



Brygatynib (Alunbrig[®]) w leczeniu nieurobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK

Analiza ekonomiczna

Warszawa, styczeń 2019

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Zamawiający

Takeda Pharma
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma.



Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	13
2.3 Parametry kliniczne	14
2.3.1 Źródła danych klinicznych	14
2.3.2 Ekstrapolacja danych	15
2.3.3 Porównanie pośrednie	25
2.3.4 Zdarzenia niepożądane	29
2.4 Użyteczności	32
2.4.1 Mapowanie wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30	33
2.4.2 Zdarzenia niepożądane	38
2.4.3 Podsumowanie wartości użyteczności wykorzystanych w modelu	39
2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów	40
2.5.1 Koszt brygaty nibu	41
2.5.2 Koszt chemioterapii	42
2.5.3 Koszt podania leczenia	45
2.5.4 Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby	47
2.5.5 Koszty monitorowania i leczenia po progresji choroby	49
2.5.6 Koszty opieki terminalnej	51
2.5.7 Koszty leków stosowanych wspomagająco	52
2.5.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	55
2.6 Zestawienie parametrów	57
2.7 Zakres analizy wrażliwości	57
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	57

2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	62
2.8	Walidacja modelu	63
2.8.1	Walidacja wewnętrzna	63
2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	64
2.8.3	Walidacja konwergencji	64
3	Wyniki	66
3.1	Perspektywa NFZ	66
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	66
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	67
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	77
3.2	Perspektywa wspólna	78
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej	78
3.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	80
3.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	90
4	Ograniczenia	92
5	Dyskusja	94
6	Wnioski końcowe	96
Aneks 1. Przegląd użyteczności		97
Metodyka przeglądu	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Metodyka przeglądu		97
Wyniki przeglądu.....		98
Omówienie włączonych badań		99
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych		103
Metodyka przeglądu		103
Wyniki przeglądu.....		104
Aneks 3. Zestawienie parametrów		106
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel		110
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego		112
Cel i zakres badania		112
Metodyka		112
Wyniki.....		112
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych.....		114
Spis rysunków		115
Spis tabel		116
Bibliografia		118

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BoR	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>).
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
FE	model efektów stałych (ang. <i>fixed effect</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITC	porównanie pośrednie (ang. <i>indirect treatment comparison</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAIC	porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	nie osiągnięto (ang. <i>not applicable</i>)
n. d.	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PDD	najczęściej stosowana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RE	model efektów losowych (ang. <i>random effect</i>)

RSS

ToT

WHO

mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

czas leczenia (ang. *time on treatment*)

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Alunbrig® (brygatynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanzacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotyningiem.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Alunbrig®:

- 90 mg x 7 tabletek;
- 90 mg x 28 tabletek;
- 180 mg x 28 tabletek.

Metoda



W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia brygatynibem oraz standardowymi schematami chemioterapii. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej żadna z technologii celowanych (tj. brygatynib, cerytynib, alektynib), zarejestrowanych do stosowania w populacji pacjentów z NDRP z rearanzacją w genie ALK, u których doszło do progresji w trakcie terapii kryzotyningiem nie jest obecnie refundowana w Polsce. W praktyce, w przypadku pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia kryzotyningiem, prowadzi to do ograniczenia opcji terapeutycznych wyłącznie do schematów chemioterapii systemowej stosowanych w NDRP.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości brygatynibu względem chemioterapii), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją w genie ALK na jakość życia pacjentów.

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. W analizie wykorzystano model typu AUC (ang. *area under the curve*) oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). Długość cyklu w modelu ustalono na 4 tygodnie. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przyjęto dożywni horyzont obserwacji (14,03 lata), co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz poprawy jakości życia. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania ALTA (ramię B) i Study 101 – dane dla ramienia brygatynibu oraz dane pochodzące z badań ALUR i ASCEND-5 – dane dla ramienia chemioterapii. Odsetki pacjentów leczonych brygatynibem, znajdujących się w danym stanie zdrowia oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS, pochodzących z badań ALTA i Study 101. W przypadku komparatora, odsetek pacjentów znajdujących się w każdym z trzech stanów zdrowotnych określono poprzez zastosowanie współczynników hazardu względnego (współczynniki uzyskane w wyniku porównania komparatora względem brygatynibu, HR, ang. *hazard ratio*) dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji do odpowiednich krzywych dla brygatynibu. Ze względu na brak badań bezpośrednio

porównujących brygatynib z chemioterapią, w celu porównania skuteczności chemioterapii względem brygatynibu, zastosowano trzy metody statystyczne umożliwiające pośrednie porównanie interwencji: porównanie naiwne, porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching adjusted indirect comparison*) oraz wyniki metaanalizy sieciowej. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie ALTA tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 używanego w badaniu ALTA (w badaniu Study 1010 nie oceniano jakości życia pacjentów). W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, podaniem, monitorowaniem leczenia do progresji choroby, leczeniem i monitorowaniem leczenia po progresji choroby, opieką terminalną, lekami stosowanymi wspomagająco, a także z działaniami niepożądanymi. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Perspektywa NFZ

[Redacted content]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Alunbrig® (brygatynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Alunbrig®:

- 90 mg x 7 tabletek;
- 90 mg x 28 tabletek;
- 180 mg x 28 tabletek.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla brygatynibu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w analizie problemu decyzyjnego [APD Alunbrig]. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r., w chwili obecnej żadna z technologii celowanych (tj. brygatynib, cerytynib, alketynib), zarejestrowanych do stosowania w populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK, u których doszło do progresji w trakcie terapii kryzotynibem nie jest obecnie refundowana w Polsce. W praktyce, w przypadku pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia kryzotynibem, prowadzi to do ograniczenia opcji terapeutycznych wyłącznie do schematów chemioterapii systemowej stosowanych w NDRP. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy, jako technologię opcjonalną dla brygatynibu wybrano chemioterapię.

Oprócz chemioterapii systemowej (leki refundowane), w części klinicznej uwzględniono również substancje obecnie nier refundowane w Polsce tj. alektynib oraz cerytynib. Jak wspomniano powyżej, w trakcie tworzenia niniejszej analizy, ww. substancje nie znajdowały się na liście leków refundowanych, dlatego też niemożliwe było uwzględnienie ich w ramach analizy ekonomicznej (ze względu na brak dostępu do informacji odnośnie kosztów ponoszonych na ich zakup). Zarówno alektynib, jak i cerytynib stanowiły przedmiot oceny AOTMiT, i uzyskały pozytywne rekomendacje prezesa AOTMiT [AWA alektynib], [AWA cerytynib].

