 [14].

Poza tym pemetreksed jest również wskazany w terapii złośliwego międzybłoniaka opłucnej [14].

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 [14].

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 [14].

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 C.49) [13].

Cisplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01 [15–17].

Wskazania do stosowania: Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. Ponadto cisplatyna jest również wskazana w terapii:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (leczenie paliatywne),
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- w skojarzeniu z CTH/RTH w leczeniu raka szyjki macicy [15–17].

Dawkowanie i sposób podawania: w terapii skojarzonej stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. W monoterapii zalecana pojedyncza dawka wynosi 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni lub 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni [15–17].

Status rejestracyjny: Cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe 0,5 mg/ml) otrzymał w dniu 11 sierpnia 1994 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 23 stycznia 2013 roku [15–17].

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, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.11 Obwieszczenia) [13].

Karboplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02 [18–21].

Wskazania do stosowania: Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
 - drobnokomórkowego raka płuca [18–21].

Dawkowanie i sposób podawania: Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² p.c. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia [18–21].

Status rejestracyjny: Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 13 marca 2013 roku [18–21].

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, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer) jest dostępna bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.6 Obwieszczenia) [13].

Kryzotynib

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE16 [22].

Wskazania do stosowania: Xalkori® w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [22].

Dawkowanie: Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły [22].

Status rejestracyjny: Kryzotynib (produkt leczniczy Xalkori®) otrzymał w dniu 23 października 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [22].

Status refundacyjny w Polsce: Kryzotynib jest obecnie refundowany w Polsce w terapii 2 i kolejnych linii zaawansowanego raka płuca z rearanżacją ALK [13].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [23], w której przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [24] 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 ALC w porównaniu do kryzotynibu oraz chemioterapii skojarzonej [23].

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CRZ znacznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a obserwowane różnice osiągają istotność nie tylko statystyczną, ale mają również znaczenie kliniczne. Mediana przeżycia bez progresji choroby wśród leczonych ALC wyniosła ponad 25 mies., podczas gdy u pacjentów leczonych CRZ nie przekroczyła 11 miesięcy. Wysoka skuteczność ALC w porównaniu z CRZ została także potwierdzona w gorzej rokującej i trudniejszej w leczeniu populacji pacjentów z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Stosowanie ALC w porównaniu z CRZ przyczyniło się również do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych [23].

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że ALC w porównaniu z PMX+P znacznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto ALC w porównaniu z PMX+P istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Wysoka skuteczność ALC w porównaniu z PMX+P została także potwierdzona w leczeniu populacji pacjentów z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto stosowanie ALC przyczyniło się do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w zakresie zmniejszenia poziomu odczuwania zmęczenia w porównaniu z PMX+P [23].

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 30-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywnotniemu).

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 [25], 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.

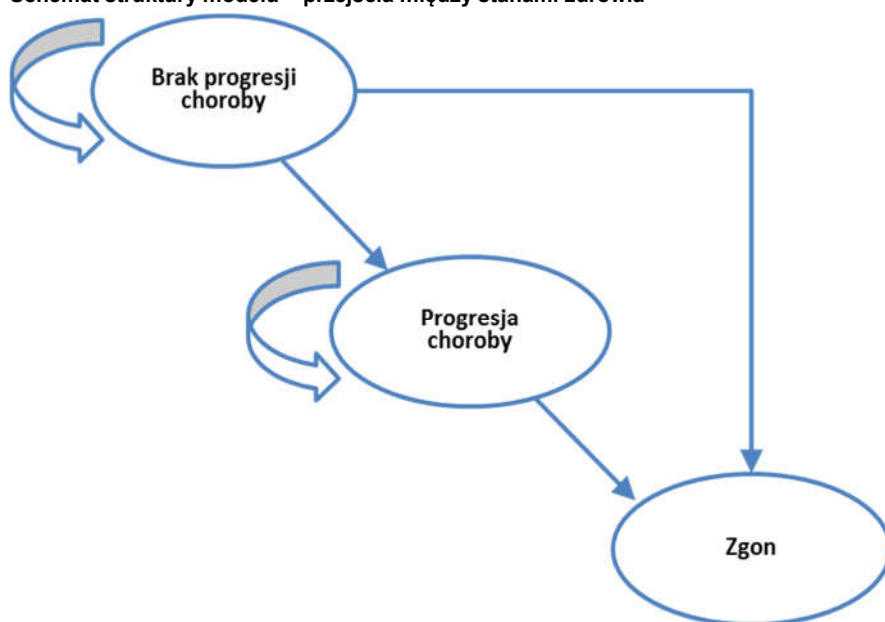
2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę: *Cost-effectiveness / cost-utility AUC model of Alectinib compared to Crizotinib, Ceritinib and chemotherapy (pemetrexed + cisplatin) in treatment naïve ALK+ advanced NSCLC* [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.

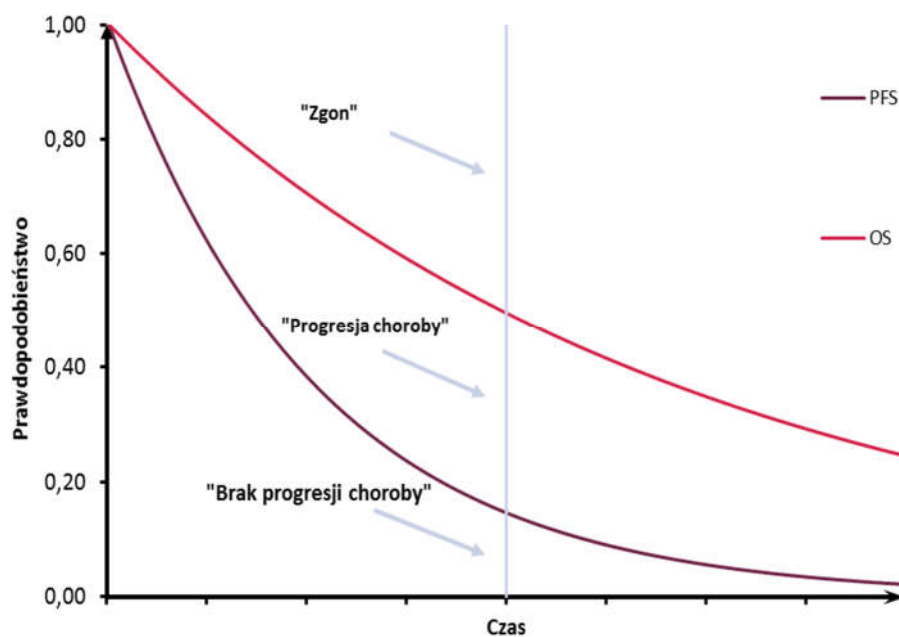
Model skonstruowano jako model kohortowy przy uwzględnieniu 30-letniego horyzontu czasowego (który został utożsamiony z horyzontem dożywoć) i tygodniowej długości cyklu. Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób 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 2.8). 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”.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.7).

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 chemioterapią skojarzoną, złożoną z pochodnej platyny i pemetreksedu zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PMX+P). Dodatkowo uwzględniono porównanie z monoterapią kryzotyribem (CRZ), podawanym doustnie w dawce 500 mg codziennie.

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 [25], 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 dożywnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego, wynoszącego [REDACTED] (Scenariusz H-1).

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [23]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby,
- przeżycie całkowite,
- 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 ALEX [27], badanie PROFILE 1014 [28]
Zdarzenia niepożądane	Badanie ALEX [27], badanie PROFILE 1014 [28]

2.8. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- „brak progresji choroby”, pacjenci leczeni w ramach I linii terapii – w rozróżnieniu na stosowane leczenie (ALC, CRZ, PMX+P),
- „progresja choroby”, pacjenci leczeni w ramach II linii terapii – użyteczność naliczana po wystąpieniu progresji na I linii terapii przez okres odpowiadający czasowi trwania II linii terapii (w rozróżnieniu na inhibitory ALK i inne leki),
- „progresja choroby”, pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu II linii terapii – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji na II linii leczenia do zgonu pacjenta.

W analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych, opcja ta uwzględniana jest 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 po progresji (II linia terapii, monitorowanie stanu zdrowia po progresji na II linii terapii),
- 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 3).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty interwencji oraz leków dodatkowych	Dane Wnioskodawcy, obwieszczenie MZ [13], IkarPro [29], serwis Medycyna Praktyczna
Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 3/2018/DGL (programy lekowe) [30], Zarządzenie Nr 54/2017/DGL (chemioterapia) [31]
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia	Zarządzenie Nr 3/2018/DGL (programy lekowe) [30], Zarządzenie Nr 54/2017/DGL (chemioterapia) [31]
Koszty leczenia po progresji	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL (chemioterapia) [31], obwieszczenie MZ [13], IkarPro [29], serwis Medycyna Praktyczna, Mucha 2003 [32]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Statystyki JGP [33]
Koszty leczenia przerzutów do OUN	Statystyki JGP [33]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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 [24] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [25].

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 [24].

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 [34].

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) 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 i masa ciała) przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie 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 kosztowych przyjęto rozkład log-normalny (przyjmując błąd standardowy na poziomie 20% wartości średniej); zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.
- 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 PFS, krzywe OS, współczynniki HR dla porównania ALC vs PMX+P),
- 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 ALEX [27], tj. głównego źródła danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów – parametr uwzględniony w celu wyznaczenia dawki karboplatyny stosowanej w schemacie P-CTH oraz w celu weryfikacji wyższej śmiertelności wynikającej z krzywych OS rozważanych w analizie niż śmiertelność w populacji ogólnej,
- masę ciała pacjentów – parametr uwzględniony w celu wyznaczenia dawki karboplatyny w schemacie P-CTH,
- powierzchnię ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość stosowanych dawek leków w schematach P-CTH (w tym PMX+P) oraz CTH.

Średnią powierzchnię ciała (parametr nieraportowany bezpośrednio w badaniu ALEX) wyznaczono na podstawie danych z badania ALEX 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	██████	ALEX [27]
Masa ciała ogółem	██████	
Wzrost ogółem ^a	██████	
Powierzchnia ciała ogółem	██████	Obliczenia własne (na podstawie danych z badania ALEX [27], przy użyciu wzoru Du Bois)

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

Ponieważ powierzchnia ciała pacjentów determinuje koszty P-CTH (w tym PMX+P) oraz CTH, zmianę wartości parametru przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Uwzględniono zmianę parametru o +/- 20% względem wartości uwzględnionej w analizie podstawowej (scenariusze PC-1 i PC-2). Pomimo, iż średnia masa ciała i wiek pacjentów wpływają na wielkość dawki karboplatyny, nie testowano wartości tych parametrów w analizie wrażliwości. Karboplatyna (w połączeniu z paklitakselem) uwzględniania jest w schemacie P-CTH w ramach drugiej linii leczenia, a udział PAC+CRB w P-CTH jest znikomy (2,01%; por. rozdz. 3.2) i nie ma istotnego wpływu na wyniki.

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów – warianty analizy wrażliwości

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

3.2. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie

W ramach analizy, oprócz I linii terapii porównywanymi interwencjami (ALC, CRZ, PMX+P), uwzględniono II linię terapii oraz kontrolowanie stanu zdrowia pacjentów podczas wizyt monitorujących i leczenie przeciwbólowe stosowane po wystąpieniu progresji w trakcie II linii terapii (tym samym nie uwzględniono dalszych linii leczenia). Szczegółowe informacje odnośnie uwzględnionych w analizie ścieżek leczenia przedstawiono w dalszej części rozdziału.

3.2.1. Rozpowszechnienie schematów chemioterapii stosowanych w I linii leczenia

W analizie podstawowej założono, że wszyscy pacjenci w ramieniu PMX +P stosują PMX w skojarzeniu z cisplatiną (CIS). Biorąc pod uwagę, że jednostkowy koszt karboplatyny (CRB) jest wyższy niż koszt CIS, przyjęte założenie ma charakter konserwatywny, a jednocześnie pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że PMX+P nie jest jedynym schematem P-CTH stosowanym w populacji docelowej, podjęto próbę określenia rozpowszechnienia schematów stosowanych w ramach P-CTH w Polsce. W tym celu dokonano przeglądu literatury. Jedynym odnalezionym badaniem, w którym określono częstość stosowania analizowanych schematów wśród polskich pacjentów jest badanie Schnabel 2012 [35]. W publikacji opisano wyniki międzynarodowego badania przeprowadzonego w latach 2009–2011 w różnych państwach europejskich, w tym w Polsce. Na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie dane dotyczące polskich pacjentów. Dane z badania Schnabel 2012 wykorzystano w ramach analizy wrażliwości, z uwzględnieniem korekty udziałów PMX wynikającej z opinii ekspertów przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori® stosowanego w pierwszej linii terapii ALK-dodatniego NDRP, wskazującej, że udziały PMX w ramach P-CTH mogą wynosić 40% (scenariusz P-CTH-1). Biorąc pod uwagę opinie ekspertów przedstawione w najnowszej analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori® (stosowanego u pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ROS-1) [36], tj. 60-70% rozpowszechnienie schematu PMX + CIS w I linii terapii, przyjęte w analizie założenie odnośnie do rozpowszechnienia PMX ma charakter konserwatywny. Założono jednocześnie, że udziały pozostałych schematów uwzględnionych w badaniu Schnabel 2012 ulegną proporcjonalnemu zmniejszeniu. Oszacowane na podstawie wyników badania udziały schematów stosowanych w ramach P-CTH przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Rozpowszechnienie schematów chemioterapii stosowanych w ramach P-CTH – scenariusz P-CTH-1

Schemat	Schnabel 2012	Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości ^a
PMX + CIS	19,60%	40,00%
GEM + CIS	12,50%	9,33%
WIN + CIS	65,20%	48,66%
PAC + CARB	2,70%	2,01%

a) dane z badania Schnabel 2012, z uwzględnieniem korekty udziałów PMX wynikającej z opinii ekspertów

Dodatkowo uwzględniono wariant analizy, w którym wszyscy pacjenci w ramieniu PMX+P stosują w I linii leczenia schemat DCT + CIS, tj. najtańszy z dostępnych schematów chemioterapii, który może zostać zastosowany w ramach P-CTH (scenariusz P-CTH-2).

W scenariuszach P-CTH-1 oraz P-CTH-2 testowano wyłącznie zmianę kosztów leków stosowanych w ramach I linii terapii w ramieniu PMX+P (efektywność terapii w przypadku obu scenariuszy jak w scenariuszu podstawowym).

3.2.2. Rozpowszechnienie terapii stosowanych w II linii leczenia

W analizie uwzględniono możliwość stosowania II linii leczenia po przerwaniu terapii ALC, PMX+P oraz CRZ w związku z wystąpieniem progresji choroby. Przyjęto, że pacjenci stosujący ALC i CRZ w I linii, po wystąpieniu progresji choroby poddawani są terapii P-CTH. W przypadku pacjentów otrzymujących PMX+P w I linii założono, że w II linii stosowane mogą być CRZ lub CTH.

W przypadku P-CTH stosowanego w II linii leczenia (po niepowodzeniu ALC lub CRZ) uwzględniono udziały poszczególnych schematów zgodne z danymi z badania Schnabel 2012, z uwzględnieniem korekty udziałów PMX wynikającej z opinii ekspertów (szczegóły w Tabela 5).

Rozpowszechnienie CRZ stosowanego w ramach PL w II linii terapii ALK+ NDRP wyniosło ponad 30% w okresie pierwszego półrocza od chwili wprowadzenia programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (36 pacjentów włączonych do PL w pierwszym półroczu 2017 r., szacowana liczebność populacji – ok. 100 pacjentów) [37]. Biorąc pod uwagę, że CRZ jest lekiem z wyboru w rozważanej populacji pacjentów, jego rozpowszechnienie już w okresie początkowych miesięcy finansowania jest stosunkowo wysokie, a opinie ekspertów wskazują na 80-100% docelowe rozpowszechnienie leku (informacje przedstawione w AWA dla produktu Xalkori [38]), w analizie podstawowej przyjęto, że CRZ stosowany będzie u większości pacjentów w II linii terapii po niepowodzeniu PMX+P. Dokładny udział CRZ w II linii terapii po niepowodzeniu PMX+P ustalono na podstawie wyników badania PROFILE 1014 (86,36% - 114 pacjentów spośród 132 w ramieniu chemioterapii po progresji choroby otrzymało CRZ), będącego źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie PMX+P [28]. Tym samym w analizie zachowano spójność uwzględnionych w analizie efektów klinicznych (w zakresie wpływu terapii II linii na OS) i kosztów. W ramach analizy wrażliwości

rozważono skrajne warianty dotyczące rozpowszechnienia terapii II linii po niepowodzeniu PMX+P, tj. 100% rozpowszechnienie CRZ oraz 100% rozpowszechnienie CTH (scenariusze odpowiednio CRZ_100 i CRZ_0). W przypadku wariantu zakładającego 100% rozpowszechnienie CTH uwzględniono dane dotyczące efektywności PMX+P w zakresie OS wyznaczone z uwzględnieniem korekty *cross-over* (szczegóły w rozdziale 3.3).