1.3 Populacja

Analizowano populację dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

Dane demograficzne wykorzystane w analizie, opracowano na podstawie informacji raportowanych w badaniu ALTA, oceniającym brygatynib we wnioskowanej populacji

pacjentów – patrz Tab. 1. Dane zawarte w Tab. 1 wykorzystano w celu oszacowania wartości użyteczności oraz prawdopodobieństwa zgonu (wiek oraz % mężczyzn wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu raportowanego w tablicach trwania życia dla polskiej populacji). Szczegółowe informacje w tym zakresie przedstawiono w rozdziałach zamieszczonych poniżej. Ponadto w modelu, w celu oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie uwzględnionymi schematami chemioterapii, wykorzystano dane dot. powierzchni ciała pacjentów z rakiem płuca, które opracowano na podstawie informacji przedstawionych w Sacco 2010 – patrz Tab. 1.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej i analizy wpływu na budżet).

Tab. 1. Dane demograficzne wykorzystane w analizie.

Kategoria	Wartość	Źródło
Wyjściowa wartość użyteczności (EQ-5D-3L)	0,71	Badanie ALTA (dane przekazane przez wnioskodawcę)
ECOG (2+)	9,09%	
Wiek	54,79	
Płeć (mężczyźni)	38,38%	
Obecność przerzutów do mózgu = tak	68,69%	
Obecność przerzutów do wątroby = tak	21,21%	
Obecność przerzutów do kości = tak	33,33%	
Liczba miejsc z przerzutami	3,36	
Wcześniejsza chemioterapia = tak	72,73%	
Obecność aktywnych zmian w mózgu = tak	51,52%	
Czas od zakończenia terapii kryzotynibem [miesiące]	0,73	
Powierzchnia ciała pacjentów z rakiem płuca	1,78 m ²	

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu względem chemioterapii pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych tj. przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free-survival*), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*) [AEK Alunbrig].

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany, tj. populacji z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, który nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia. U większości pacjentów choroba rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium i bardzo często wiąże się z obecnością takich objawów jak: zmęczenie, duszności, kaszel, ból. Podczas gdy bardziej

konwencjonalne terapie przeciwnowotworowe zapewniają marginalną poprawę ogólnego czasu przeżycia, skutki uboczne są często na tyle znaczące, że mogą przysłonić korzyści z leczenia. Powyższy stan ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów, przyczyniając się do pogorszenia funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego oraz społecznego [Ou 2018]. Szczegółowe informacje odnośnie wpływu NDRP na jakość życia pacjentów omówiono w APD (rozdział 2.4 i 2.6.1) [APD Alunbrig].

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 54,79 lat), horyzont ten został ograniczony do 14,03 lat (99% pacjentów w ramieniu brygatynibu umiera w ciągu 14,03 lat), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

W analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ALTA (badanie, które stanowiło główne źródło danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu) – horyzont 5 lat (mediana OS w badaniu ALTA wyniosła 34,1 miesięcy – data odcięcia danych: wrzesień 2017 [Huber 2018]).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r przyjęto:

$$PV=c_T \times (1+r)^{-T}.$$

(1)

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 1-go roku analizy (od 2-go cyklu).

1.7 Cena przedmiotowej technologii



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.9 Ustalanie ceny progowej

[Redacted text block]

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz danych odnośnie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji Polski. W analizie wykorzystano model typu AUC (ang. *area under the curve*) oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania ALTA (ramię B) i Study 101 – dane dla ramienia brygatynibu oraz dane pochodzące z badań ALUR i ASCEND-5 – dane dla ramienia chemioterapii. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie ALTA, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 używanego w badaniu ALTA (w badaniu Study 101 nie oceniano jakości życia pacjentów). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

2.2 Opis modelu

Jak wspomniano w rozdziale 2.1, w analizie wykorzystano model typu AUC (ang. *area under the curve*) oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych [dane odnośnie PFS oraz OS]. W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia – patrz Rys. 1:

- choroba bez progresji;
- progresja choroby;
- zgon – stan pochłaniający.

Odsetki pacjentów leczonych brygatynibem, znajdujących się w danym stanie zdrowia oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS, pochodzących z badań ALTA i Study 101. W przypadku komparatora, odsetek pacjentów znajdujących się w każdym z trzech stanów zdrowotnych określono poprzez zastosowanie współczynników hazardu względnego (współczynniki uzyskane w wyniku porównania komparatora względem brygatynibu, HR, ang. *hazard ratio*) dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji do odpowiednich krzywych dla brygatynibu.

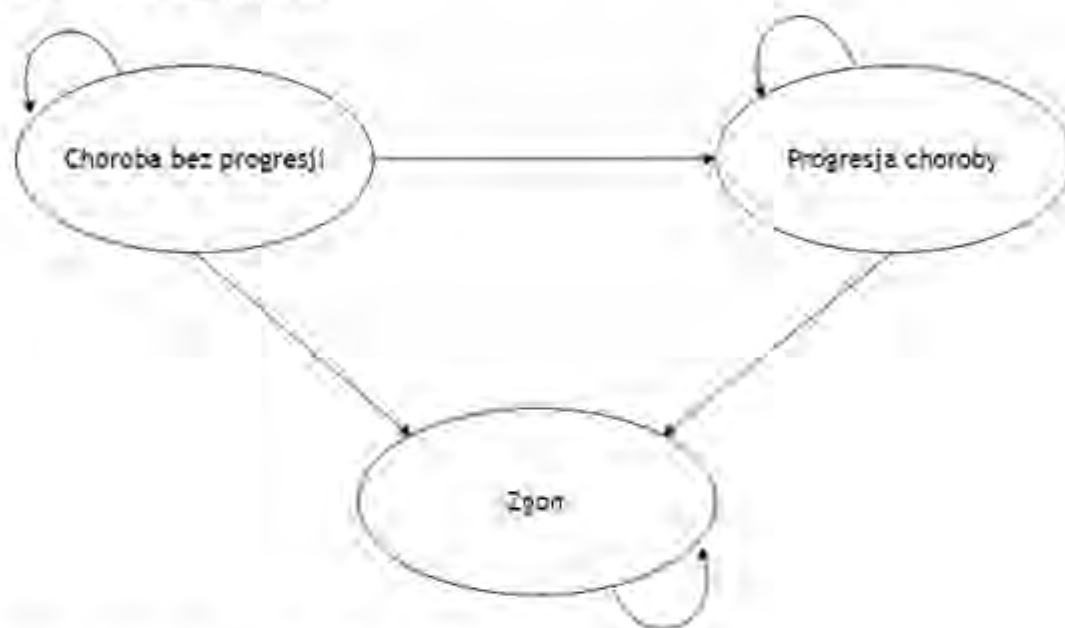
Stany zdrowia zaprojektowano w taki sposób, aby odzwierciedlały najistotniejsze czynniki dla pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanzacją w genie ALK, w tym: czy pacjent reaguje na leczenie lub utrzymuje stabilną postać choroby (choroba bez progresji) oraz czy u pacjenta wystąpiła progresja choroby, która wpływa na jego jakość życia i koszty

zarządzania chorobą. W zerowym cyklu modelu, wszyscy pacjenci znajdują się w stanie choroby bez progresji.

W analizowanym modelu AUC, OS i PFS były modelowane niezależnie, co pozwala na zachowanie spójności między punktami końcowymi stosowanymi w analizie CUA, a opublikowanymi danymi klinicznymi. Powyższe podejście umożliwia również uwzględnienie w modelu zewnętrznych źródeł danych dla każdego z analizowanych punktów końcowych, np. uwzględnienie wyników z pośredniego porównania analizowanych interwencji (ITC).

W modelu zastosowano 4-tygodniową długość cyklu (28 dni). Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu.

Rys. 1. Schemat modelu.



2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Źródła danych klinicznych

W przypadku brygatynibu, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu były badania ALTA (n=110) oraz Study 101 (n=25). W przypadku badania ALTA wykorzystano dane pacjentów z ramienia B (pacjenci z tego ramienia stosowali schemat dawkowania zgodny z zapisami ChPL, tj. 90 mg przez pierwszych 7 dni, a następnie 180 mg). W przypadku badania Study 101 wyodrębniono podgrupę pacjentów odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu, tj. pacjentów z ALK+ NDRP, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem, stosujących schemat dawkowania zgodny z zapisami w ChPL. W przypadku badania ALTA w modelu wykorzystano dane z datą odcięcia we wrześniu 2017 roku (dane opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego [Huber 2018] oraz na stronie EMA [EMA Alunbrig]), mediana czasu obserwacji wyniosła 24,3 miesiące. W przypadku Study 101, wykorzystano dane z datą odcięcia w maju 2016, mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy. W modelu uwzględniono zarówno połączone wyniki z badań ALTA oraz Study 101 jak i wyniki pochodzące jedynie z badania ALTA.

W przypadku chemioterapii, w modelu wykorzystano dane pochodzące z badań ALUR oraz ASCEND-5 (badania, w których porównano odpowiednio alektynib i cerytynib ze schematami chemioterapii, tj. pemetrekselem i docetakselem). Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio brygatynib z chemioterapią, jak również brak badań z aktywnym komparatorem dla brygatynibu (w badaniach ALTA oraz Study 101 oceniano jedynie brygatynib), w celu porównania skuteczności brygatynibu względem chemioterapii, zastosowano trzy metody statystyczne:

- porównanie naiwne;
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, po dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching adjusted indirect comparison*);
- metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) z modelem efektów stałych (FE, ang. *fixed effect*) oraz modelem efektów losowych (RE, ang. *random effect*).

2.3.2 Ekstrapolacja danych

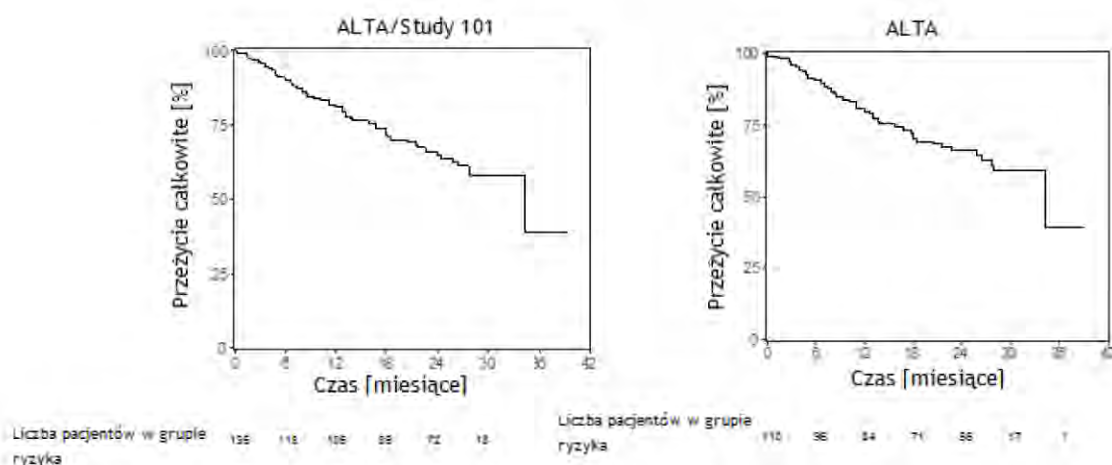
Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych. Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano siedem rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, Gomperta, gamma, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma). W celu określenia najlepszego dopasowania modelu zastosowano algorytm opisany w dokumencie *NICE Decision Support Unit* [Latimer 2013]. Powyższy algorytm obejmuje testowanie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) oraz dodatkowo opinii 5 brytyjskich ekspertów¹. Krzywe dopasowano przy wykorzystaniu programu R. Modele parametryczne dopasowano do danych dotyczących OS, PFS i czasu leczenia (ToT, ang. *time on treatment*).

2.3.2.1 Przeżycie całkowite

Na Rys. 2 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS z badania ALTA oraz krzywą opracowaną na podstawie połączonych danych z badania ALTA i Study 101.

¹ 5 klinicystów z Wielkiej Brytanii przedstawiło swoje sugestie odnośnie długoterminowych prawdopodobieństw przeżycia pacjentów z analizowanym wskazaniem. Dane, uzyskane od ekspertów wykorzystano przy selekcji oraz walidacji długoterminowych prawdopodobieństw przeżycia uzyskanych w wyniku ekstrapolacji danych z zastosowaniem poszczególnych modeli parametrycznych.

Rys. 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS.



Istnieje niewielka różnica między krzywymi. Mediana OS oparta na danych z badań ALTA/Study 101 wynosi 34,10 miesięcy (95% CI [27,70; NA]), przy 51 obserwowanych zdarzeniach, w porównaniu z 34,14 (95% CI [27,70; NA]), przy 40 obserwowanych zdarzeniach w przypadku analizy danych wyłącznie z badania ALTA. Prawdopodobieństwa przeżycia oparte na danych z ALTA/Study 101 po 1, 2 i 3 latach wynoszą odpowiednio 0,809; 0,656 i 0,377, w porównaniu z 0,801; 0,661 i 0,393 w przypadku danych tylko z badania ALTA. Zbiorcze dane charakteryzują się nieco gorszymi długoterminowymi prawdopodobieństwami przeżycia. W ramach analizy podstawowej uwzględniono OS oszacowane na podstawie danych z dwóch badań, tj. z badania ALTA i Study 101. W ramach analiz wrażliwości testowano wpływ ograniczenia źródła danych wyłącznie do badania ALTA.