Nie zidentyfikowano polskich danych pozwalających na oszacowanie udziałów DCT i PMX w ramach CTH. W związku z tym założono, że leki mają taki sam udział.

Tabela 6.
Rozpowszechnienie schematów chemioterapii stosowanych w ramach CTH

Schemat	Częstość stosowania terapii
DCT	50,00%
PMX	50,00%

3.2.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 7) zestawiono możliwe ścieżki leczenia pacjentów z populacji docelowej uwzględnione w analizie.

Tabela 7.
Ścieżki leczenia pacjentów z populacji docelowej uwzględnione w analizie

Interwencja (I linia terapii)	Wariant analizy	II linia terapii	Dalsze postępowanie
ALC	Podstawowy	P-CTH (średnie ^a)	Monitorowanie stanu zdrowia po progresji i leczenie przeciwbólowe
	Podstawowy	86% CRZ, 14% CTH	
PMX+P (koszty PMX+CIS)	Scenariusz CRZ_100	100% CRZ, 0% CTH	
	Scenariusz CRZ_0	0% CRZ, 100% CTH	
PMX+P (koszty DCT+CIS)	Scenariusz P-CTH-1	86% CRZ, 14% CTH	
PMX+P (średnie koszty P-CTH ^a)	Scenariusz P-CTH -2	86% CRZ, 14% CTH	
CRZ	Podstawowy	P-CTH (średnie ^a)	

a) dane z badania Schnabel 2012, z uwzględnieniem korekty udziałów PMX wynikającej z opinii ekspertów

3.3. Dawkowanie leków

3.3.1. Oceniane interwencje

Schematy dawkowania ALC, CRZ oraz PMX+P ustalono w oparciu o ChPL odpowiednich substancji. Zarówno dawkowanie ALC jak i komparatorów (głównego PMX+P oraz dodatkowego CRZ) jest zgodne z dawkowaniem przyjętym w badaniach ALEX i PROFILE 1014 [28, 39].

Dawkowanie pozostałych schematów składających się na P-CTH i CTH ustalono w oparciu o ChPL poszczególnych substancji oraz zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach płuca i opłucnej PTOK [11].

Schematy dawkowania przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania	Źródło
Alektynib	600 mg	2 razy na dobę codziennie	ChPL [12]
Kryzotynib	250 mg	2 razy na dobę codziennie	ChPL [22]
Pemetreksed	500 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [14]
Cisplatyna	75 mg/m ² p.c. w skojarzeniu z DCT i PMX 100 mg/m ² p.c. w skojarzeniu z GEM i WIN	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [15–17]
Docetaksel	75 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [40–42]
Gemcytabina	1250 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co tydzień	ChPL [43–46]
Paklitaksel	175 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [47–50]
Winorelbina	25-30 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co tydzień	ChPL [51–53], PTOK 2013 [11]
Karboplatyna	551 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	PTOK 2013 [11], obliczenia na podstawie wzoru Calverta

3.3.2. 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 [40–42, 54]. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci przyjmujący PMX powinni również otrzymać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i witaminę B12. Zgodnie z ChPL [14] kwas foliowy i witamina B12 powinny być przyjmowane nie tylko podczas stosowania PMX, ale również przed pierwszą dawką i po podaniu ostatniej dawki PMX. 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).

[Redacted text]



Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (wykres po lewej), wykres logarytmu skumulowanych hazardów (wykres po prawej)

[Redacted 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]

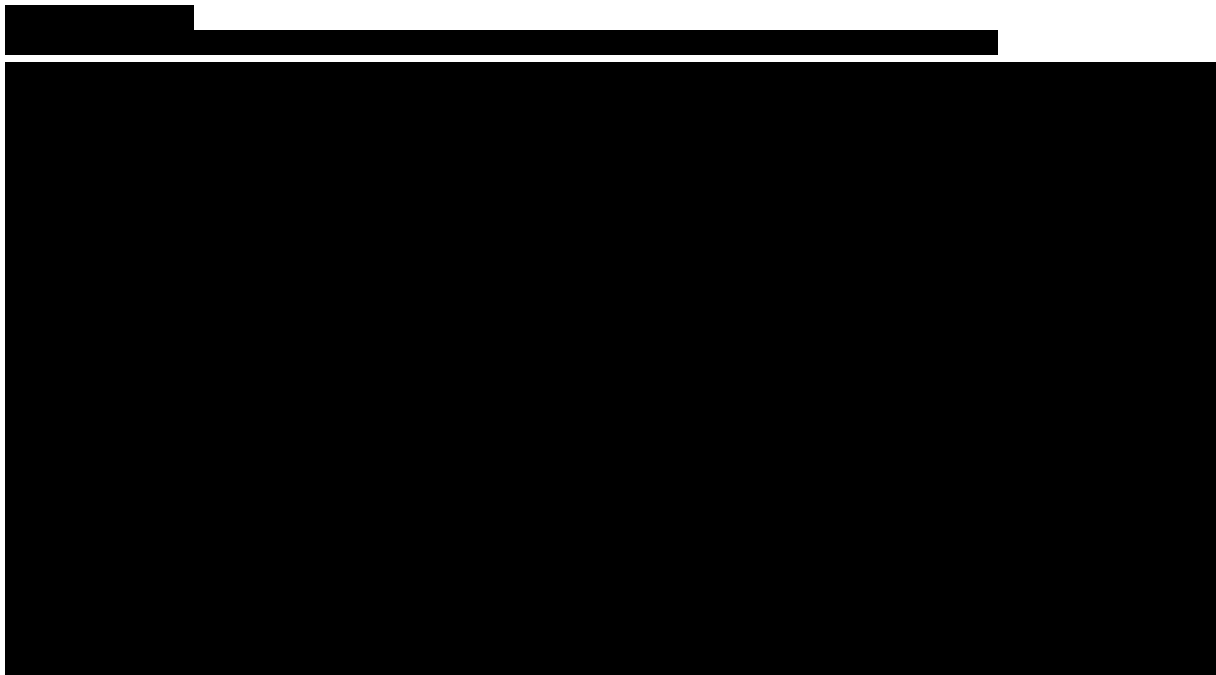
[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]



K-M krzywa Kaplana-Meiera

[Redacted text block]

3.4.2. Przeżycie całkowite (OS)

Interpretacja wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS), zarówno w przypadku badania ALEX (porównanie ALC z CRZ) jak i badania PROFILE 1014 (porównanie CRZ z PMX+P, uwzględnione na potrzeby porównania pośredniego ALC z PMX+P), jest utrudniona ze względu na:

- niedojrzałe dane w zakresie OS:

[REDACTED]

- również w badaniu PROFILE 1014 mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup pacjentów (CRZ, PMX+P).

- wpływ terapii stosowanych po wystąpieniu progresji choroby na OS:

[REDACTED]

- w badaniu PROFILE 1014 dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię CRZ w przypadku niepowodzenia terapii PMX+P (tzw. *cross-over*) i taka możliwość została wykorzystana u 86% pacjentów w ramieniu PMX+P.

Analizując dane dotyczące OS należy mieć również na uwadze uwzględnione w niniejszej analizie polskie uwarunkowania w zakresie terapii stosowanych w II linii leczenia po niepowodzeniu ocenianych leków:

- P-CTH po niepowodzeniu terapii ALC i CRZ,
- CRZ lub CTH po niepowodzeniu PMX+P [10].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (wykres po lewej), wykres logarytmu skumulowanych hazardów (wykres po prawej)

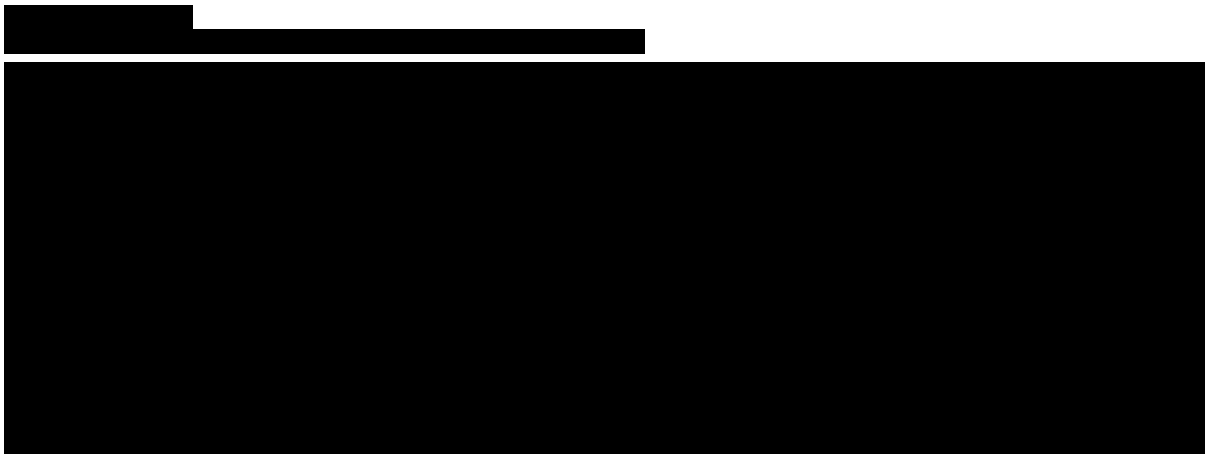
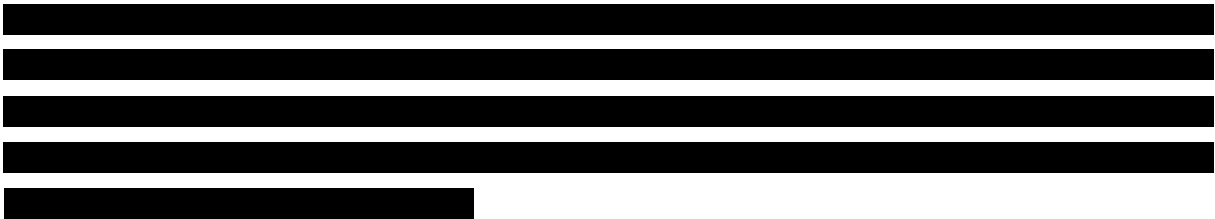
[Redacted text block]

[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 text block]

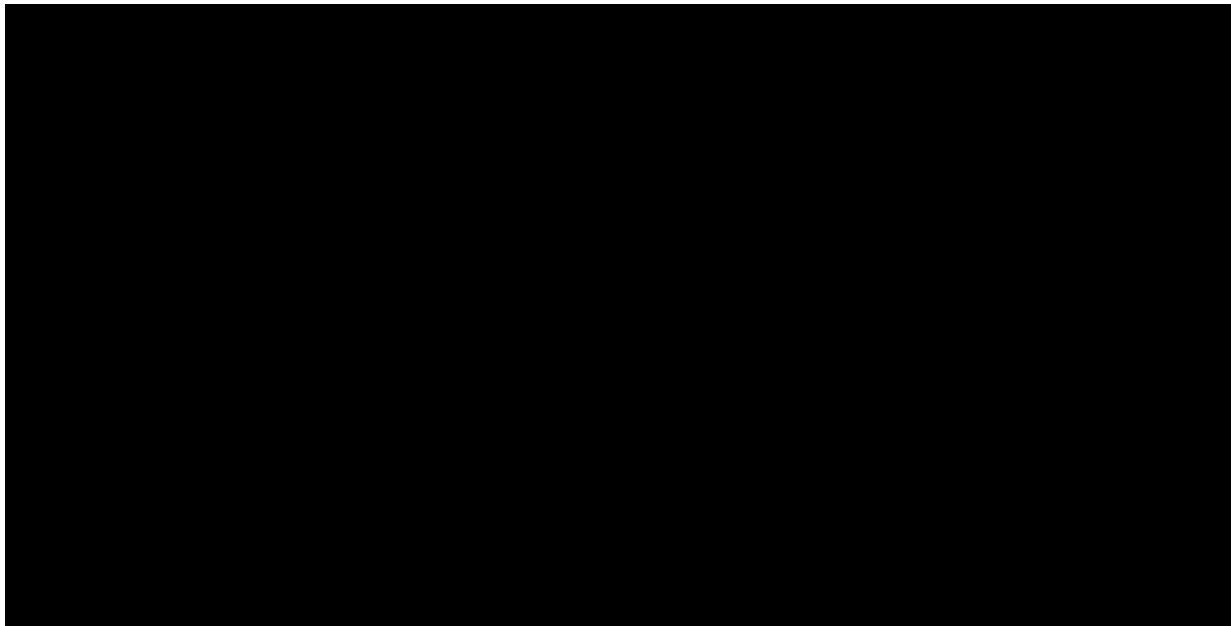


K-M krzywa Kaplana-Meiera



[Redacted text block]

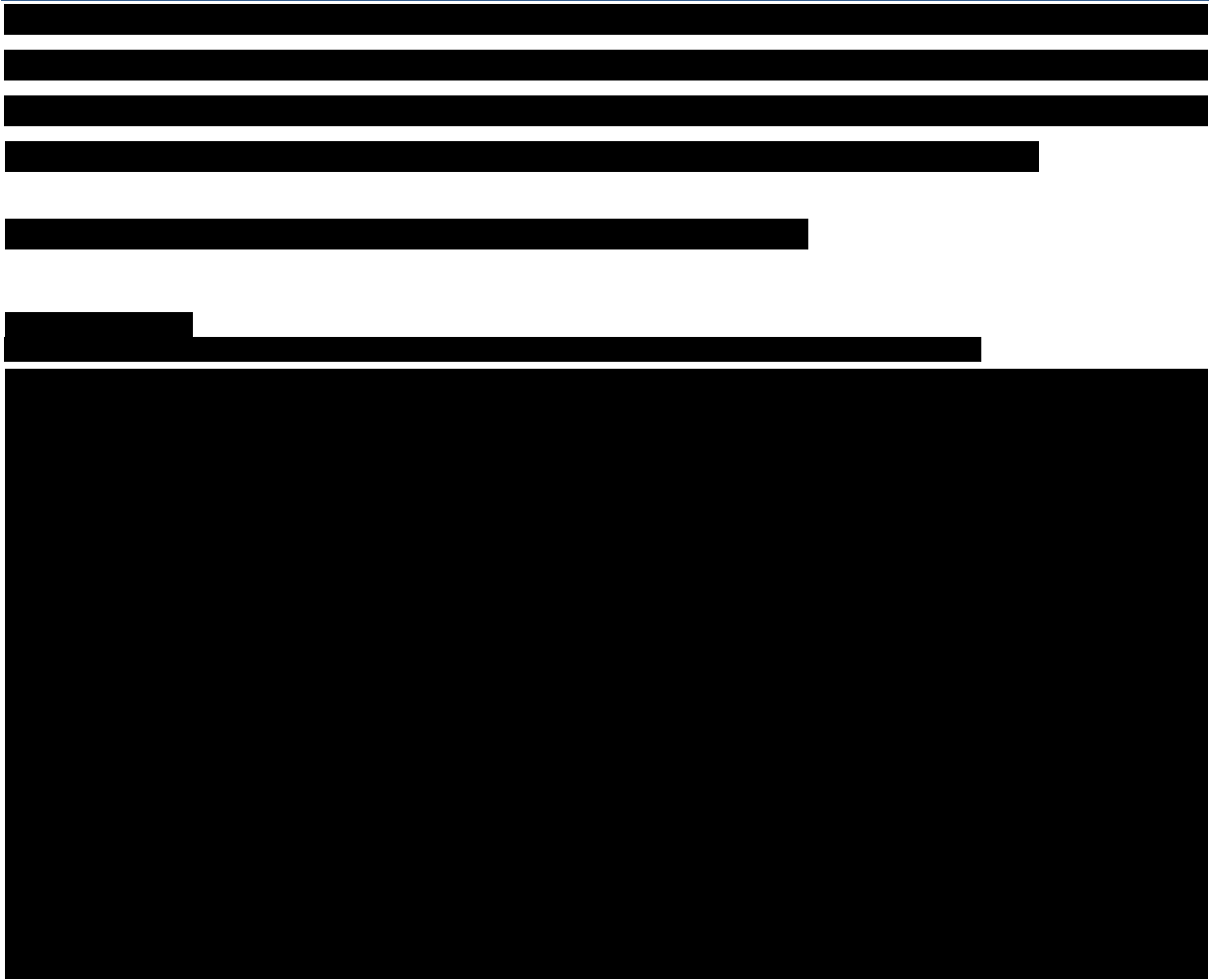
[Redacted text block]



Niebieska krzywa – brak inhibitorów ALK w II linii terapii; czerwona krzywa – inhibitory ALK w II linii terapii

[Redacted text block]

[Redacted text block]



K-M krzywa Kaplana-Meiera



[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 text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

3.4.3. Podsumowanie

Rozkłady parametryczne oraz współczynniki HR dla PMX+P (względem ALC) wykorzystane w niniejszej analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 15). Szczegółowe informacje dotyczące parametrów krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym.