Dopasowanie każdego modelu parametrycznego do danych dotyczących przeżycia oceniono za pomocą algorytmu opisanego w dokumencie *NICE Decision Support Unit* [Latimer 2013] – patrz informacje przedstawione w rozdziale 2.3.2. Statystyki AIC i BIC dla poszczególnych analizowanych modeli parametrycznych przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Statystyki dopasowania danych do OS.

Model	ALTA/Study 101		ALTA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	662,4	665,3	522,5	525,2
Weibulla	664,2	670,1	524,4	529,8
Log-normalny	667,5	673,3	526,9	532,3
Log-logistyczny	664,4	670,2	524,1	529,5
Gompertza	664,3	670,1	524,5	529,9
Gamma	664,2	670,0	524,3	529,7
Uogólniony gamma	666,2	674,9	526,3	534,4

AIC – Akaike Information Criterion; BIC – Bayesian Information Criterion.

W Tab. 4 przedstawiono 3-, 5-, 10- i 20-letnie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów stosujących brygatynib, oszacowane na podstawie analizowanych modeli parametrycznych oraz prawdopodobieństwa przeżycia podane przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii.

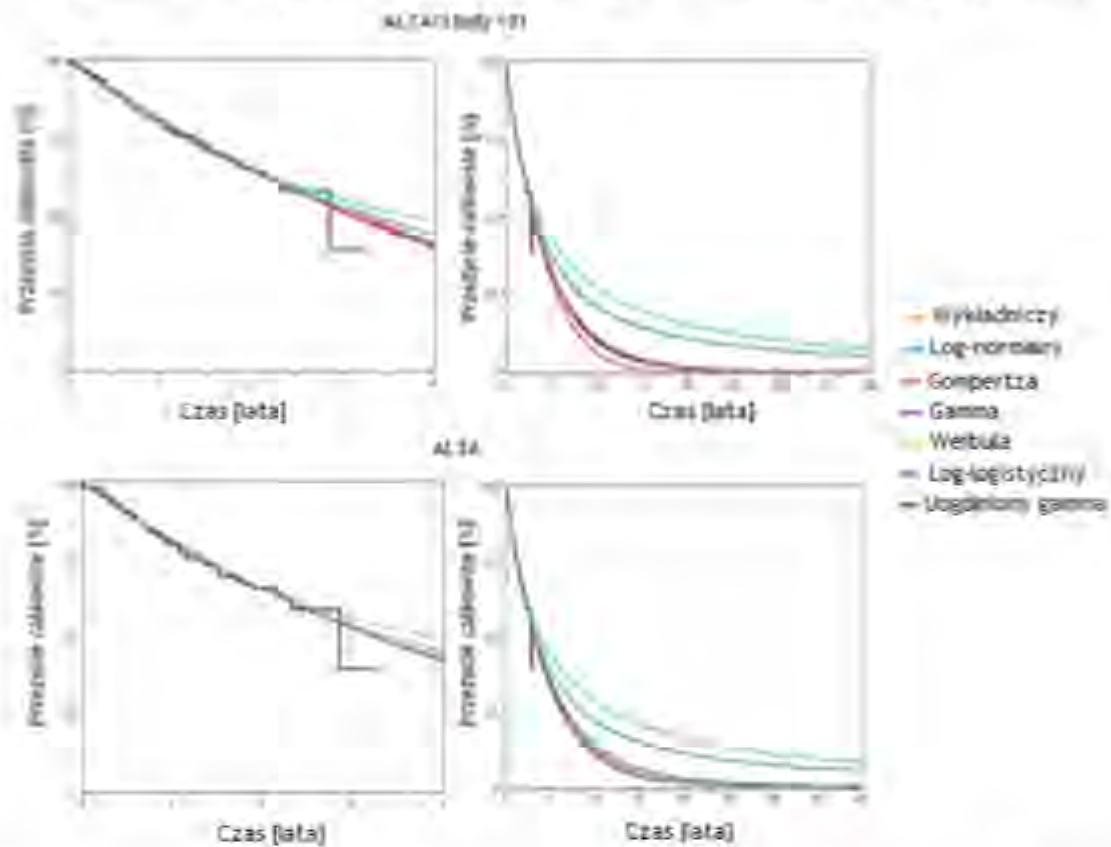
Tab. 4. Prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów stosujących brygatynib (ALTA/Study 101).

Model	3-letnie [%]	5-letnie [%]	10-letnie [%]	20-letnie [%]
Dane uzyskane w wyniku ekstrapolacji				
Uogólniony gamma	51,46	32,64	10,61	1,19
Gamma	51,29	32,03	9,68	0,86
Log-normalny	55,14	42,69	27,10	15,03
Log-logistyczny	52,82	37,89	21,12	10,51
Weibulla	51,20	31,67	9,12	0,68
Gompertza	51,05	30,24	5,90	0,03
Wykładniczy	52,01	33,63	11,31	1,28
Dane podane przez ekspertów klinicznych				
Ekspert 1	50,00	20,00	<5	<5
Ekspert 2	40,00	20,00	<5	0,00
Ekspert 3	65,00	50,00	5,00	0,00
Ekspert 4	60,00	35,00	7,50	0,00
Ekspert 5	35,00	17,50	5,00	0,00
Średnia	50,00	28,50	5,83	0,00

AIC – Akaike Information Criterion; BIC – Bayesian Information Criterion.

Na Rys. 3 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z dopasowanymi modelami parametrycznymi.

Rys. 3. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS – całkowite przeżycie w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.



Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz Tab. 3), przy czym istniały wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi krzywymi parametrycznymi. Krzywe log-normalna i log-logistyczna charakteryzowały się najwyższymi odsetkami przeżyć długoterminowych, co w świetle danych przedstawionych przez ekspertów klinicznych, w przypadku uwzględnienia powyższych modeli mogło prowadzić do nierealistycznych prawdopodobieństw przeżycia w długoterminowym horyzoncie analizy. Krzywa Gompertza (zwłaszcza w przypadku uwzględnienia danych z obu badań), a następnie krzywa Weibulla, przedstawiały najbardziej pesymistyczne scenariusze odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów i dostarczały długoterminowych szacunków najbardziej zbliżonych do tych raportowanych przez ekspertów klinicznych. Pozostałe krzywe charakteryzowały się zbliżoną prognozą przeżycia w 40-letnim horyzoncie ekstrapolacji. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach scenariusza podstawowego testowano model Gompertza. W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe modele parametryczne (z wyjątkiem modelu log-logistycznego i log-normalnego, które charakteryzowały się najbardziej nierealnymi długoterminowymi prawdopodobieństwami przeżycia, tj. dawały zawyżone wyniki względem tych raportowanych przez ekspertów klinicznych).

Model zawiera opcję ograniczenia przewidywanego czasu przeżycia w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono tablice trwania życia dla polskiej populacji [GUS 2017]. W przypadku wszystkich analizowanych modeli parametrycznych dla OS prawdopodobieństwa przeżycia

oszacowane w wyniku ekstrapolacji danych nie przewyższają prawdopodobieństw przeżycia w ogólnej populacji (również w przypadku krzywych log-logarytmicznej i log-normalnej, w przypadku których uzyskano najwyższe prawdopodobieństwa przeżycia, nie przekroczyły one wartości przedstawionych w tablicach trwania życia). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, opcja ograniczenia przewidywanego czasu przeżycia w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej, nie wpływa na uzyskiwane wyniki.

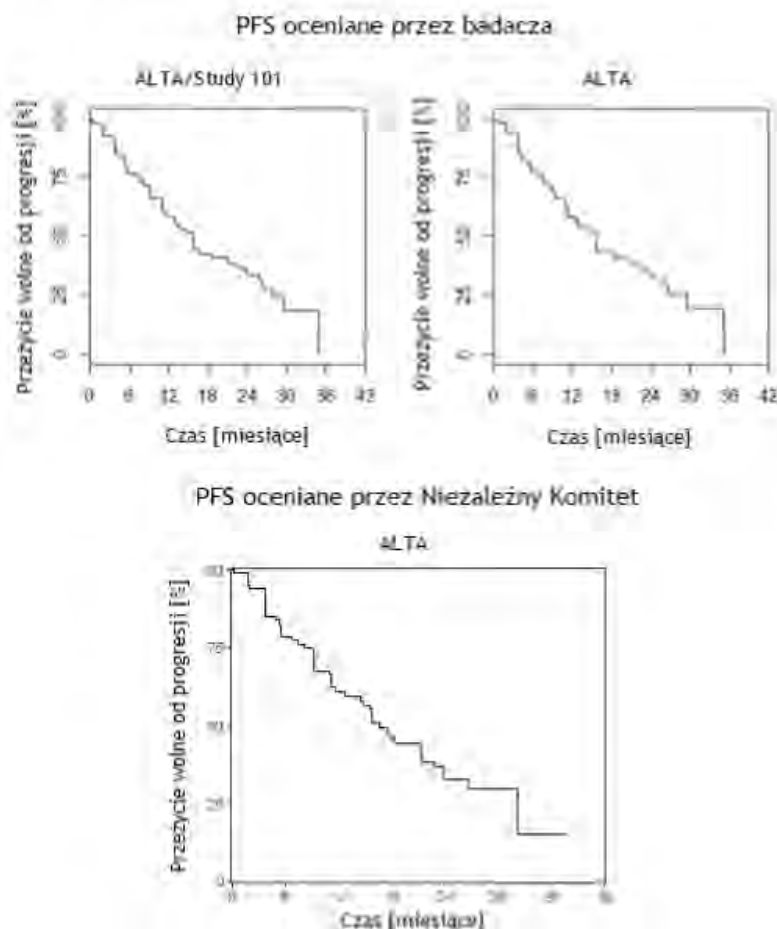
W analizie podstawowej założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla brygatynibu, jak i chemioterapii, tj. krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji obowiązują w całym horyzoncie czasowym analizy. W ramach analizy wrażliwości testowano trzy scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym (tj. po 5 lub 10 latach od zerowego cyklu modelu – arbitralnie wybrane punkty odcięcia) i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla BSC (najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*). W powyższych scenariuszach w przypadku OS przyjęto HR na poziomie 0,13 (brygatynib vs BSC) – wartość uzyskana na podstawie naiwnego porównania przy użyciu danych z francuskiego badania obserwacyjnego [Duruiseaux 2017]. W powyższym badaniu nie raportowano danych odnośnie PFS, na potrzeby niniejszej analizy założono, że HR dla PFS jest taki sam jak dla OS.

2.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji

W modelu uwzględniono PFS uzyskane w wyniku oceny przez badacza (INV, ang. *Investigator*) oraz uzyskane w wyniku oceny przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC, ang. *Independent Review Committee*). PFS oceniane przez IRC raportowano jedynie w badaniu ALTA, co oznacza, że dla tego punktu końcowego w modelu uwzględnione są wyniki tylko z jednego badania dla brygatynibu.

Na Rys. 4 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS z badania ALTA oraz krzywe opracowane na podstawie połączonych danych z badania ALTA i Study 101 – tylko w przypadku PFS ocenianego przez badacza.

Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.



W przypadku PFS ocenianego przez badacza istnieje niewielka różnica między krzywymi. Mediana PFS oparta na danych z badań ALTA/Study 101 wynosi 15,61 miesiące (95% CI [12,62; 21,13]), przy 78 obserwowanych zdarzeniach, w porównaniu z 15,61 miesiące (95% CI [11,14; 22,31]), przy 64 obserwowanych zdarzeniach w przypadku danych tylko z badania ALTA. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji oparte na danych z ALTA/Study 101 po 1 i 2 latach wynoszą odpowiednio 0,588 i 0,339, w porównaniu z 0,580, i 0,324 w przypadku danych tylko z badania ALTA. Mediana PFS ocenianego przez IRC wyniosła 16,66 miesiące (95% CI [12,62; 22,77]) przy 54 obserwowanych zdarzeniach. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji dla PFS ocenianego przez IRC po 1 i 2 latach wynoszą odpowiednio 0,606 i 0,329. PFS oceniane przez badacza dawało nieco bardziej pesymistyczne wyniki względem PFS ocenianego przez IRC. W analizie podstawowej uwzględniono PFS oceniane przez badacza, w przypadku którego dysponowano danymi z obu badań dla brygatynibu, tj. ALTA i Study 101. W ramach analiz wrażliwości testowano PFS oceniane przez IRC oraz wpływ danych jedynie z badania ALTA w przypadku PFS ocenianego przez badacza.

Dopasowanie każdego modelu parametrycznego do danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji oceniono za pomocą algorytmu opisanego w dokumencie *NICE Decision Support Unit* [Latimer 2013] – patrz informacje przedstawione w rozdziale 2.3.2. Statystyki AIC i BIC dla poszczególnych analizowanych modeli parametrycznych przedstawiono w Tab. 5.