Tabela 15.
Parametryczne krzywe przeżycia – rozkłady uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Krzywa parametryczna		HR – PMX+P vs ALC
	ALC	CRZ	
PFS			
Analiza podstawowa	██████████	██████████	
Scenariusz PFS-1	██████████	██████████	██████████
Scenariusz PFS-2	██████████	██████████	
Scenariusz PFS_HR_1	██████████	██████████	██████████
Scenariusz PFS_HR_2	██████████	██████████	██████████
OS			
Analiza podstawowa	██████████	██████████	
Scenariusz OS-1	██████████	██████████	██████████
Scenariusz OS-2	██████████	██████████	
Scenariusz HR_OS_1	██████████	██████████	██████████
Scenariusz HR_OS_2	██████████	██████████	██████████
Scenariusz CRZ_100	██████████	██████████	██████████
Scenariusz CRZ_0	██████████	██████████	██████████

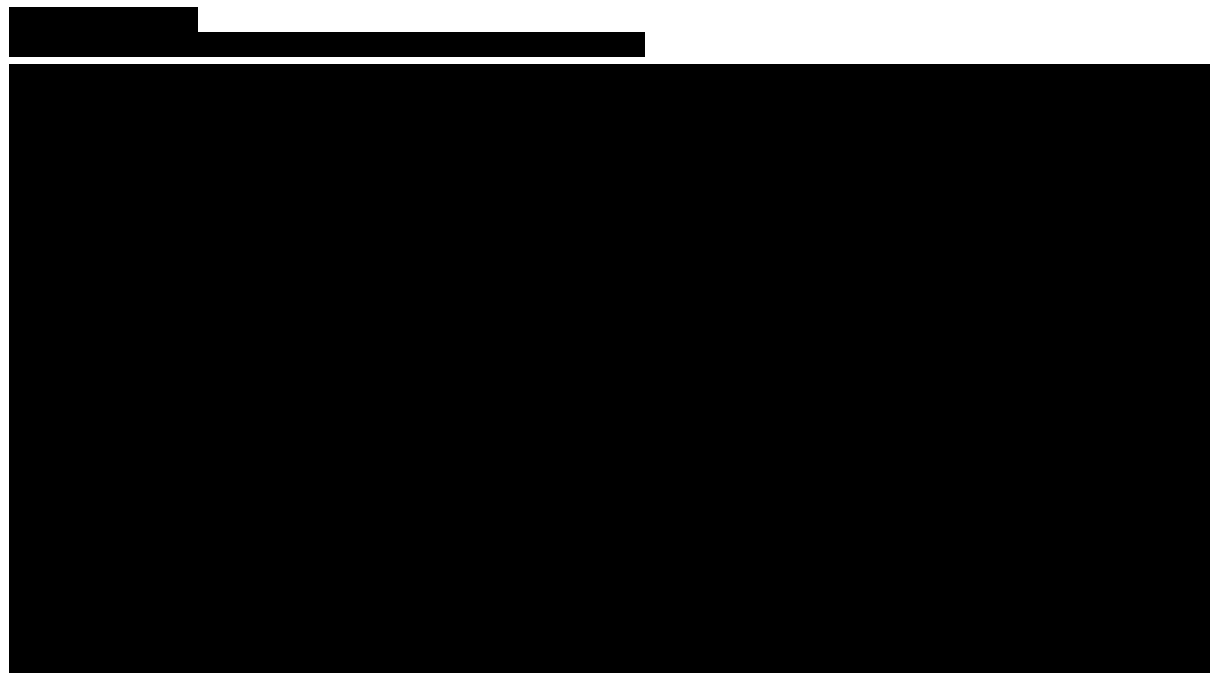
3.5. Czas trwania leczenia

I linia terapii

Zgodnie z zapisami proponowanego PL oraz PL B.6 leczenie ALC i CRZ kontynuowane jest do chwili wystąpienia progresji choroby [26, 54]. W związku z tym czas trwania leczenia ALC i CRZ wyznaczany jest w analizie w oparciu o krzywe PFS (wyznaczone na podstawie danych z badania ALEX [27]). Również w przypadku PMX+P czas trwania leczenia wyznaczany jest w oparciu o modelowaną krzywą PFS.

W badaniu ALEX zbierano również dane dotyczące czasu do przerwania leczenia (TTOT, ang. *time to off treatment*). Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i TTOT z badania ALEX są do siebie zbliżone (██████████). Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant, w którym czas trwania leczenia ALC i CRZ modelowany jest w oparciu o krzywe TTOT (wariant TTOT-1). Uwzględniono, podobnie jak w przypadku PFS, krzywą wykładniczą dla ALC i krzywą Weibulla dla CRZ. W przypadku PMX+P,

ze względu na brak odpowiednich danych, czas trwania leczenia modelowany jest zawsze w oparciu o dane dotyczące PFS.



II linia terapii

Czas trwania terapii II linii – CRZ oraz CTH po niepowodzeniu PMX+P, P-CTH po niepowodzeniu ALC lub CRZ – ustalono na podstawie danych z badania PROFILE 1007 [55]. W oparciu o dane z badania dotyczące median PFS wyznaczono średnie wartości PFS, przy założeniu rozkładu wykładniczego dla krzywych PFS. Uwzględnione w analizie dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 16)

Tabela 16.
Czas trwania II linii terapii – dane uwzględnione w analizie

Interwencja	Mediana PFS [miesiące]*	
CRZ	7,7	
P-CTH	3	
CTH	3	

* Dane raportowane w badaniu PROFILE 1007

3.6. Bezpieczeństwo

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. Częstość występowania zdarzeń określono w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej [23]: badania ALEX porównującego ALC z CRZ [39] oraz badania PROFILE 1014 porównującego CRZ z PMX+P [28]. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ALC z chemioterapią. W przypadku CRZ uwzględniono wyłącznie dane z badania ALEX.

Na potrzeby analizy ekonomicznej wyodrębniono tylko działania raportowane u przynajmniej 5% pacjentów w ramieniu ALC, CRZ bądź PMX+P. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. raportowane u ponad 5% pacjentów w ramieniu ALC, PMX+P lub CRZ

Zdarzenie niepożądane	ALC	PMX+P	CRZ
Anemia	■	■	■
Leukopenia	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■
Wzrost aktywności aminotransferaz	■	■	■
Zatorowość płucna	■	■	■

Na potrzeby analizy dane z powyższej tabeli przeliczane są na tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń z uwzględnieniem długości czasu leczenia.

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- „brak progresji choroby”, pacjenci leczeni w ramach I linii terapii – w rozróżnieniu na stosowane leczenie (ALC, CRZ, PMX+P),
- „progresja choroby”, pacjenci leczeni w ramach II linii terapii – użyteczność naliczana po wystąpieniu progresji na I linii terapii przez okres odpowiadający czasowi trwania II linii terapii (w rozróżnieniu na inhibitory ALK i inne leki),
- „progresja choroby”, pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu II linii terapii – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji na II linii leczenia do zgonu pacjenta.

Dodatkowo w modelu uwzględniono możliwość naliczania spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych. Opcja ta uwzględniana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości (scenariusz U-3).

Dane dotyczące jakości życia zbierane były w badaniu ALEX [27], tj. źródle danych o efektywności ALC wykorzystanym w niniejszej analizie. W badaniu zbierano zarówno dane dla pacjentów poddawanych pierwszej linii terapii (ALC, CRZ), jak również po wystąpieniu progresji choroby. Jakość życia pacjentów oceniana była z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano ponadto 3 badania pozwalające na określenie użyteczności ze względu na stan zdrowia (progresja / brak progresji choroby). Dane z badań przedstawiono w Tabeli 20, natomiast opis uwzględnionych badań przedstawiono w aneksie (rozdział A.1.2).

Tabela 20.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań porównujących użyteczności przed i po progresji

Stan zdrowia	Chouaid 2013 [58]				Nafees 2008 [59]	Labbé 2017 [60] ^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
Spadek po wystąpieniu progresji (na podstawie powyższych danych)	0,04 (6%)	0,15 (20%)	0,16 (26%)	0,12 (17%)	0,199 (30%)	0,08 (11%)

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

Zidentyfikowano również trzy badania umożliwiające ocenę spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych: Nafees 2008 [59], Tolley 2013 [61] i Beusterien 2009 [62]. W publikacji Nafees 2008 raportowano spadki użyteczności dla pacjentów z NDRP, w publikacji Tolley 2013 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, zaś w publikacji Beusterien 2009 dla pacjentów z czerniakiem. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych raportowane w wymienionych publikacjach zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2).

3.7.3. Założenia analizy

Dane z badania Chouaid 2013 przedstawione w Tabeli 20 wskazują, że jakość życia pacjentów w stanie wolnym od progresji jest podobna w przypadku I i II linii terapii. Podobnie dane zebrane w Tabeli 19 wskazują, że użyteczności dla pacjentów stosujących inhibitory ALK utrzymują się na podobnym poziomie bez względu na linię terapii, w której są stosowane. W związku z powyższym na potrzeby analizy założono, że użyteczności dla pacjentów stosujących inhibitory ALK są takie same w przypadku I i II linii terapii. Wartość użyteczności dla inhibitorów ALK przyjęto na poziomie ██████ zgodnie z wynikami badania ALEX (w I linii terapii taka sama wartość użyteczności bez względu na stosowany lek – ALC, CRZ). W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości użyteczności dla stanu „brak progresji” dla pacjentów stosujących inhibitory ALK w I i II linii terapii, przyjęte na poziomie granic przedziału ufności: ██████ – scenariusz U-1, U-2.

Dane dla pacjentów poddawanych chemioterapii (Tabela 19) wskazują, że jakość życia pacjentów w stanie wolnym od progresji jest podobna w przypadku II i III linii terapii. Jak wspomniano wcześniej, analogiczna zależność obserwowana jest w przypadku pacjentów w stanie wolnym od progresji poddawanych terapii I i II linii (na podstawie Chouaid 2013). W związku z tym w analizie nie rozróżniono użyteczności dla chemioterapii ze względu na linię terapii, w której jest stosowana. Uwzględniono dane z badania PROFILE 1007 wskazujące, że użyteczność dla ogółu pacjentów stosujących chemioterapię

wynosi 0,73, a wartości dla pacjentów stosujących PMX i DCT wynoszą odpowiednio 0,74 i 0,66. Biorąc pod uwagę zakładane w analizie koszty schematów chemioterapii stosowanych w ramach P-CTH – koszt PMX w I linii terapii, średni koszt różnych schematów ważony udziałami poszczególnych schematów w II linii terapii, w celu zachowania spójności pomiędzy danymi kosztowymi i użytecznościami, uwzględniono zróżnicowanie użyteczności ze względu na stosowany schemat chemioterapii. W przypadku PMX stosowanego w I linii terapii przyjęto wartość użyteczności równą 0,75, ustaloną na podstawie danych z badania PROFILE 1007 – użyteczność równa 0,74 dla PMX, dodatkowo skorygowana zgodnie z uwagami zawartymi w AWA dla CRZ w I linii (pomiar jakości życia dokonywany w okresie podawania leków w badaniu PROFILE 1007, użyteczność w okresie kiedy leki nie są podawane, a pacjentów pozostaje w stanie wolnym od progresji potencjalnie wyższa). W przypadku P-CTH i CTH stosowanych w II linii terapii założono, że użyteczność odpowiada średniemu wynikowi dla wszystkich pacjentów z badania PROFILE 1007, bez względu na stosowany schemat chemioterapii – 0,73.

W przypadku pacjentów, u których wystąpi progresja po zastosowaniu II linii terapii uwzględniono dane z Tabela 20, przy czym założenia oparto na relacjach między użytecznościami stanów zdrowia pacjentów bez progresji i z progresją, nie wykorzystując bezpośrednio użyteczności raportowanych dla stanu „progresja choroby”. W przypadku badania Chouaid 2013 uwzględniono wyłącznie dane dla II i III/IV linii leczenia. Uwzględnione w obliczeniach dane oraz uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań porównujących użyteczności przed i po progresji

Stan zdrowia	Chouaid 2013		Nafees 2008	Labbé 2017 ^a	Średnia
	II linia	III/IV linia			
Brak progresji choroby (PFS)	0,74	0,62	0,673	0,73	0,69
Progresja choroby	0,59	0,46	0,474	0,65	0,54
Spadek po wystąpieniu progresji (na podstawie powyższych danych)	0,15 (20%)	0,16 (26%)	0,199 (30%)	0,08 (11%)	0,15 (22%)

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

Wyznaczony średni spadek użyteczności (22%) odniesiono do zakładanej w analizie użyteczności dla pacjentów poddawanych II linii terapii (0,73), uzyskując użyteczność dla pacjentów, u których wystąpiła progresja na II linii leczenia na poziomie 0,572. W ramach analizy wrażliwości rozważono skrajne wartości spadku użyteczności (30% i 11%), dla których użyteczność dla pacjentów, u których wystąpiła progresja na II linii leczenia wynosi odpowiednio 0,51 i 0,65 (scenariusz U-3, U-4).

Na potrzeby analizy podstawowej założono, że opisane powyżej użyteczności I linii terapii uwzględniają spadek jakości życia związany z występowaniem działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę lepszy profil bezpieczeństwa ALC niż komparatorów, przyjęte założenie ma charakter konserwatywny. Z uwagi na krótki czas trwania zdarzeń niepożądanych oraz ze względu na pomiar użyteczności, który odbywał się w odstępach czasowych większych niż jeden tydzień, jest prawdopodobne, że istotne zdarzenia

niepożądane nie są odzwierciedlone w użytecznościach stanów zdrowia. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Spadki użyteczności ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zostały zaczerpnięte z publikacji Nafees 2008 [59], Tolley 2013 [61] oraz Beusterien 2009 [62]. Spadek użyteczności w związku z występowaniem neutropenii raportowany był zarówno w badaniu Nafees 2008 jak i Tolley 2013. W analizie uwzględniono wartość z badania Nafees 2008 ze względu na fakt, iż w badaniu tym raportowano spadki użyteczności dla pacjentów z NDRP. Dla anemii oraz leukopenii przyjęto taki sam spadek jak w przypadku neutropenii. Nie odnaleziono spadków użyteczności w związku z występowaniem podwyższonego poziomu aminotransferaz i zatorowości płucnej. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem tych zdarzeń zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2009 [62] – przypisano wartość raportowaną dla hospitalizacji trwającej 2-5 dni z powodu wystąpienia zdarzeń stopnia 3.-4. 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). Zestawienie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem działań niepożądanych przyjęte w analizie prezentuje poniższa tabela (Tabela 22).

Tabela 22.
Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności (SE)	Źródło	Czas trwania AEs [tygodnie]	Spadek QALY [lata]
Anemia	-0,08973 (0,01543)	Założenie	0,77	-0,00134
Neutropenia	-0,08973 (0,01543)	Nafees 2008 [59]	0,77	-0,00133
Leukopenia	-0,08973 (0,01543)	Założenie	0,77	-0,00134
Podwyższony poziom aminotransferaz	-0,130 (0,02)	Beusterien 2009 [62]	0,71	-0,00178
Trombocytopenia	-0,108 (0,033)	Tolley 2013 [61]	0,77	-0,00160
Zatorowość płucna	-0,130 (0,02)	Beusterien 2009 [62]	1,14	-0,00285

W tabeli poniżej (Tabela 23) zebrano założenia dotyczące użyteczności opisane powyżej.

Tabela 23.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Scenariusz analizy	Użyteczność	SE
Brak progresji choroby – ALC, CRZ w I i II linii leczenia	Podstawowy	■	■
	U-1	■	■
	U-2	■	■
Brak progresji choroby – PMX+P w I linii leczenia	-	0,750	0,020
Progresja choroby po I linii – P-CTH, CTH w II linii leczenia	-	0,730	0,020
Progresja choroby po II linii leczenia	Podstawowy	0,572	0,020

Stan zdrowia	Scenariusz analizy	Użyteczność	SE
	U-3	0,514	
	U-4	0,650	

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

3.8.1.1. Alektynib

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^[63].

Alektynib nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.

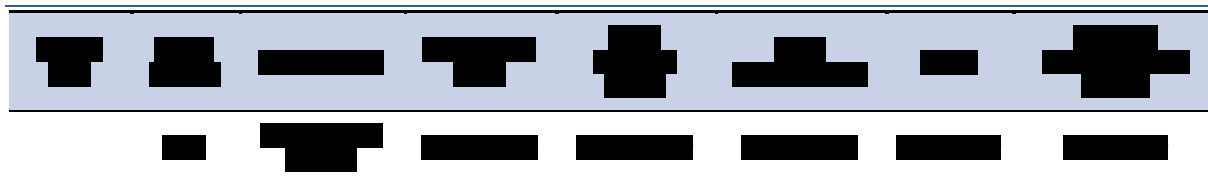
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



3.8.1.2. Koszty pozostałych interwencji

W opcji analizy [redacted] koszty komparatorów (w ramach I linii leczenia) oraz pozostałych leków uwzględnionych w analizie (w ramach II linii leczenia i substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP) 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. [29].

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.

W przypadku kryzotyningu uwzględniono tylko opakowanie zawierające 60 kapsułek po 250 mg ze względu na dawkowanie CRZ przyjęte w analizie (250 mg 2 razy na dobę). Średnia cena CRZ wyznaczona w oparciu o raportowane w komunikatach DGL kwoty refundacji i wielkość sprzedaży rozważanego opakowania różni się znacznie w poszczególnych miesiącach. Oszacowana cena za opakowanie w kwietniu 2017 roku wyniosła niecałe 9 tys. zł, a w czerwcu 2017 roku nieco ponad 3 tys. zł, podczas gdy w pozostałych miesiącach kształtowała się na poziomie ok. 10 tys. zł (Tabela 25).