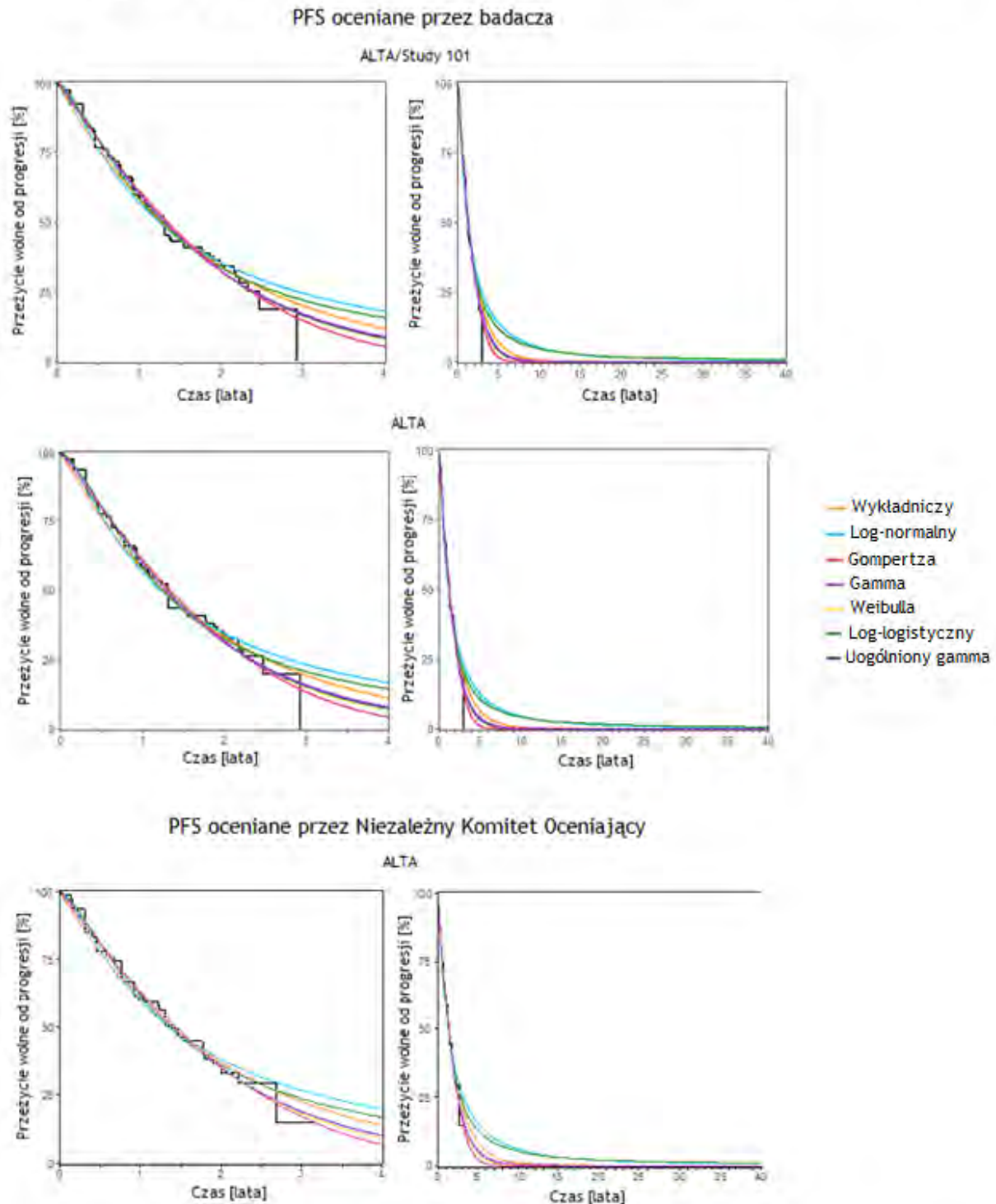
Tab. 5. Statystyki dopasowania danych do PFS.

Model	ALTA/Study 101		ALTA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
PFS oceniane przez badacza				
Wykładniczy	871,9	880,6	712,6	720,7
Weibulla	869,9	875,7	710,6	716,0
Gompertza	878,2	884,0	718,1	723,5
Log-normalny	871,9	877,7	712,2	717,6
Log-logistyczny	869,9	875,7	710,6	716,0
Uogólniony gamma	870,6	876,4	711,5	716,9
Gamma	870,5	873,4	711,6	714,3
PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający				
Wykładniczy	-	-	612,1	614,8
Weibulla	-	-	611,8	617,2
Gompertza	-	-	612,7	618,1
Log-normalny	-	-	617,3	622,7
Log-logistyczny	-	-	612,5	617,9
Uogólniony gamma	-	-	613,7	621,8
Gamma	-	-	611,7	617,1

AIC – Akaike Information Criterion; BIC – Bayesian Information Criterion.

Na Rys. 5 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z dopasowanymi modelami parametrycznymi.

Rys. 5. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS – przeżycie wolne od progresji w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.



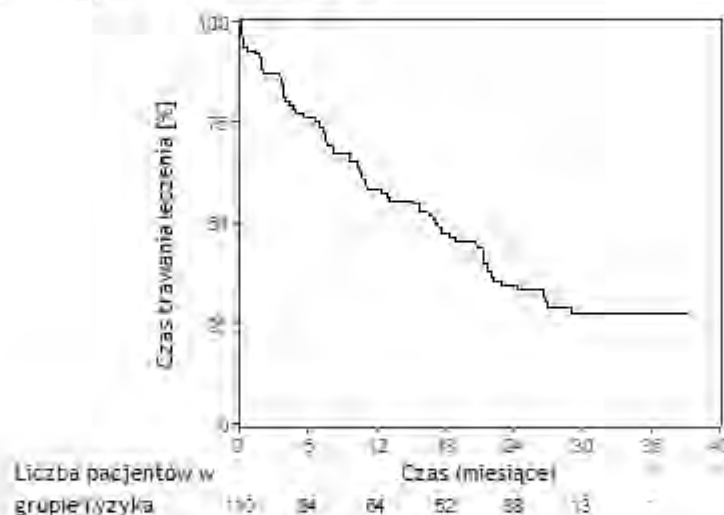
Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz Tab. 3), przy czym istniały wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi krzywymi. W każdym przypadku krzywe log-normalna i log-logistyczna charakteryzowały się najwyższymi

odsetkami długoterminowych przeżyć wolnych od progresji, co w przypadku uwzględnienia powyższych modeli mogło prowadzić do nierealistycznych prawdopodobieństw przeżycia wolnego od progresji w długoterminowym horyzoncie analizy. Krzywa Gompertza, przedstawiała najbardziej pesymistyczne scenariusze odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji. Pozostałe krzywe charakteryzowały się zbliżoną prognozą przeżycia wolnego od progresji w 40-letnim horyzoncie ekstrapolacji. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach scenariusza podstawowego, podobnie jak w przypadku OS, dla PFS testowano model Gompertza. W dokumentacji złożonej do NICE [NICE 2018], komisja ERG (ang. *Evidence Review Group*) sugerowała, by w ramach analizy podstawowej w przypadku PFS, zamiast modelu Gompertza wybrać model gamma, który charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych z badania (w przypadku modelu gamma uzyskano najniższą wartość dla AIC i BIC – patrz Tab. 5). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w ramach analizy wrażliwości testowano dopasowanie modelu gamma do danych PFS.

2.3.2.3 Czas leczenia

Czas leczenia (ToT, ang. *time on treatment*) w modelu opracowano na podstawie danych z badania ALTA – patrz Rys. 6.

Rys. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT.



W przypadku badania ALTA pacjenci mogli kontynuować leczenie brygatynibem pomimo progresji choroby (w przypadku gdy badacz uznał, że pacjent będzie odnosił dalsze korzyści z leczenia mógł podawać mu brygatynib pomimo wystąpienia progresji). Pacjenci z badania ALTA stosowali brygatynib przez 17,15 miesięcy (mediana), podczas gdy mediana PFS oceniana przez badacza wyniosła 15,62 miesiące. W modelu uwzględniono zatem możliwość leczenia pacjentów po progresji choroby. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pacjenci leczeni są w ramach programu do momentu wystąpienia progresji, dlatego też w ramach niniejszej analizy w scenariuszu podstawowym, odnośnie czasu leczenia pacjentów w analizowanym modelu, uwzględniono opcję w przypadku której czas leczenia pacjenta nie może przekroczyć czasu przeżycia wolnego od progresji. Nie testowano innych scenariuszy odnośnie czasu leczenia pacjentów brygatynibem (tj. zastosowanie

krzywej ToT z badania ALTA ograniczonej jedynie czasem przeżycia pacjentów lub leczenie pacjentów przez 1,53 miesiące po progresji choroby), ponieważ wszystkie były niezgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

W przypadku badań dla komparatora nie dysponowano danymi z zakresu czasu trwania leczenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w przypadku chemioterapii czas trwania leczenia oszacowano poprzez zastosowanie HR dla PFS (HR uzyskane w wyniku porównania chemioterapii z brygatynibem) i uwzględnienie go względem krzywej ToT dla brygatynibu.

Dopasowanie każdego modelu parametrycznego do danych dotyczących czasu trwania leczenia w badaniu ALTA oceniono za pomocą algorytmu opisanego w dokumencie NICE *Decision Support Unit* [Latimer 2013] – patrz informacje przedstawione w rozdziale 2.3.2. Statystyki AIC i BIC dla poszczególnych analizowanych modeli parametrycznych przedstawiono w Tab. 6.

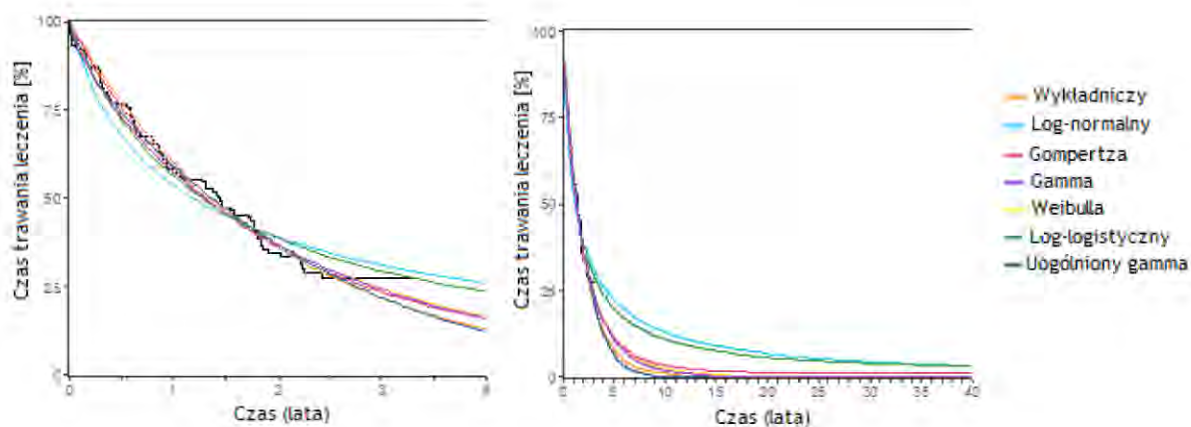
Tab. 6. Statystyki dopasowania danych do ToT.

Model	ALTA	
	AIC	BIC
Wykładniczy	878,9	881,6
Weibulla	877,8	883,2
Gompertza	880,5	885,9
Log-normalny	893,2	898,6
Log-logistyczny	884,3	889,7
Uogólniony gamma	877,9	886,0
Gamma	877,1	882,5

AIC – Akaike Information Criterion; BIC – Bayesian Information Criterion.

Na Rys. 6 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z dopasowanymi modelami parametrycznymi.

Rys. 7. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla ToT – czas leczenia w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.



Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz Tab. 3), natomiast najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku zastosowania modelu gamma (najniższa wartość AIC + BIC). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach scenariusza podstawowego, testowano model gamma.

2.3.3 Porównanie pośrednie

Jak wspomniano w rozdziale 2.3.1, ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio brygatynib z chemioterapią, w celu porównania skuteczności brygatynibu względem chemioterapii, zastosowano trzy metody statystyczne:

- porównanie naiwne;
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching adjusted indirect comparison*);
- metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*) z modelem efektów stałych (FE, ang. *fixed effect*) oraz modelem efektów losowych (RE, ang. *random effect*).

Powyższe metody zastosowano w zakresie następujących wyników: OS, PFS (INV, IRC) oraz odpowiedzi na leczenie.

Naiwne porównanie przeprowadzono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dopasowanego do danych z badań dla brygatynibu (dane ze zbiorczej kohorty z badań ALTA i Study 101 oraz dane z samego badania ALTA). Powyższą metodę określono jako naiwną, ze względu na brak korekty w zakresie różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów uwzględnionych w porównywanych badaniach. W celu oszacowania względnej skuteczności brygatynibu oraz komparatorów uwzględnionych w modelu w skorygowanych populacjach wykorzystano metodę MAIC. Każda analiza MAIC została skorygowana o pełną listę czynników prognostycznych zidentyfikowanych przez klinicystów (ang. *MAIC full*). Szczegółowy opis procesu MAIC przedstawiono w analizie klinicznej [AEK Alunbrig]. W zakresie danych uzyskanych z porównania pośredniego, w modelu przedstawiono odwrotne statystyki, tj. wyniki uzyskane dla porównania komparatora względem interwencji (w analizie klinicznej raportowane są wyniki z porównania interwencji względem komparatora).