Tabela 25.
Wielkość sprzedaży, kwota refundacji i realna cena opakowania Xalkori (60 kaps. po 250 mg) w okresie XII 2016-X 2017

Miesiąc	Sprzedaż opakowań	Kwota refundacji	Realna cena opakowania Xalkori
XII 2016	4,00	40 800,00 zł	10 200,00 zł
I 2017	8,00	81 595,50 zł	10 199,44 zł
II 2017	5,53	56 438,50 zł	10 205,88 zł
III 2017	12,84	130 898,50 zł	10 194,59 zł
IV 2017	15,60	138 818,97 zł	8 898,65 zł
V 2017	15,36	156 426,50 zł	10 184,02 zł
VI 2017	85,29	267 660,60 zł	3 138,24 zł
VII 2017	15,96	162 850,99 zł	10 203,70 zł
VIII 2017	31,99	326 237,94 zł	10 198,12 zł
IX 2017	15,50	158 098,50 zł	10 202,10 zł

Miesiąc	Sprzedaż opakowań	Kwota refundacji	Realna cena opakowania Xalkori
X 2017	30,16	307 696,18 zł	10 201,00 zł

Oszacowane niskie ceny CRZ w kwietniu i czerwcu 2017 r. (w odniesieniu do pozostałych miesięcy refundacji) są prawdopodobnie wynikiem błędu w raportowaniu kwot refundacji i/lub wielkości sprzedaży, ponieważ:

- zgodnie z raportowanymi danymi w czerwcu 2017 wydano ponad 5-krotnie więcej opakowań niż kwietniu, maju czy lipcu 2017 (po około 15 opakowań w tych miesiącach),
- w pierwszym półroczu 2017 łącznie w ramach PL dla CRZ leczonych było 35 pacjentów, co oznaczałoby, że każdemu z tych pacjentów w czerwcu wydano średnio prawie 2,5 opakowania leku (a z dużym prawdopodobieństwem nie wszyscy z nich byli leczeni w ramach PL w czerwcu), czyli zapas leku na 2,5 miesiąca terapii, co biorąc pod uwagę, że monitorowanie leczenia odbywa się co 4 tygodnie jest mało prawdopodobne,
- dane DGL są sprzeczne z danymi z uchwał NFZ na temat liczby zużytych jednostek rozliczeniowych w programach lekowych za I półrocze 2017 roku (odpowiednio 2 210 460 i 1 121 450) [64],
- średnia cena za opakowanie CRZ (dawka 250 mg) we wszystkich pozostałych miesiącach dotychczasowej refundacji kształtuje się na poziomie 10 184 – 10 206 zł,
- średnia cena za opakowanie 200 mg we wszystkich miesiącach dotychczasowej refundacji kształtuje się na poziomie 8 000 – 8 200 zł, co zakładając, że ceny opakowań są proporcjonalne do dawki oznaczałoby, że cena za opakowanie 250 mg wynosić powinna 10 000 – 10 250 zł.

Biorąc pod uwagę powyższe, realną średnią cenę za mg CRZ oszacowano z pominięciem danych z kwietnia i czerwca 2017 roku. Uwzględniona w wariancie z RSS cena hurtowa za opakowanie CRZ wynosi 10 197,96 zł (średnia z poszczególnych miesięcy).

Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w aneksie (rozdz. A.4). Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena za mg	
	NFZ	Realna
Kryzotynib	1,82 zł	0,68 zł
Docetaksel	3,72 zł	0,77 zł
Pemetreksed	5,53 zł	2,97 zł
Gemcytabina	0,10 zł	0,05 zł
Winorelbina ^a	2,27 zł	2,18 zł

Substancja	Cena za mg	
	NFZ	Realna
Paklitaksel	0,80 zł	0,36 zł
Cisplatyna	0,77 zł	0,49 zł
Karboplatyna	0,26 zł	0,23 zł

a) w analizie przyjęto, że winorelbina podawana jest w postaci iniekcji dożylnych, w obliczeniach uwzględniono jedynie opakowania zawierające roztwór do infuzji

3.8.1.3. 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 3.3.2.

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 [13], jako średni koszt jednostek zawartych w poszczególnych opakowaniach, ważony wielkością sprzedaży za okres 11.2016-10.2017 [29].

Koszt kwasu foliowego oraz witaminy B12 zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [65], 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 [65] wynika, że poza opakowaniem witaminy B12 zawierającym 5 ampulek po 1 mg dostępne jest również opakowanie zawierające 10 ampulek 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 ampulek. 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 27).

Tabela 27.
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 [14]. 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 28.
Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP

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

Przed podaniem paklitakselu u wszystkich pacjentów również należy zastosować premedykację, która powinna składać się z kortykosteroidów (deksametazon), leków przeciwhistaminowych (difenhydramina) oraz antagonistów receptora H₂ (cymetydyna lub ranitydyna). Zgodnie z ChPL wszystkie substancje podawane są we wlewie dożylnym 30 do 60 minut przed podaniem paklitakselu. W związku z tym koszt substancji (również koszt podania) ponosi świadczeniodawca i jest on wliczonych w koszt hospitalizacji związanej z podaniem paklitakselu.

3.8.1.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty terapii uwzględnionych w ramach I i II linii leczenia, które wyznaczono z uwzględnieniem dawkowania opisanego w rozdziale 3.3. Dodatkowo w przypadku kosztów P-CTH wyznaczanych jako średni koszt poszczególnych schematów chemioterapii i kosztów CTH uwzględniono dane dotyczące ich udziałów przedstawione w rozdziale 3.2.

Tabela 29.
Koszty terapii uwzględnionych w analizie w ramach I i II linii terapii

Parametr	Linia leczenia	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjenta	
Koszt ALC (1 tydzień)	I linia				
Koszt CRZ (1 tydzień)	I i II linia	2 379,71 zł	6 374,46 zł	2 379,71 zł	6 374,46 zł
Koszt PMX+P (PMX + CIS) (3 tygodnie)	I linia	2 653,20 zł	4 905,98 zł	2 664,83 zł	4 917,61 zł
Koszt PMX+P (DCT + CIS) (3 tygodnie)	I linia - scenariusz P-CTH-1	195,82 zł	615,41 zł	200,35 zł	619,93 zł
Koszt PMX+P (średnie P-CTH) (3 tygodnie)	I linia – scenariusz P-CTH-2, II linia	1 228,03 zł	2 186,29 zł	1 232,68 zł	2 190,95 zł

Parametr	Linia leczenia	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjenta	
Koszt CTH (3 tygodnie)	II linia	1 361,51 zł	2 660,76 zł	1 369,59 zł	2 668,84 zł

W przypadku schematów chemioterapii zawierających PMX i/lub DCT uwzględniono koszty premedykacji

3.8.2. Koszty podania leków

Alektynib oraz kryzotylinb podawane są w postaci tabletek, w związku z czym założono, że podanie tych substancji 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.

Koszt podania schematów uwzględnionych w ramach P-CTH oraz CTH 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 [31]. 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 30).

Tabela 30.
Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii

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) Iloraz aktualnej wyceny punktu (równiej 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 oszacowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych i wytycznych PTOK (rozdz. 3.3). Zestawienie kosztów podania poszczególnych schematów leczenia na 21-dniowy cykl przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31). W kolejnej tabeli (Tabela 32) zamieszczono koszty podania ALC, CRZ i poszczególnych schematów chemioterapii z uwzględnieniem danych dotyczących ich udziałów przedstawionych w rozdziale 3.2.

Tabela 31.
Koszt podania schematów składających się na P-CTH i CTH (21-dniowy cykl)

Schemat	Linia leczenia	Liczba podań	Koszt NFZ
PMX+CIS	I linia – analiza podstawowa, scenariusz P-CTH-2, II linia	1	378,56 zł
DCT+CIS	I linia - scenariusz P-CTH-1	1	378,56 zł
GEM+CIS	I linia – scenariusz P-CTH-2, II linia	2	1 135,68 zł
WIN+CIS	I linia – scenariusz P-CTH-2, II linia	2	1 135,68 zł
PAC+CRB	I linia – scenariusz P-CTH-2, II linia	1	378,56 zł

Schemat	Linia leczenia	Liczba podań	Koszt NFZ
PMX	II linia	1	378,56 zł
DCT	II linia	1	378,56 zł

Tabela 32.
Koszt podania interwencji i komparatorów uwzględniony w analizie

Schemat	Linia leczenia	Koszt NFZ na 21-dniowy cykl
ALC	I linia	0,00 zł
CRZ	I, II linia	0,00 zł
PMX+P (PMX+CIS)	I linia – analiza podstawowa, scenariusz P-CTH-2, II linia	378,56 zł
PMX+P (DCT+CIS)	I linia - scenariusz P-CTH-1	378,56 zł
PMX+P (średnie P-CTH)	I linia – scenariusz P-CTH-2, II linia	598,12 zł

[Redacted content]

[Redacted content]

Koszt monitorowania terapii CRZ [redacted] określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotynib)* dostępnych w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych zgodnie z zarządzeniem 3/2018/DGL [30].

Tabela 33.
Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.6

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotynib)	3232,36	1,00 zł ^a	3 232,36 zł	61,95 zł

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

W przypadku substancji z katalogu chemioterapii przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia 54/2017/DGL [31]). 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 34.
Koszt monitorowania leczenia substancjami z katalogu chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Nowa wycena punktu	Liczba wizyt na rok	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,00 zł ^a	6	1 622,40 zł	31,09zł

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

W tabeli poniżej przedstawiono tygodniowe koszty monitorowania terapii ALC, CRZ i poszczególnymi schematami chemioterapii z uwzględnieniem danych dotyczących ich udziałów przedstawionych w rozdziale 3.2.

Tabela 35.
Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie

Schemat	Linia leczenia	Tygodniowy koszt NFZ
ALC	I linia	■
CRZ	I, II linia	61,95 zł
PMX+P (PMX+CIS)	I linia	31,09 zł
PMX+P (DCT+CIS)	I linia - scenariusz P-CTH-1	31,09 zł
PMX+P (średnie P-CTH)	I linia – scenariusz P-CTH-2, II linia	31,09 zł

3.8.4. Koszty po progresji na II linii terapii

W analizie założono, że w przypadku niepowodzenia II linii leczenia pacjenci przerywają terapię P-CTH / CRZ / CTH. Założono, że po zakończeniu leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji przebieg choroby nadal jest monitorowany. Dodatkowo uwzględniono koszty związane z zastosowaniem leczenia przeciwbólowego. Tym samym w analizie nie uwzględniono kosztów i efektów zdrowotnych związanych z aktywnym leczeniem III linii. Modelowanie kosztów III linii terapii związane byłoby z dużą niepewnością i ze względu na brak odpowiednich danych niemożliwe byłoby uwzględnienie wpływu stosowania III linii terapii na przeżycie całkowite pacjentów (OS). Tym samym wartość informacyjna wynikająca z uwzględnienia kosztów III linii byłaby znikoma.

W przypadku uwzględnienia wspomnianych kosztów zasadnym byłoby uwzględnienie następujących ścieżek terapeutycznych:

- ALC -> P-CTH -> CTH w ramieniu ALC (w analizie uwzględniona ścieżka ALC -> P-CTH);
- CRZ -> P-CTH -> CTH w ramieniu CRZ (w analizie uwzględniona ścieżka CRZ -> P-CTH);
- PMX+P -> CRZ -> CTH u 84% pacjentów w ramieniu PMX+P oraz PMX+P -> CTH u 16% pacjentów w ramieniu PMX+P (w analizie uwzględniona ścieżka PMX+P -> CRZ u 84% pacjentów oraz PMX+P -> CTH u 16% pacjentów).

Ponadto w przypadku uwzględnienia kosztów terapii III linii zasadnym byłoby uwzględnienie również odpowiednich efektów zdrowotnych (w postaci użyteczności). W kontekście ICUR nieznaczna korzyść w ramieniu PMX+P wynikająca z naliczenia kosztów CTH stosowanego w III linii u mniejszego odsetka pacjentów niż w ramieniu ALC zostałaaby wówczas zrównoważona przez mniejszą korzyść w zakresie QALY (wynikającą również z mniejszego odsetka pacjentów w ramieniu PMX+P poddawanych terapii

CTH w III linii) niż w ramieniu ALC. Reasumując, koszty III linii, w przypadku ich uwzględnienia, miałyby znikomy wpływ na końcowe wyniki analizy.

W analizie przyjęto, że monitorowanie po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów leczonych w ramach II linii terapii rozliczane będzie w analogiczny sposób jak monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszty monitorowania po progresji choroby

Kategoria	Tygodniowy koszt NFZ
Monitorowanie w ramach III linii	31,09 zł

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 [32], 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 37).

Tabela 37.
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 [13] oraz portalu Medycyna Praktyczna [65]. Średnią cenę substancji znajdujących się na wykazie leków refundowanych oszacowano jako średnią cenę leków zawierających 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 [65] 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 38 – Tabela 40).

Tabela 38.
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 tabletkę (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 39.
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	Tradomol+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 40.
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 na II linii terapii uwzględnione w analizie, zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
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

3.8.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3.-4.). 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) [33]. 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 każdym cyklu modelu z uwzględnieniem tygodniowego prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń.

Anemia, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia

Leczenie anemii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii oszacowano na podstawie średniej wartości wycen hospitalizacji określonych dla trzech grup chorób układu krwiotwórczego (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt hospitalizacji z powodu anemii, leukopenii, neutropenii i trombocytopenii

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

Wzrost aktywności aminotransferaz

Leczenie podwyższonego poziomu aminotransferaz oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą G16: *Ostre choroby wątroby* (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt hospitalizacji z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
G16 Ostre choroby wątroby	3 416,51 zł

Zatorowość płucna

Leczenie zatorowości płucnej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą D16: *Zator płucny* (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt hospitalizacji z powodu zatorowości płucnej

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
D16 - Zator płucny	4 669,05 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ przypadający na 1 zdarzenie
Anemia	2 137,80 zł
Leukopenia	2 137,80 zł
Neutropenia	2 137,80 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł
Wzrost aktywności aminotransferaz	3 416,51 zł
Zatorowość płucna	4 669,05 zł

3.8.6. Koszty leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Dane dotyczące występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego raportowane były w badaniu ALEX dla ALC i CRZ. 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 (rozdz. A.3). W przypadku PMX+P, ze względu na brak odpowiednich danych, uwzględniono krzywą przeżycia jak dla CRZ (założenie konserwatywne).

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 ze statystyk JGP dla grupy: *A34D - Guzy mózgu i rdzenia kręgowego > 3 dni*. Średnia wartość hospitalizacji dla wspomnianej grupy JGP za rok 2016 wynosi 4610,38 zł [33].

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 (brak danych dla PMX+P, przyjęte założenia jak dla CRZ), koszty przerzutów do OUN uwzględnione zostały wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Wnioskodawcę: *Cost-effectiveness / cost-utility AUC model of Alectinib compared to Crizotinib, Ceritinib and chemotherapy (pemetrexed + cisplatin) in treatment naïve ALK+ advanced NSCLC* [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 (ALC, CRZ) określono dokonując ekstrapolacji wyników badań wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji badań, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera funkcje parametryczne.
 - W przypadku porównania z PMX+P przeprowadzono porównanie pośrednie z ALC poprzez CRZ, a oszacowane współczynniki HR odniesiono do krzywych dla ALC.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych parametrycznych dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Uwzględniono koszty leków, ich podania, kwalifikacji i monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia po progresji choroby.
- Uwzględniono możliwość naliczania kosztów leczenia przerzutów do mózgu (częstość występowania w oparciu o krzywe PFS dla przerzutów) – opcja niewykorzystywana w analizie podstawowej.
- Uwzględniono stosowanie II linii leczenia po progresji w trakcie terapii ocenianymi schematami leczenia oraz monitorowanie stanu zdrowia pacjentów i leczenie przeciwbólowe po progresji na II linii terapii:

- Koszty po progresji na I linii naliczane są cyklicznie z wykorzystaniem średniego kosztu tygodniowego, wyznaczonego z uwzględnieniem czasu trwania terapii II linii i przeżycia po progresji na II linii (różnica pomiędzy średnim OS w modelu a zakładanym czasem trwania terapii II linii);
 - Koszty II linii terapii uwzględniają (poza czasem trwania terapii) częstość stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych oraz koszty tygodniowe ich stosowania (leki, podanie, monitorowanie).
- Analogicznie, w oparciu o opisane powyżej dane (czas trwania terapii II linii i przeżycie po progresji na II linii, częstość stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w II linii terapii) oraz przypisane do poszczególnych opcji terapeutycznych / stanów zdrowia użyteczności, wyznaczana jest średnia użyteczność po progresji w trakcie terapii ocenianymi schematami leczenia.
- Nie uwzględniono kosztów i efektów zdrowotnych związanych z aktywnym leczeniem III linii. Biorąc pod uwagę sposób uwzględnienia kosztów i użyteczności po progresji choroby (opisany powyżej), uwzględnienie wspomnianych kosztów i efektów zdrowotnych, miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy.
- W modelu uwzględniono możliwość przypisania spadków użyteczności wynikających z występujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii I linii - opcja niewykorzystywana w analizie podstawowej.



4.2. Zasada działania

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 30-letnim 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 ALEX, 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:

$$\begin{aligned} \text{Odsetek pacjentów w stanie „Brak progresji choroby”} &= P_t(PFS) \\ \text{Odsetek pacjentów w stanie „Progresja choroby”} &= P_t(\overline{OS}) - P_t(PFS) \\ \text{Odsetek pacjentów w stanie „Zgon”} &= 1 - P_t(\overline{OS}) \end{aligned}$$

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 (patrz rozdz. 3.3.2). Uwzględniono możliwość naliczania kosztów zdarzeń niepożądanych i przerzutów do OUN oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych w trakcie terapii I linii.

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. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 46).

Tabela 46.
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 (arkusz dodany na potrzeby adaptacji modelu do polskich warunków)
Model Inputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów modelu: horyzontu czasowego, stóp dyskontowych, charakterystyki początkowej populacji, wyboru krzywych PFS i OS, użyteczności stanów zdrowia.
Cost Inputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów kosztowych: kosztów leków, podania, monitorowania, kwalifikacji, II linii leczenia oraz zdarzeń niepożądanych. W arkuszu umożliwiono zmianę opcji analizy [REDACTED], perspektywy oraz schematu chemioterapii uwzględnianego w I linii terapii.
AE Cost and Disutilities	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów związanych z częstością występowania, kosztami i spadkami użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.
ITC	Arkusz zawierający dane dotyczące współczynników HR dla porównania alektynibu z chemioterapią w zakresie PFS i OS.
CNS costs	Arkusz zawierający obliczenia związane z naliczaniem kosztów leczenia przerzutów do OUN.
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.

Arkusz	Charakterystyka
Arkusze obliczeniowe	
Simulation	Arkusz pomocniczy PSA, zawierający wyniki poszczególnych symulacji
Alectinib	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia w czasie, z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu ALC.
Crizotinib	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia w czasie, z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu CRZ.
Chemo-NMA	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty pomiędzy stany zdrowia w czasie, z naliczaniem efektów zdrowotnych i kosztów w ramieniu PMX+P.
Arkusze z danymi	
KM OS	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla OS z badania ALEX.
KM PFS	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla PFS z badania ALEX.
KM TTOT	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla TTOT z badania ALEX.
Diagnostic Plot	Zestawienie wykresów logarytmów ze skumulowanych funkcji hazardu.
OS parameters - NPH	Parametryzacje krzywych OS wraz z dekompozycją Choleskiego alektynibu i komparatorów.
PFS parameters - NPH	Parametryzacje krzywych PFS wraz z dekompozycją Choleskiego alektynibu i komparatorów.
TTOT parameters - NPH	Parametryzacje krzywych TTOT wraz z dekompozycją Choleskiego alektynibu i komparatorów.
SAS output-NonPropHazards(NPH)	Parametryzacje krzywych PFS, OS, TTOT alektynibu i kryzotybu

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 several rows of redacted text. A small data visualization is present in the middle of the table, consisting of a light blue header row with four columns. Below it is a light grey row with a single black bar in the second column. Below that is a white row with four black bars, one in each column. The final row is also white with four black bars, one in each column.

5.2. Wyniki analizy podstawowej

The table contains several rows of redacted text, organized into two distinct groups of rows.

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.3. Analiza PSA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 56). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 56.
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]			
U-1	Użyteczność dla stanu „brak progresji” dla ALC i CRZ [REDACTED]	Użyteczność dla stanu „brak progresji” dla ALC i CRZ [REDACTED] (dolna granica przedziału ufności)	Model Inputs	Utilities: PFS health state – Alectinib; PFS health state – Crizotinib (komórki F39 i F40)	Rozdział 3.7
U-2		Użyteczność dla stanu „brak progresji” dla ALC i CRZ [REDACTED] (górną granicą przedziału ufności)			

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Arkusz	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
U-3	Użyteczność dla stanu progresja choroby po II linii 0,572	Użyteczność dla stanu progresja choroby po II linii 0,514	Model Inputs	Utilities: 3 rd line on BSC (komórka F51)	Rozdział 3.7
U-4		Użyteczność dla stanu progresja choroby po II linii 0,650			
U-5	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 F66)	Rozdział 3.7
TTOT-1	Czas trwania leczenia ALC i CRZ modelowany jest w oparciu krzywe PFS dla ALC – rozkład wykładniczy dla CRZ – rozkład We bulla	Czas trwania leczenia ALC i CRZ modelowany jest w oparciu krzywe TTOT dla ALC – rozkład wykładniczy dla CRZ – rozkład We bulla	Model Inputs	Time to off Treatment (TTOT): According to label (komórka F75)	Rozdział 3.5
PFS-1	[REDACTED]	[REDACTED]	Model Inputs	Progression Free Survival (PFS): Select PFS parametric distribution for alectinib; Select PFS parametric distribution for crizotinib (komórki G116, G117)	Rozdział 3.4.1
PFS-2	[REDACTED]	[REDACTED]			
PFS_HR_1	[REDACTED]	[REDACTED]	Model Inputs	Progression Free Survival (PFS): HR value minimum (komórka J120)	Rozdział 3.4.1
PFS_HR_2	[REDACTED]	[REDACTED]	Model Inputs	Progression Free Survival (PFS): HR value maximum (komórka J120)	Rozdział 3.4.1
OS-1	[REDACTED]	[REDACTED]	Model Inputs	Overall Survival (OS): Select OS parametric distribution for alectinib; Select OS parametric distribution for crizotinib (komórki G155, G156)	Rozdział 3.4.2
OS-2		[REDACTED]			
OS_HR_1	[REDACTED]	[REDACTED]	Model Inputs	Overall Survival (OS): HR value minimum (komórka J158)	Rozdział 3.4.2
OS_HR_2	[REDACTED]	[REDACTED]	Model Inputs	Overall Survival (OS): HR value maximum (komórka J158)	Rozdział 3.4.2

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Arkusz	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
P-CTH-1	Koszt leków w I linii leczenia w ramieniu PMX+P jak dla PMX+CIS (<i>expensive</i>)	Koszt leków w I linii leczenia w ramieniu PMX+P jako średnia ze schematów GEM+CIS, WIN+CIS, PMX+CIS oraz PAC+CRB (<i>average</i>)	Cost Inputs	Drug Dosing & Cost in PLN: Chemotherapy scheme (komórka E11)	Rozdział 3.2
P-CTH-2		Koszt leków w I linii leczenia w ramieniu PMX+P jak dla DCT+CIS (<i>cheap</i>)			
CRZ_0	Rozpowszechnienie kryzotyribu w ramach 2-giej linii leczenia w ramieniu P-CTH (86,36%)	0% (dodatkowo skuteczność P-CTH w zakresie OS z uwzględnieniem korekty cross-over - Scenarij 4: via Profile 1014 with Wilcoxon crossover adjustment)	Cost Inputs	Komórka I126	Rozdział 3.2
CRZ_100		100%	Model inputs	Komórka F158	
CNS	Brak kosztów związanych z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	Uwzględnione koszty związane z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	Cost Inputs	Brain Metastasis costs (komórka F151)	Rozdział 3.8.6

6.2. Wyniki

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 containing multiple lines of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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. Sprawdzone 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 [66]), Cochrane [67] oraz CRD [68]) pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy. Przeszukano także w sposób niesystematyczny bazy agencji HTA (AOTMI [69], NICE [70], CADTH [71], SMC [72]) oraz bazę ISPOR [73]). Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono abstrakt Kourkoulas 2017 [74], w którym zaprezentowano wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania ALC z chemioterapią, stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ALK+ NDPR, wcześniej nieleczonych systemowo.

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wyniki analizy Kourkoulas 2017 dokonano jedynie zmiany stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, zgodnie z założeniem przyjętym w Kourkoulas 2017 (0%). Wyniki analizy Kourkoulas 2017 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 65). Wyniki uzyskane na podstawie niniejszego modelu są wyższe niż wyniki zaprezentowane w analizie Kourkoulas 2017. Powodem jest prawdopodobnie wykorzystanie odmiennych danych w zakresie charakterystyki populacji, efektywności i użyteczności w obu modelach - niemniej jednak ze względu na brak szczegółowych informacji odnośnie założeń analizy Kourkoulas 2017 nie można zweryfikować przyczyn zaobserwowanych rozbieżności.

Tabela 65.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Kourkoulas 2017

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Kategoria	Kourkoulas 2017	Niniejsza analiza
ALC	Brak dyskontowania efektów zdrowotnych	QALY	3,74	■
		LY	5,01	■
ALC vs chemioterapia		Różnica QALY	1,76	■
		Różnica LY	2,10	■

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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na opłacalność ALC w porównaniu zarówno z PMX+P jak i CRZ niezależnie od perspektywy analizy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka. Wyniki analizy wskazują na [REDAKTOWANE] wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z NDRP stosujących alektynib zamiast chemioterapii skojarzonej czy leku o podobnym mechanizmie działania, tj. kryzotyribu u pacjentów uprzednio nieleczonych chemioterapią systemową o charakterze paliatywnym.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostępność skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w 1. linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK.

9. OGRANICZENIA

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ALC z PMX+P, efektywność PMX+P w zakresie PFS i OS określono w oparciu o porównanie pośrednie względem ALC przez wspólną grupę referencyjną – CRZ, z uwzględnieniem wyników badania PROFILE 1014, a wyznaczone współczynniki HR dla OS i PFS odniesiono do oszacowanych krzywych przeżycia dla ALC. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Dostępne dane dla OS i PFS z badania ALEX obejmują okres poniżej 3 lat, a więc okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy ████████. W związku z powyższym dokonano ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania ALEX. Dodatkowo dane dotyczące OS z badania ALEX są niedojrzałe, a wyniki analizy tych danych (uwzględnione w analizie krzywe parametryczne) niepewne. Analogiczne ograniczenia dotyczą badania PROFILE 1014 (CRZ vs PMX+P), wykorzystanego w celu wyznaczenia współczynników HR dla OS i PFS dla porównania ALC vs PMX+P. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W badaniu ALEX w ramieniu CRZ po wystąpieniu progresji częściej stosowane były inhibitory ALK niż w ramieniu ALC (wpływając prawdopodobnie na poprawę wyników w zakresie OS). Biorąc pod uwagę zakładane w analizie postępowanie po wystąpieniu progresji na I linii terapii (ta sama interwencja – P-CTH – w II linii terapii po niepowodzeniu ALC i CRZ), wyznaczone krzywe parametryczne dla OS potencjalnie faworyzują CRZ.
- 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.
- Charakterystykę pacjentów, determinującą koszty leków stosowanych w ramach schematów P-CTH i CTH (powierzchnia ciała pacjentów), zaczerpnięto z badania ALEX. Charakterystyka polskich pacjentów w omawianym zakresie może odbiegać od danych z badania ALEX. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Koszty i użyteczności po progresji na I linii terapii uwzględnione są w analizie w postaci średnich wartości przypadających na cykl (w okresie od wystąpienia progresji do zgonu pacjenta / osiągnięcia horyzontu czasowego analizy), z uwzględnieniem średniego czasu trwania terapii II linii oraz przeżycia po progresji na II linii. Tym samym nie uwzględniono bezpośrednio zróżnicowania wspomnianych kosztów i użyteczności w czasie. Ograniczenie jest istotne wyłącznie z punktu widzenia zdyskontowanych wyników analizy – może prowadzić do uzyskania nieintuicyjnych wyników przy zmianie horyzontu czasowego analizy (w obrębie wyników dla danej interwencji), np. nieznacznie wyższych kosztów po progresji po skróceniu horyzontu czasowego analizy.
- Nie uwzględniono stosowania III i dalszych linii leczenia – założono, że po wystąpieniu progresji na II linii leczenia dalsze postępowanie ograniczone jest do monitorowania stanu zdrowia pacjenta i leczenia przeciwbólowego.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności alektynibu (Alecensa®) stosowanego w monoterapii u dorosłych pacjentów, których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym, z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o niestabilnym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego.

W populacji docelowej jako komparator podstawowy rozważono PMX+P, tj. schemat chemioterapii, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostały poddane ocenie w badaniu PROFILE 1014. W warunkach polskich PMX jest prawdopodobnie lekiem najczęściej stosowanym w ramach P-CTH w I linii terapii, a opinie ekspertów przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla CRZ stosowanego w niemal identycznej populacji pacjentów ref wskazują, że udziały PMX w ramach P-CTH rosną [38]. W związku z tym PMX+P traktować można jako schemat reprezentatywny dla P-CTH w Polsce.

Wyniki badania PROFILE 1014 wykazały przewagę kryzotynibu (leku należącego do grupy inhibitorów ALK, podobnie jak ALC) nad PMX+P w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odpowiedzi na leczenie i jakości życia, tym samym plasując CRZ na pozycji nowego standardu postępowania w rozważanej populacji pacjentów. Ze względu na dostępność wyników badania ALEX, tj. badania RCT porównującego ALC z CRZ, kryzotynib rozważono jako dodatkowy komparator w analizie. CRZ nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozważanej populacji (jest finansowany natomiast w II/III linii terapii pacjentów z ALK+ NDRP). W lipcu 2017 roku Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację odnośnie do finansowania terapii CRZ dla pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo NDRP ALK+, realizowanej w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)” [75].

Skuteczność analizowanych interwencji w leczeniu pacjentów z populacji docelowej została określona w oparciu o dane w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Efektywność ALC i CRZ w zakresie PFS i OS wyznaczono w oparciu o wyniki badania ALEX. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ALC z PMX+P, efektywność PMX+P w zakresie PFS określono w oparciu o porównanie pośrednie względem ALC przez wspólną grupę referencyjną – CRZ, z uwzględnieniem wyników badania PROFILE 1014 [28]. Wyznaczone w ramach porównania pośredniego z ALC współczynniki hazardu względnego dla OS i PFS odniesiono do oszacowanych krzywych przeżycia dla ALC. Dostępne dane dla OS i PFS z badania ALEX obejmują okres poniżej 3 lat, a więc okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy ██████████. W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniu. Należy zwrócić uwagę, że dane dotyczące OS z badania ALEX są niedojrzałe, a wyniki porównania ALC z CRZ w omawianym zakresie nieistotne statystycznie. W związku z tym wyniki analizy danych dotyczących OS (uwzględnione w analizie krzywe parametryczne) obarczone są niepewnością. Analogiczne ograniczenia dotyczą badania PROFILE 1014.

W badaniu ALEX w ramieniu CRZ po wystąpieniu progresji częściej stosowane były inhibitory ALK niż w ramieniu ALC ██████████ wpływając prawdopodobnie na poprawę OS. Biorąc pod uwagę zakładane w analizie postępowanie po wystąpieniu progresji na I linii terapii (ta sama interwencja – P-CTH – w II linii terapii po niepowodzeniu ALC i CRZ), wyznaczone krzywe parametryczne dla OS potencjalnie faworyzują CRZ. Z kolei w badaniu PROFILE 1014 dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię CRZ w przypadku niepowodzenia terapii PMX+P (tzw. *cross-over*) i taka możliwość została wykorzystana u 86% pacjentów w ramieniu PMX+P. Jak wspomniano powyżej, CRZ jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w II/III linii terapii ALK+ NDRP (od listopada 2016 r.), i prawdopodobnym jest, że jego rozpowszechnienie w Polsce w niedalekiej przyszłości osiągnie poziom ok. 80%. Wskazuje na to stosunkowo wysokie rozpowszechnienie CRZ już w początkowym okresie refundacji (ponad 30% w okresie pierwszego półrocza od chwili wprowadzenia programu lekowego) oraz opinie ekspertów. W związku z powyższym przyjęte w analizie założenie odnośnie rozpowszechnienia CRZ po niepowodzeniu PMX+P pozwala zachować spójność uwzględnionych w analizie kosztów i efektów zdrowotnych, jednocześnie odzwierciedlając prawdopodobną praktykę kliniczną w Polsce.

Biorąc pod uwagę wyniki badań ALEX, PROFILE 1014 oraz ALUR (porównującego ALC z CTH w III linii leczenia ALK+ NDRP), w analizie założono taką samą użyteczność dla pacjentów poddawanych terapii inhibitorami ALK (ALC, CRZ) w I i II linii terapii, ustaloną w oparciu o niepublikowane wyniki badania ALEX ██████████. W przypadku P-CTH odpowiednie dane zostały zaczerpnięte z badania PROFILE 1014, przy czym ze względu na założenia odnośnie kosztów schematów P-CTH uwzględnionych w analizie (koszt PMX + CIS w I linii terapii, średni koszt ważony udziałami poszczególnych schematów w II linii terapii), uwzględniono wyższą wartość użyteczności w I linii terapii (odpowiednio 0,75 i 0,73). Użyteczność dla pacjentów po progresji na II linii terapii wyznaczono w oparciu o wyniki publikowanych badań, przy czym wartość użyteczności wyznaczono biorąc pod uwagę spadek użyteczności po progresji względem użyteczności przed progresją, nie wykorzystując bezpośrednio danych raportowanych w badaniach dla stanu „progresja choroby”.

Wyniki badania ALEX wskazują na przewagę ALC nad CRZ w zakresie występowania przerzutów do OUN – czas do wystąpienia przerzutów jest istotnie statystycznie dłuższy w przypadku ALC niż CRZ ██████████ [27]. W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów przerzutów do OUN ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania kompletnych kosztów ponoszonych w przypadku ich wystąpienia (w kolejnych okresach po wystąpieniu przerzutów) oraz brak danych dotyczących występowania przerzutów dla P-CTH.

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość ALC zarówno nad chemioterapią skojarzoną PMX+P jak i CRZ w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Oszacowane różnice w QALY między analizowaną interwencją a komparatorami wynoszą: 1,60 roku dla PMX+P oraz 1,38 roku dla CRZ. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania ALC zamiast PMX+P wynosi ██████████, zamiast CRZ wynosi ██████████ co oznacza, że terapia ALC jest technologią efektywną kosztowo.

Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w monoterapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK uprzednio nieleczonych chemioterapią systemową o charakterze paliatywnym. Alektynib ponadto jest skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia standardowa, a także niż lek o podobnym mechanizmie działania – kryzotylib.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy spektrum dostępnych opcji terapeutycznych, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości podjęcia skutecznego leczenia.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Orfanos P. (2017) Cost-effectiveness / cost-utility AUC model of alectinib compared to crizotinib, ceritinib and chemotherapy (pemetrexed + cisplatin or carboplatin) in treatment naïve ALK positive + advanced NSCLC. Morse Health Technology Assessment Group.
2. AOTMiT. (2017) Zlecenie 150/2017 Xalkori, crizotinibum w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5186-zlecenie-150-2017> (6.12.2017).
3. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucznej *Gajewski P Interna Szczeklika* Kraków 2017.
4. 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. Mayo Clin.* 83(5):584–594.
5. 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. *Oncol. Clin. Pract.* 8(5):193–203.
6. Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. (2017) Non-small cell lung cancer - mutations, targeted and combination therapy. *Postępy Hig. Med. Doswiadczalnej Online* 71(0):431–445.
7. 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. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 27(suppl 5):v1–v27.
8. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.11.2017).
9. (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).
10. [redacted]. (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. HTA Consulting.
11. 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 opłucznej. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucznej.pdf (24.11.2017).
12. Charakterystyka produktu leczniczego Alecensa (alektynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_pl.pdf (9.8.2017).
13. 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).
14. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta (pemetreksed). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200409208268/anx_8268_pl.pdf (23.11.2017).
15. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/cisplatinum_accord_spc_0.pdf (4.12.2017).
16. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Teva (cisplatyna). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/cisplatin-teva/> (4.12.2017).
17. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc25619/cisplatin-ebewe-dokument.pdf> (4.12.2017).
18. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-04-04_pl_carboplatin_pfizer_lpd_4.2_4.3_6.6_final_clean.pdf (6.12.2017).
19. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (6.12.2017).
20. Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-09-21_SPC_PL_clean_Carboplatin.pdf (6.12.2017).
21. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-20_carboplatin-ebewe_chpl.pdf (6.12.2017).

22. Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136171/anx_136171_pl.pdf (9.8.2017).
23. ██████████ (2017) Analiza kliniczna. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. HTA Consulting.
24. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> (6.9.2017).
25. 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).
26. ██████████
27. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377(9):829–838.
28. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
29. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (6.9.2017).
30. 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 programu lekowe. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-32018dgl,6722.html> (23.1.2018).
31. 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).
32. Mucha D, Kruczkowska M, Rucińska M, Wojtukiewicz M. (2003) Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Pol. Med. Paliatywna* 2(4):215–220.
33. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (1.12.2017).
34. 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).
35. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer Amst. Neth.* 78(3):263–269.
36. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_ROS1_2018.01.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_ROS1_2018.01.05.pdf) (15.1.2018).
37. (2013) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/AWA/151_AWA_OT_4351_13_XALKORI_kryzotynib_rak_pluca_2013-08-29.pdf (4.12.2017).
38. (2017) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_29.06.2017_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf) (4.12.2017).
39. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377(9):829–838.

40. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (6.9.2017).
41. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel - Ebewe (docetaksel). Dostęp: <http://bazalekow.info/docetaxel-ebewe-5909990777006> (6.9.2017).
42. 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).
43. Charakterystyka produktu leczniczego Gemsol (gemcytabina). Dostęp: <https://bazalekow.info/gemsol-5909990870998> (27.10.2017).
44. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabine Accord (gemcytabina). Dostęp: <https://bazalekow.info/gemcitabine-accord-5909990924868> (27.10.2017).
45. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcit (gemcytabina). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2010-08-26_23.08.2010_Gemcit_SPC.pdf (27.10.2017).
46. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabinumaccord_0.pdf (27.10.2017).
47. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Hospira (paklitaksel). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira\(6mg-ml-5ml\)_VarIB035_2012-06-29.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira(6mg-ml-5ml)_VarIB035_2012-06-29.pdf) (6.12.2017).
48. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf (6.12.2017).
49. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel-Ebewe (paklitaksel). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc37539/paclitaxel-ebewe-dokument.pdf> (6.12.2017).
50. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2011-03-31_paclitaxel_kabi_chpl_2011_03_23.pdf (6.12.2017).
51. Charakterystyka produktu leczniczego Navirel (winorelbina). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-22_20110212_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf (27.10.2017).
52. Charakterystyka produktu leczniczego Neocitec (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20059> (27.10.2017).
53. Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Accord (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37020> (27.10.2017).
54. Program lekowy - B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (6.9.2017).
55. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu Y-L, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, i in. (2013) Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 368(25):2385–2394.
56. 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. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* 9(11):1625–1633.
57. Epidemica Ltd., ICERA Consulting. *Anaplastic lymphoma kinase-positive ad-vanced/metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Chemotherapy & crizotinib experienced treatment population. Direct Meta-Analysis, Bucher Indirect Com-parisons and Network Meta-Analysis.* 2017.
58. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnm 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. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* 8(8):997–1003.
59. 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.
60. 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.
61. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care* 14(5):749–759.
62. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. (2009) Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br. J. Cancer* 101(3):387–389.

63. 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).
64. Uchwała Nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz> (7.12.2017).
65. Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/> (3.10.2017).
66. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (6.9.2017).
67. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (6.9.2017).
68. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (6.9.2017).
69. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (18.9.2017).
70. The National Institute for Health and Care Excellence -NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (7.9.2017).
71. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (7.9.2017).
72. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (7.9.2017).
73. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (7.9.2017).
74. Kourkoulas N, Kyriopoulos D, Athanasakis K. (2017) Cost-Effectiveness Analysis of Alektynib Compared To Chemotherapy for The Treatment of Treatment-Naïve Patients With Alk Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Greece. *Value Health* 20(9):A433.
75. Rekomendacja nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia Refundacją produktu leczniczego: Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardych, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twardych, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyningu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/REK/RP_Xalkori_45_2017.pdf.
76. 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.*
77. 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 Amst. Neth.* 99:69–75.
78. 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.
79. 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. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 35(3):371–387.
80. 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.
81. 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.
82. Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leigh 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. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* 5(12):1953–1957.
83. 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.
84. Sturza J. (2010) A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med. Decis. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 30(6):685–693.
85. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* 62(3):374–380.
86. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. (2006) Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): A community study. *Value Health - VALUE Health* 9:.
87. 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.

12. SPIS RYSUNKÓW, TABEL I WYKRESÓW

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia.....	22
Rysunek 2. Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie	22
Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i TTOT – dane z badania ALEX	46
Rysunek 4. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja.....	131
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z NDRP	133

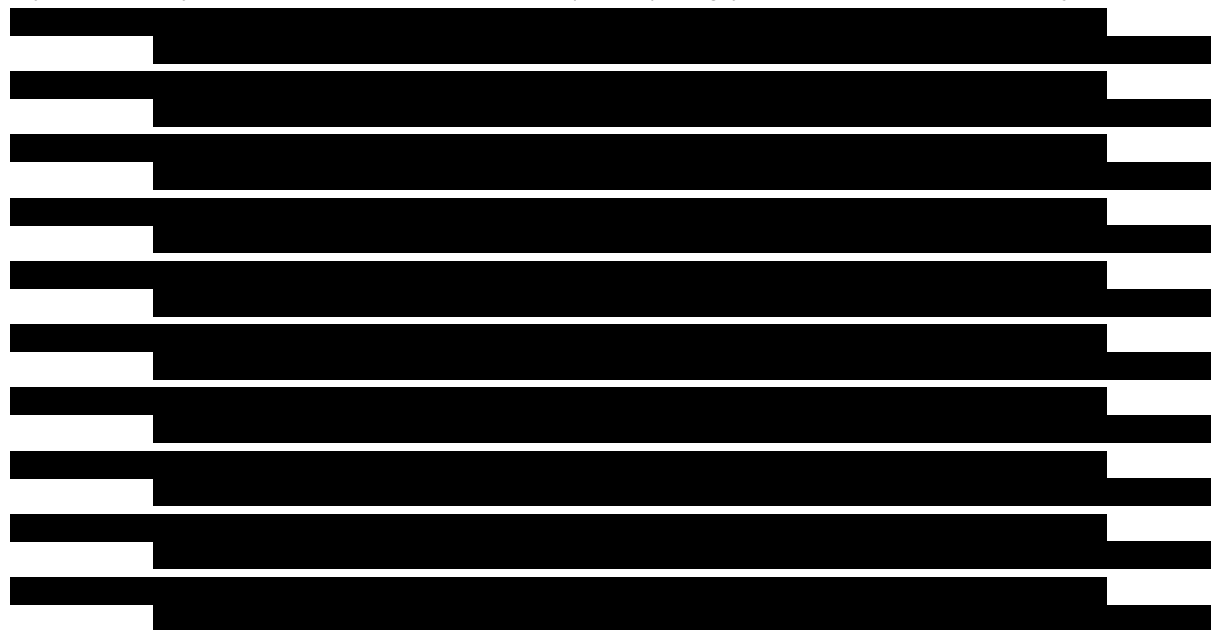
Spis tabel

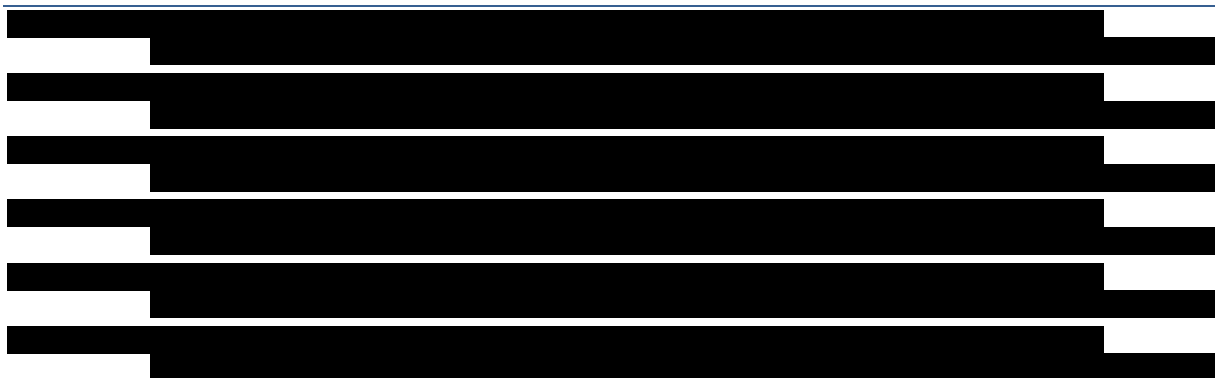
Tabela 1. Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	25
Tabela 2. Podsumowanie źródeł danych kosztowych	26
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów – założenia analizy podstawowej.....	30
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów – warianty analizy wrażliwości	31
Tabela 5. Rozpowszechnienie schematów chemioterapii stosowanych w ramach P-CTH – scenariusz P-CTH-1	32
Tabela 6. Rozpowszechnienie schematów chemioterapii stosowanych w ramach CTH.....	33
Tabela 7. Ścieżki leczenia pacjentów z populacji docelowej uwzględnione w analizie.....	33
Tabela 8. Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie	34
Tabela 9. Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie	35
Tabela 10. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych z badania ALEX – PFS	36
Tabela 11. Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby w oparciu o opinie ekspertów.....	37
Tabela 12. Wyniki porównania pośredniego dla ALC vs PMX+P w zakresie PFS – na podstawie wyników badań ALEX i PROFILE 1014.....	38
Tabela 13. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – OS z badania ALEX.....	40
Tabela 14. Wyniki porównania pośredniego dla ALC vs PMX+P w zakresie OS	44
Tabela 15. Parametryczne krzywe przeżycia – rozkłady uwzględnione w analizie	45
Tabela 16. Czas trwania II linii terapii – dane uwzględnione w analizie	46
Tabela 17. Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. raportowane u ponad 5% pacjentów w ramieniu ALC, PMX+P lub CRZ.....	47
Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowie – dane z badania ALEX [27]	48
Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań porównujących inhibitory ALK z chemioterapią.....	48
Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań porównujących użyteczności przed i po progresji	49
Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia – dane z badań porównujących użyteczności przed i po progresji	50
Tabela 22. Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych	51
Tabela 23. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie	51
Tabela 24. Cena produktu Alecensa	52
Tabela 25. Wielkość sprzedaży, kwota refundacji i realna cena opakowania Xalkori (60 kaps. po 250 mg) w okresie XII 2016-X 2017	53
Tabela 26. Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie.....	54
Tabela 27. Koszty jednostkowe substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP.....	55
Tabela 28. Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP.....	56
Tabela 29. Koszty terapii uwzględnionych w analizie w ramach I i II linii terapii.....	56
Tabela 30. Jednostkowy koszt podania leków z katalogu chemioterapii.....	57
Tabela 31. Koszt podania schematów składających się na P-CTH i CTH (21-dniowy cykl).....	57
Tabela 32. Koszt podania interwencji i komparatorów uwzględniony w analizie	58
Tabela 33. Koszt monitorowania na podstawie diagnostyki w programie B.6	59

Tabela 72.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	132
Tabela 73.	Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	135
Tabela 74.	Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane z badania Nafees 2008	137
Tabela 75.	Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane z badania Tolley 2013	137
Tabela 76.	Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane z badania Beusterien 2009.....	137
Tabela 77.	Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów	138
Tabela 78.	Parametry modelu wykorzystywane w analizie	139
Tabela 79.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych z badania ALEX – CPFS.....	143
Tabela 80.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – programy lekowe	144
Tabela 81.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – katalog chemioterapii.....	145
Tabela 82.	Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – wykaz otwarty.....	148
Tabela 83.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP.....	148
Tabela 84.	Ceny nier refundowanych leków przeciwbólowych zawierających paracetamol.....	148
Tabela 85.	Ceny i sprzedaż refundowanych leków przeciwbólowych zawierających pozostałe substancje czynne uwzględnione w analizie	150

Spis wykresów

Wykres 1	. Ocena spełnienia założeń dotyczących proporcjonalności hazardu – krzywe PFS z badania ALEX	36
Wykres 2.	Krzywe K-M i parametryczne krzywe PFS dla ALC oraz CRZ uwzględnione w analizie podstawowej	37
Wykres 3.	Parametryczne krzywe PFS dla ALC, CRZ oraz PMX+P (P-CTH) uwzględnione w analizie	38
Wykres 4	Ocena spełnienia założeń dotyczących proporcjonalności hazardu – OS z badania ALEX	40
Wykres 5.	Najlepiej dopasowane krzywe zgodnie z kryteriami AIC i BIC – OS ALEX.....	41
Wykres 6.	Krzywa przeżycia po progresji (PPS) – dane z badania ALEX [1].....	41
Wykres 7.	Krzywe OS dla CRZ w I linii terapii w zależności od terapii II linii – dane FlatIron.....	42
Wykres 8.	Krzywe K-M i parametryczne krzywe OS dla ALC oraz CRZ uwzględnione w analizie podstawowej	43
Wykres 9.	Krzywe OS dla ALC, CRZ oraz PMX+P (P-CTH) uwzględnione w analizie podstawowej.....	44





Wykres 26. Ocena spełnienia założeń dotyczących proporcjonalności hazardu – krzywe CPFS z badania ALEX	143
Wykres 27. Krzywe K-M i parametryczne krzywe CPFS dla ALC oraz CRZ uwzględnione w analizie.....	144

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 66.

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. 30)	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:		
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 71)	
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 89)	
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (str. 129)	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5 (str. 71)	
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. 71)	
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. 71)	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 3 - Tabela 45	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 67)	
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. 	<p>Nie dotyczy. Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne (ALEX), w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (alektyn b) nad kryzotyribem. Jednocześnie na podstawie porównania pośredniego, przeprowadzonego w oparciu o badania ALEX i PROFILE 1014 (również randomizowane badanie kliniczne) wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (PMX+P). W związku z powyższym nie zachodzą rzeczzone okoliczności.</p>
§ 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>	<p>Rozdz. 2.11 (str. 26)</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. A.1.2 (str. 132)</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Tabela 56</p>
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Tabela 56</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz. 6.2 (str. 91)</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdz. 5 (str. 71)</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Rozdz. 5 (str. 71)</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6 (str. 24)</p>
§ 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>	<p>Rozdz. A.1 (str. 129)</p>

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. 11 (str. 118)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	-

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- Medline (przez PubMed) [66],
- Cochrane Library [67],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [68],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [73],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [70],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [71],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [72],
- AOTMiT [69].

Kryteria włączenia/wykluczenia oraz strategie wyszukiwania zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 67, Tabela 68, Tabela 69).

Tabela 67.

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 płuca; • 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 leczonych (2-ga lub kolejne linie); • Populacja chorych z NDRP otrzymująca leczenie podtrzymujące, • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Interwencja inna niż alektynib; • Jedynie dane dotyczące kosztów.

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji w bazie PubMed

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

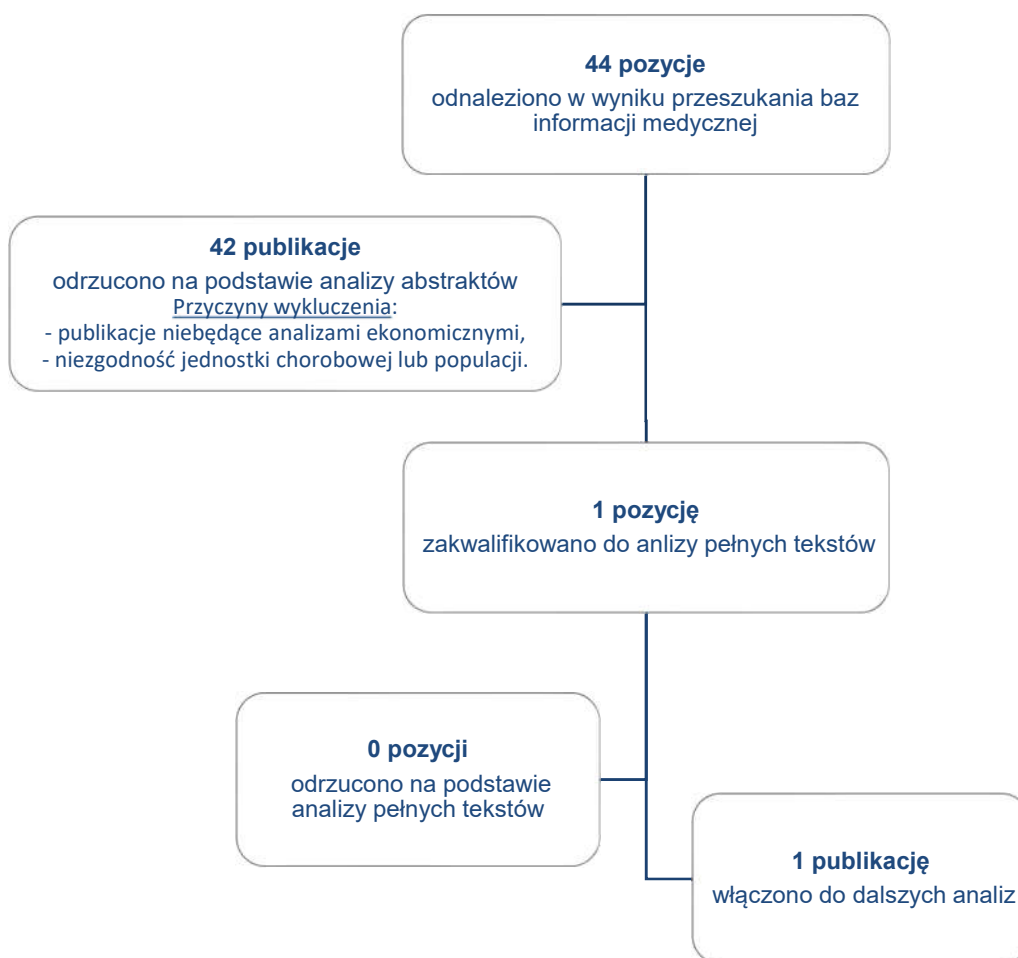
Lp.	Zapytanie/słowo klucz	PubMed	Cochrane
#3	alectinib	246	47
#4	#1 AND #2 AND #3	22	5
Data ostatniego przeszukania: 5 grudnia 2017			

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, CRD, NICE, SMC, AOTMiT)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
CADTH	Keyword: <i>alectinib</i> , Result type: <i>Reports</i>	5	0
ISPOR	Keyword: <i>alectinib</i> , Topic: <i>Cost Studies</i>	5	1
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 1 została włączona do dalszej analizy: abstrakt Kourkoulas 2017 [74]. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych.

Rysunek 4.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



Charakterystykę odnalezionej analizy ekonomicznej dotyczącej rozważanego problemu zdrowotnego zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 70).

Tabela 70.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Porównanie, Model	Państwo, Perspektywa analizy	Stopa dyskontowa	Wyniki
Kourkoulas 2017 [74]	Pacjenci z NDRP ALK+ wcześniej nieleczeni	ALC vs. CTH <i>Partitioned survival model</i>	Grecja perspektywa płatnika	0% - koszty oraz efekty	ALC: QALY=3,74; LY=5,01 Chemioterapia: QALY=1,98; LY=2,91 Różnica ALC vs chemioterapia: QALY=1,76; LY=2,1; ICER/LY=€72,348; ICUR/QALY=€85,965

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 [66]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 5 grudnia 2017 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 71, Tabela 72).

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w bazie MEDLINE

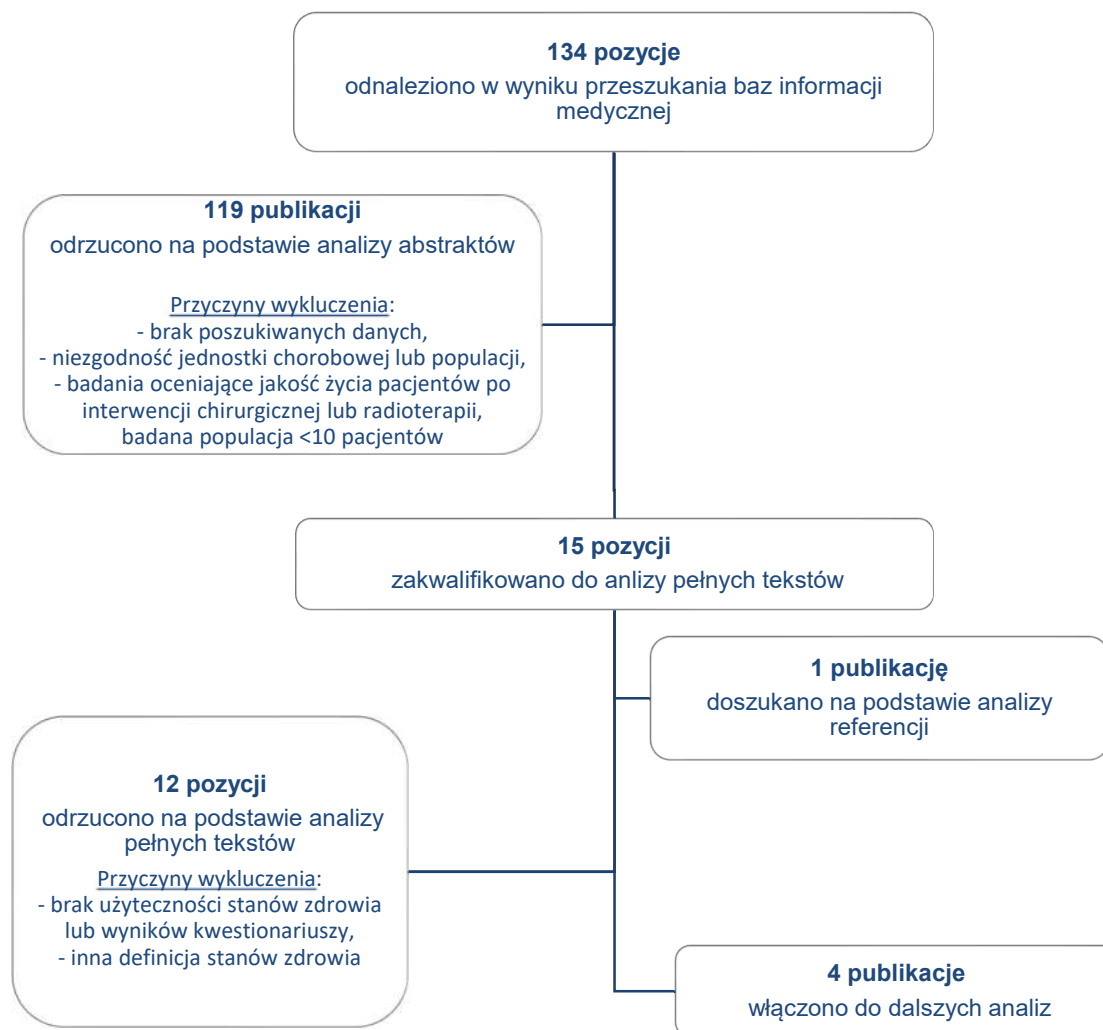
L.p.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm"	147 764
#2	((utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR 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		

Tabela 72.
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 (stoper IIIIB/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.

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 2 publikacje. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Schemat selekcji publikacji oceniających jakość życia pacjentów z NDRP



Charakterystyka publikacji włączonych do analizy na podstawie pełnych tekstów

W publikacji Labbé 2017 [60] 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 Blackhall 2014 [56] użyteczności oszacowano na podstawie badania Profile 1007. W badaniu Profile 1007 oceniano efektywność kryzotyribu w porównaniu z chemioterapią wśród pacjentów uprzednio leczonych z zaawansowanym NDRP ALK+. Do pomiaru bazowej użyteczności oraz użyteczności w 1. dniu każdego kolejnego cyklu wśród pacjentów posłużono się skalami EQ-5D oraz EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13. W badaniu w skali EQ-5D oszacowano średnie użyteczności dla bazowej użyteczności oraz dla zmiany użyteczności w trakcie leczenia w porównaniu do wartości bazowej. Rezultaty badania opisanego w doniesieniu Blackhall 2014 uwzględniono w obliczeniach w niniejszej analizie.

W publikacji Chouaid 2013 [58] 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 [59] 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 73).

Tabela 73.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Wyniki
Labbé 2017 [60]	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 inh bitorami kinazy tyrozynowej 0,73 (0,05) Progresa 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>
Blackhall 2014 [56]	EQ-5D	<p>Cel: ocena jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu Profile 1007</p> <p>Badana grupa: pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+, po leczeniu chemioterapią, nieleczeni wcześniej kryzotynibem</p> <p>Charakterystyka grupy: 347 osób, II linia terapii, ze statusem 0-2 wg ECOG</p> <p>Państwo: badanie wielośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Chiny, Finlandia, Francja, Niemcy, Hong Kong, Indie, Irlandia, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Luksemburg, Meksyk, Holandia, Norwegia, Peru, Portugalia, Rosja, Singapur, Afryka Południowa, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Ukraina, UK, US)</p>	<p>Użyteczność (SD): kryzotyn b 0,75 (0,24), chemioterapia 0,70 (0,26), docetaksel 0,67 (0,29), pemetreksed 0,73 (0,24) W trakcie leczenia (przed progresją) (SE): kryzotynib 0,82 (0,01), chemioterapia 0,73 (0,02), docetaksel 0,66 (0,04), pemetreksed 0,74 (0,02)</p>
Chouaid 2013 [58]	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% mężczyźni, wiek ≥ 18 lat, z NDRP stopnia IIIB/IV, ze statusem 0-2 wg ECOG</p> <p>Państwo: badanie wielośrodkowe (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>
Nafees 2008 [76]	SG	<p>Cel: ocena jakości życia pacjentów z przerzutowym NDRP</p> <p>Badana grupa: populacja ogólna Wielkiej Brytanii</p> <p>Charakterystyka grupy: 100 osób</p> <p>Państwo: Wielka Brytania</p>	<p>Progresa 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</p>

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Wyniki
			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

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

W poniższych tabelach przedstawiono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych raportowane w publikacjach Nafees 2008, Tolley 2013 oraz Beusterien 2009 (Tabela 74 – Tabela 76).

Tabela 74.
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

Tabela 75.
Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane z badania Tolley 2013

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności
Trombocytopenia – odpowiedź na leczenie	-0,108
Neutropenia - odpowiedź na leczenie	-0,163
Ciężka infekcja - odpowiedź na leczenie	-0,195
Ciężka infekcja – brak odpowiedzi na leczenie	-0,061

Tabela 76.
Spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane z badania Beusterien 2009

Zdarzenie niepożądane	Ogółem (SE)	Australia (SE)	Wiek Brytania (SE)
Utrata włosów (stopień 1-2)	-0,03 (0,01)	-0,03 (0,01)	-0,03 (0,01)
Reakcje skórne (stopień 1-2)	-0,06 (0,01)	-0,08 (0,01)	-0,03 (0,01)
Biegunka (stopień 1-2)	-0,09 (0,01)	-0,11 (0,01)	-0,06 (0,01)
Nudności/wymioty (stopień 1-2)	-0,10 (0,01)	-0,12 (0,01)	-0,07 (0,01)
Objawy grypy (stopień 1-2)	-0,11 (0,01)	-0,13 (0,01)	-0,09 (0,01)
Zapalenie jamy ustnej (stopień 1-2)	-0,13 (0,01)	-0,14 (0,01)	-0,10 (0,02)
Hospitalizacja 1-go dnia / wizyta ambulatoryjna związana z wystąpieniem zdarzeń stopnia 3-4	-0,13 (0,01)	-0,14 (0,01)	-0,11 (0,02)
Objawy związane z progresywnym czerniakiem	-0,16 (0,01)	-0,20 (0,02)	-0,11 (0,02)
Hospitalizacja 2-5 dni związana z wystąpieniem zdarzeń stopnia 3-4	-0,17 (0,01)	-0,20 (0,02)	-0,13 (0,02)

SE – błąd standardowy

W tabeli poniżej zestawiono publikacje odrzucone po analizie pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia (Tabela 77).

Tabela 77.
Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Powód odrzucenia
Shallwani 2016 [77]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu
Hurry 2016 [78]	Analiza ekonomiczna
Nafees 2016 [76]	Niska wiarygodność danych: wartość użyteczności dla stanu progresja równa 0,095
Tramontano 2015 [79]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu
Lemonnier 2014 [80]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia: wartości użyteczności bazowe, po 3 miesiącach
Schuette 2012 [81]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu
Jang 2010 [82]	Inna definicja stanów zdrowia: użyteczności dla stanów bez nawrotu/ nawrót choroby
Grutters 2010 [83]	Inna definicja stanów zdrowia: użyteczności dla stanów bez nawrotu/ nawrót choroby
Sturza 2010 [84]	Artykuł przeglądowy
Doyle 2008 [85]	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych nieuwzględnionych w analizie, wyniki kwestionariusza EQ5D - VAS
Tabberer 2007 [86]	Abstrakt, niska wiarygodność danych
Trippoli 2001 [87]	Wyniki kwestionariuszy SF-36, EuroQOL oraz EuroQOL-VAS

A.2. Parametry modelu

Tabela 78.
Parametry modelu wykorzystywane w analizie

Parametr / Opis		Średnia	SE	Rozkład	
Horyzont czasowy (lata)		■	-	-	
Stopa dyskontowa (%)	Koszty	0,050	-	-	
	Efekty zdrowotne	0,035	-	-	
Charakterystyka początkowa pacjentów	Masa ciała (kg)	■	■	-	
	Wzrost (cm)	■	■	-	
	Powierzchnia ciała (m ²)	■	■	Normalny	
Użyteczność stanu „brak progresji”	I i II linia	ALC	■	Gamma	
	I i II linia	CRZ	■	Gamma	
	I linia	PMX+P	0,750	0,020	Gamma
Użyteczność stanu „progresja choroby” (po I linii)	II linia	P-CTH	0,730	0,020	Gamma
	II linia	CTH	0,730	0,020	Gamma
Użyteczność stanu „progresja choroby” (po II linii)	III linia	-	0,572	0,020	Gamma
Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. - alektynib	Anemia	■	-	-	
	Leukopenia	■	-	-	
	Neutropenia	■	-	-	
	Podwyższony poziom aminotransferaz	■	-	-	
	Trombocytopenia	■	-	-	
	Zatorowość płucna	■	-	-	
	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. - kryzotynib	Anemia	■	-	-
	Leukopenia	■	-	-	

Parametr / Opis	Średnia	SE	Rozkład
Neutropenia	█	-	-
Podwyższony poziom aminotransferaz	█	-	-
Trombocytopenia	█	-	-
Zatorowość płucna	█	-	-
Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. – PMX+P			
Anemia	█	-	-
Leukopenia	█	-	-
Neutropenia	█	-	-
Podwyższony poziom aminotransferaz	█	-	-
Trombocytopenia	█	-	-
Zatorowość płucna	█	-	-
Spadki użyteczności związane z leczeniem działań niepożądanych ^{a)}			
Anemia	-0,08973	0, 01543	-
Leukopenia	-0,08973	0, 01543	-
Neutropenia	-0,08973	0, 01543	-
Podwyższony poziom aminotransferaz	-0,13000	0,02000	-
Trombocytopenia	-0,10800	0,03300	-
Zatorowość płucna	-0,13000	0,02000	-
Czas trwania zdarzeń niepożądanych (tygodnie) ^{a)}			
Anemia	0,77	-	-
Leukopenia	0,77	-	-
Neutropenia	0,77	-	-
Podwyższony poziom aminotransferaz	0,71	-	-
Trombocytopenia	0,77	-	-
Zatorowość płucna	1,14	-	-
Parametry krzywej PFS dla alektynibu █	█	█	Wielowymiarowy normalny

Parametr / Opis		Średnia	SE	Rozkład
Parametry krzywej OS dla alektynibu				Wielowymiarowy normalny
				Wielowymiarowy normalny
Parametry krzywej TTOT dla alektyn bu				Wielowymiarowy normalny
				Wielowymiarowy normalny
Parametry krzywej PFS dla kryzotynibu				Wielowymiarowy normalny
				Wielowymiarowy normalny
Parametry krzywej OS dla kryzotynibu				Wielowymiarowy normalny
				Wielowymiarowy normalny
Współczynnik HR dla porównania ALC vs PMX+P	PFS			
	OS			
Cena hurtowa opakowania produktu Alecensa (224 tabl. po 150 mg)			-	-
			-	-
Cena kryzotynibu za tabletkę 250 mg		169,98 zł	-	-
		455,32 zł	-	-
Koszt 21-dniowej terapii PMX+P w ramach I linii leczenia	Perspektywa NFZ	2 653,20 zł		-
		4 905,98 zł	-	-
	Perspektywa NFZ+pacjent	2 664,83 zł		-
		4 917,61 zł	-	-
Koszt podania leku	Tygodniowy	ALC	0,00 zł	-
	Tygodniowy	CRZ	0,00 zł	-
	Na 21 dni	PMX+P (PMX+CIS)	378,56 zł	-
	Na 21 dni	CTH	378,56 zł	-
Tygodniowy koszt monitorowania terapii	ALC		-	-
	CRZ	61,95 zł	-	-

Parametr / Opis		Średnia	SE	Rozkład	
	PMX+P (PMX+CIS)	31,09 zł	-	-	
	CTH	31,09 zł			
Rozpowszechnienie terapii stosowanych w ramach II linii leczenia po PMX+P	CRZ/CTH	86%/14%	-	-	
Rozpowszechnienie terapii w ramach CTH stosowanej w II linii leczenia po PMX+P	PMX/DCT	50%/50%	-	-	
	CRZ	48,14	-	-	
Czas trwania II linii leczenia (tygodnie)	P-CTH	18,76	-	-	
	CTH	18,76	-	-	
	████████████████████	453,40 zł	-	-	
Tygodniowe koszty leczenia po progresji choroby na I linii	CTH	Podanie leków	126 19 zł	-	-
		Monitorowanie terapii	31,09 zł	-	-
		████████████████████	409,34 zł	-	-
	P-CTH	Podanie leków	199,37 zł	-	-
	Monitorowanie terapii	31,09 zł	-	-	
Tygodniowy koszt leczenia po progresji choroby na II linii	Perspektywa NFZ	55,96 zł	-	-	
	Perspektywa NFZ+pacjent	71,72 zł	-	-	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (na zdarzenie)	Anemia	2 137,80 zł	-	-	
	Leukopenia	2 137,80 zł	-	-	
	Neutropenia	2 137,80 zł	-	-	
	Podwyższony poziom aminotransferaz	3 416,51 zł	-	-	
	Trombocytopenia	2 137,80 zł	-	-	
	Zatorowość płucna	4 669,05 zł	-	-	
Koszt leczenia przerzutów do OUN (na zdarzenie) ^{a)}		4 610,38 zł		-	

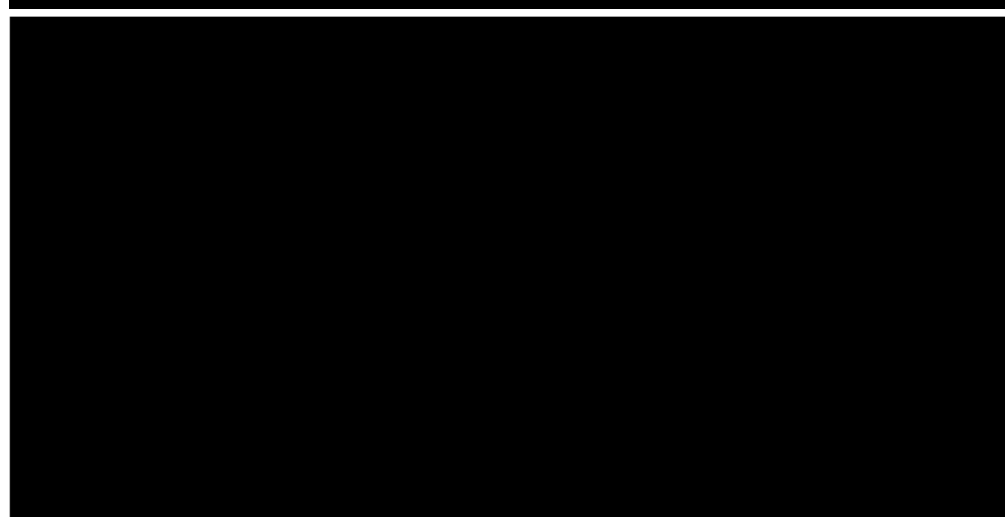
a) Uwzględnione w ramach analizy wrażliwości

A.3. Leczenie przerzutów do OUN

Dane dotyczące występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego raportowane były w badaniu ALEX dla ALC i CRZ. W ramieniu CRZ przerzuty wystąpiły [REDACTED] bez progresji choroby, podczas gdy w ramieniu ALC [REDACTED]. Autorzy oryginalnego modelu dokonali analizy przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów do OUN (CPFS, ang. *Central Nervous System Metastases Progression Free Survival*). Mediana CPFS dla alektynibu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



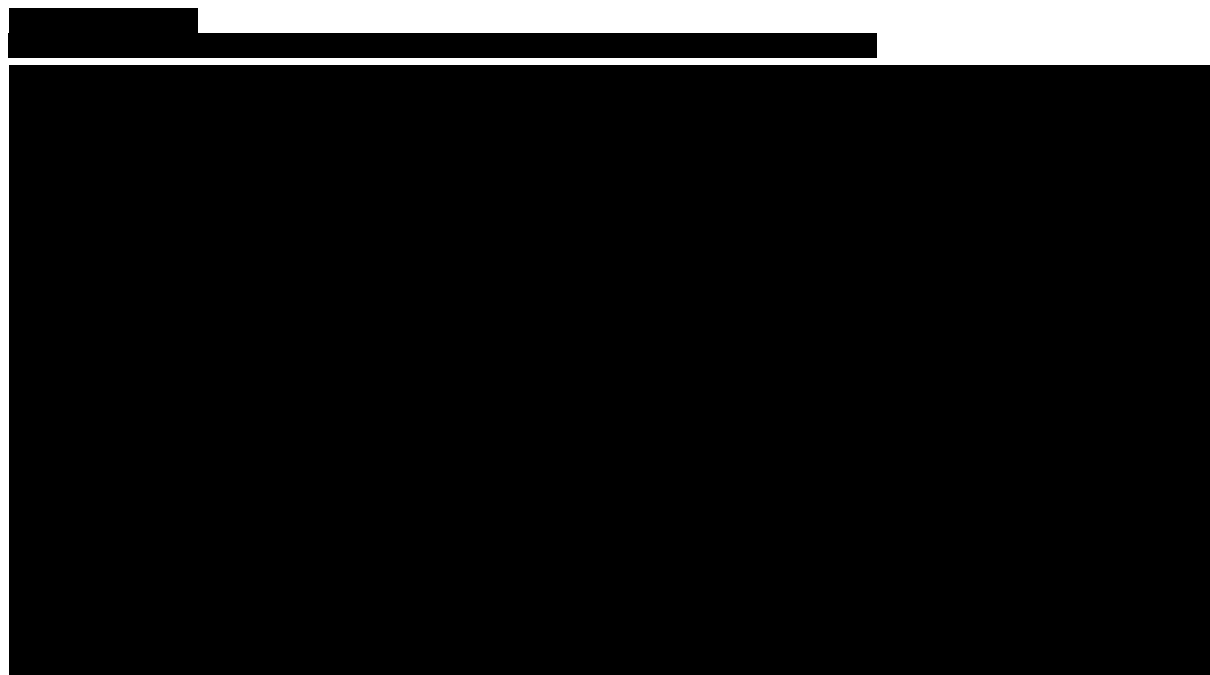
Krzywa Kaplana-Meiera dla CPFS (wykres po lewej), wykres logarytmu skumulowanych hazardów (wykres po prawej)

W związku z powyższym parametryzacja krzywych CPFS została przeprowadzona oddzielnie dla ALC oraz CRZ. W tabeli poniżej (Tabela 79) zestawiono wartości AIC i BIC określające dopasowanie rozpatrywanych modeli do danych empirycznych.

Tabela 79.
Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych z badania ALEX – CPFS

Rozkład	Alektynib		Kryzotynib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W oparciu o wartości kryteriów informacyjnych AIC oraz BIC należy stwierdzić, że najlepiej dopasowany do danych dla alektynibu jest rozkład wykładniczy, zaś dla kryzotynibu rozkład log-normalny (najniższe wartości kryteriów). Wspomniane krzywe, wraz z krzywymi Kaplana-Meiera z badania ALEX, przedstawiono poniżej.



Efektywność PMX+P w zakresie CPFS przyjęto taką samą jak efektywność CRZ.

A.4. Leki uwzględnione w analizie

A.4.1. Komparatory

Tabela 80.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie – programy lekowe

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 11.2016-10.2017	Kwota refundacji 11.2016-10.2017
1151.0 Kryzotynib					
Xalkori	60 szt. (6 blist. po 10 szt.) po 250 mg	5909991004507	27 319,10 zł	3 603 450,0	1 827 522,18 zł

Tabela 81.
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
1005.0 Carboplatinum					
Carbomedac	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	42,53 zł	46 819,50	11 494,77
Carbomedac	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	19,28 zł	6 856,50	1 936,72
Carbomedac	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	273,29 zł	286 410,00	64 730,95
Carbomedac	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	183,71 zł	5 498 028,00	1 415 573,03
Carbomedac	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	107,16 zł	2 274 327,00	529 084,35
Carboplatin Accord	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	113,40 zł	9 140 994,00	2 004 419,57
Carboplatin Accord	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	45,36 zł	1 961 542,50	473 400,52
Carboplatin Accord	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	13,61 zł	381 405,50	98 269,95
Carboplatin Accord	1 fiol.a 60 ml	5909990851058	138,35 zł	6 378 744,00	1 339 282,85
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 60 ml	5909990662753	197,32 zł	0,00	0,00
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 100 ml	5909990662760	283,50 zł	0,00	0,00
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 5 ml	5909990450015	25,85 zł	500,00	258,50
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 15 ml	5909990450022	48,76 zł	1 309,50	396,14
Carboplatin - Ebewe	1 fiol. a 45 ml	5909990450039	147,42 zł	51 952,50	12 606,56
Carboplatin Pfizer	1 fiol. a 5 ml	5909990477418	26,08 zł	141 380,00	41 668,85
Carboplatin Pfizer	1 fiol. a 15 ml	5909990477425	44,01 zł	715 207,50	178 275,60
Carboplatin Pfizer	1 fiol. a 45 ml	5909990477432	107,40 zł	5 074 929,00	1 118 875,81
1008.0 Cisplatinum					
Cisplatin-Ebewe	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	44,23 zł	1 836 943,00	1 051 606,11
Cisplatin-Ebewe	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	79,38 zł	3 169 269,00	1 569 037,52
Cisplatin-Ebewe	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	9,48 zł	155 430,40	128 031,12
Cisplatin Teva	1 fiol. a 10 ml	5909990722600	9,07 zł	31 644,90	18 653,66
Cisplatin Teva	1 fiol. a 100 ml	5909990722648	68,04 zł	278 788,00	127 553,22
Cisplatin Teva	1 fiol. a 50 ml	5909990722631	34,02 zł	425 766,50	172 676,88
Cisplatinum Accord	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	36,29 zł	878 786,50	386 221,00
Cisplatinum Accord	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	18,14 zł	4 423,75	2 627,95
Cisplatinum Accord	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	68,04 zł	2 334 321,00	949 415,83
Cisplatinum Accord	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,80 zł	126 282,70	77 131,92
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

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 11.2016-10.2017	Kwota refundacji 11.2016-10.2017
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
1020.0 Gemcitabinum					
GEMCIT	1 fiol. a 2 g	5909990818143	130,41 zł	19 040,00	1 193,60
GEMCIT	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	19,28 zł	4 560,00	234,30
GEMCIT	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	70,88 zł	28 044,00	850,82
Gemcitabine Accord	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	124,74 zł	1 759 545,00	75 326,93
Gemcitabine Actavis	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	102,06 zł	2 880 740,00	192 551,51
Gemcitabine Actavis	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	20,41 zł	115 702,00	9 067,83
Gemcitabine Actavis	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	204,12 zł	6 022 940,00	290 879,52
Gemcitabinum Accord	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	176,90 zł	21 312 460,00	904 238,67
Gemcitabinum Accord	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	18,71 zł	2 235 098,00	151 450,42
Gemcitabinum Accord	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	88,45 zł	24 078 170,00	1 152 538,97
Gemsol	1 fiol. a 25 ml	5909990871032	113,40 zł	17 946 310,00	841 153,62
Gemsol	1 fiol. a 50 ml	5909990871049	226,80 zł	33 401 740,00	1 626 526,49
Gemsol	1 fiol. a 5 ml	5909990870998	28,35 zł	2 213 036,00	159 691,20
1032.0 Paclitaxelum					
Paclitaxel-Ebewe	1 fiol. a 25 ml	5909990018406	170,10 zł	473 745,00	189 183,48
Paclitaxel-Ebewe	1 fiol. a 50 ml	5909990018420	340,20 zł	5 480 838,00	1 880 246,54
Paclitaxel-Ebewe	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390	113,40 zł	1 691 966,00	766 805,34
Paclitaxel-Ebewe	1 fiol. a 5 ml	5909990018383	34,02 zł	68 567,40	35 326,82
PACLITAXEL KABI	1 fiol. a 100 ml	5909990874446	317,52 zł	2 631 528,00	620 557,55
PACLITAXEL KABI	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	55,57 zł	803 538,87	283 241,05
PACLITAXEL KABI	5 ml	5909990874347	28,35 zł	0,00	0,00
PACLITAXEL KABI	1 fiol. a 25 ml	5909990874385	79,38 zł	3 325,50	780,01
PACLITAXEL KABI	1 fiol. a 50 ml	5909990874408	158,76 zł	1 828 809,00	516 712,22
Paclitaxelum Accord	1 fiol.a 25 ml	5909991037086	79,38 zł	85 485,00	34 300,93
Paclitaxelum Accord	1 fiol.a 100 ml	5909991037093	272,16 zł	1 061 304,00	379 084,96
Paclitaxelum Accord	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	158,76 zł	3 738 858,00	1 350 553,58
Paclitaxelum Accord	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	55,57 zł	1 503 800,60	569 732,04
Paclitaxelum Accord	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	28,35 zł	131 243,70	71 411,83
Sindaxel	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	42,78 zł	25 702,80	15 687,45
Sindaxel	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	309,58 zł	600 114,00	473 009,75
Sindaxel	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	885,65 zł	184 006,04	87 740,33

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż mg 11.2016-10.2017	Kwota refundacji 11.2016-10.2017
Sindaxel	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	104,78 zł	157 647,52	105 934,64
1042.1 Vinorelbinum inj					
Navelbine	10 amp. a 5 ml	5909990173624	1 134,00 zł	496 050,00	1 163 340,12
Navelbine	10 amp. a 1 ml	5909990173617	226,80 zł	88 808,00	237 013,03
Navirel	10 fiol. a 5 ml	5909990573349	1 134,00 zł	487 225,00	911 392,74
Navirel	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	226,80 zł	40 523,00	109 704,70
Neocitec	1 fiol.po 5ml	5909990668052	113,40 zł	378 166,00	811 511,23
Neocitec	1 fiol.po 1ml	5909990668045	22,68 zł	93 350,50	225 643,33
Vinorelbine Accord	1 fiol. 5 ml	5909991314446	113,40 zł	0,00	0,00
Vinorelbine Accord	1 fiol. 1 ml	5909991314439	22,68 zł	0,00	0,00
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 82.
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 83.
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 84.
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 kropłomierzem]	16,85 zł
Pedicetamol	roztwór doustny	100 mg/ml	60 ml [butelka + strzykawka 5 m]	20,96 zł
Sinebriv	roztwór do infuzji	10 mg/ml	10 fiol. 100 ml	134,95 zł

Tabela 85.
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 tramaolu+paracetamolu, sprzedaż dawek fentanylu, sprzedaż LDD niesteroidowych leków przeciwzapalnych