Podsumowując, w zakresie wyników z porównania pośredniego, w modelu dostępna jest opcja uwzględnienia wyników uzyskanych z porównania danych z pojedynczych badań, tj. HR uzyskany z porównania danych dla chemioterapii z badania ALUR lub z badania ASCEND-5 względem danych z badania ALTA lub danych z badania ALTA/Study 101 (opcje w modelu: *naive ITC* lub *MAIC full*) oraz opcja uwzględnienia wyników uzyskanych z porównania danych ze wszystkich badań łącznie – wyniki z NMA tj. HR uzyskany z porównania danych dla chemioterapii z badań ALUR i ASCEND-5 łącznie względem danych z badania ALTA lub danych z badania ALTA/Study 101 (opcje w modelu: *NMA naive* lub *NMA full MAIC*). W zakresie wyników z NMA w modelu dostępne są dodatkowo dwie opcje, tj. NMA przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów stałych lub NMA przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów losowych. Jak opisano w analizie klinicznej [AEK Alunbrig] stopień dopasowania danych do konkretnego modelu badano za pomocą kryterium DIC (ang. *Deviance Information Criterion*). W ramach analizy podstawowej testowano wyniki uzyskane z NMA z uwzględnieniem korekty charakterystyki wyjściowej populacji (*NMA full MAIC*),

w analizie podstawowej testowano wyniki uzyskane z modelu efektów statych. W przypadku brygatynibu, w analizie podstawowej uwzględniono dane dla zbiorczej kohorty pacjentów z badań ALTA i Study 101. Wyniki z NMA pochodzą z sieci, w których oprócz brygatynibu i chemioterapii uwzględniono również badania dla innych substancji tj. badania dla alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu, co może wpływać na ostateczne wyniki dla porównania brygatynibu względem chemioterapii. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy wrażliwości testowano wyniki uzyskane za pomocą innych dostępnych metod porównania pośredniego tj. wyniki uzyskane z porównania danych pochodzących z pojedynczych badań dla chemioterapii względem danych dla brygatynibu, badanie ALTA jako główne źródło danych odnośnie skuteczności brygatynibu w przypadku OS i PFS, model efektów losowych, wyniki uzyskane z *NMA naïv*.

2.3.3.1 Przeżycie całkowite

W Tab. 7 przedstawiono HR dla OS uzyskane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu, przy zastosowaniu poszczególnych analizowanych metod porównania pośredniego.

Tab. 7. HR dla OS oszacowane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu.

Metoda ITC*	Źródło danych		HR
	Brygatynib	Chemioterapia	
Naiwne ITC	ALTA	ALUR	1,88
Pełny MAIC	ALTA	ALUR	2,29
Naiwne ITC	ALTA	ASCEND-5	2,25
Pełny MAIC	ALTA	ASCEND-5	2,73
Naiwne ITC	ALTA + Study 101	ALUR	1,88
Pełny MAIC	ALTA + Study 101	ALUR	1,96
Naiwne ITC	ALTA + Study 101	ASCEND-5	2,22
Pełny MAIC	ALTA + Study 101	ASCEND-5	2,30
NMA pełny MAIC FE	ALTA	Wszystkie badania	2,36
NMA pełny MAIC RE	ALTA	Wszystkie badania	2,36
NMA naiwne ITC FE	ALTA	Wszystkie badania	2,07
NMA naiwne ITC RE	ALTA	Wszystkie badania	2,05
NMA pełny MAIC FE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	2,08
NMA pełny MAIC RE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	2,07
NMA naiwne ITC FE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	2,06
NMA naiwne ITC RE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	2,04

Metoda ITC*	Źródło danych		HR
	Brygatynib	Chemioterapia	

* w przypadku wyników uzyskanych z NMA, w arkuszu „Efficacy” uwzględniono średnie wartości HR (średnia wartość z 10 000 wartości, zaimplementowanych w arkuszu „CODA” – arkusz, w którym zawarto listę HR (HR uzyskane z NMA) wygenerowanych za pomocą rozkładów *a posteriori* (rozkłady parametrów po uwzględnieniu zaobserwowanych danych) dla każdej z analizowanych metod NMA i dla każdego dostępnego w modelu porównania).

FE – model efektów stałych (ang. *fixed effect*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); ITC – porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*); MAIC – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, po dopasowaniu populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); RE – model efektów losowych (ang. *random effect*).

2.3.3.2 Przeżycie wolne od progresji

W Tab. 8 przedstawiono HR dla PFS uzyskane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu, przy zastosowaniu poszczególnych analizowanych metod porównania pośredniego. W przypadku badania Study 101 oraz ALUR dysponowano jedynie wynikami dla PFS ocenianego przez badacza, w przypadku badania ASCEND-5 wynikami dla PFS ocenianego przez Niezależny Komitet Oceniający, natomiast w przypadku badania ALTA posiadano wyniki dla obu sposobów oceny PFS. W NMA uwzględniono łącznie PFS oceniane przez badacza oraz PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający. Przyjęto, że metoda oceny progresji nie wpływa na względne oszacowanie skuteczności pomiędzy komparatorem a brygatynibem.

Tab. 8. HR dla PFS oszacowane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu.

Metoda ITC*	Źródło danych		HR
	Brygatynib	Chemioterapia	
PFS oceniane przez badacza			
Naiwne ITC	ALTA	ALUR	9,16
Pełny MAIC	ALTA	ALUR	7,89
Naiwne ITC	ALTA + Study 101	ALUR	9,36
Pełny MAIC	ALTA + Study 101	ALUR	8,21
PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający			
Naiwne ITC	ALTA	ASCEND-5	6,68
Pełny MAIC	ALTA	ASCEND-5	8,90
PFS łącznie			
NMA pełny MAIC FE	ALTA	Wszystkie badania	8,20
NMA pełny MAIC RE	ALTA	Wszystkie badania	8,42
NMA naiwne ITC FE	ALTA	Wszystkie badania	7,30
NMA naiwne ITC RE	ALTA	Wszystkie badania	7,48
NMA pełny MAIC FE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	8,83
NMA pełny MAIC RE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	8,95
NMA naiwne ITC FE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	9,62
NMA naiwne ITC RE	ALTA + Study 101	Wszystkie badania	9,74

Metoda ITC*	Źródło danych		HR
	Brygatynib	Chemioterapia	

* w przypadku wyników uzyskanych z NMA, w arkuszu „Efficacy” uwzględniono średnie wartości HR (średnia wartość z 10 000 wartości, zaimplementowanych w arkuszu „CODA” – arkusz, w którym zawarto listę HR (HR uzyskane z NMA) wygenerowanych za pomocą rozkładów a posteriori (rozkłady parametrów po uwzględnieniu zaobserwowanych danych) dla każdej z analizowanych metod NMA i dla każdego dostępnego w modelu porównania).

FE – model efektów stałych (ang. *fixed effect*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); ITC – porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*); MAIC – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, po dopasowaniu populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); RE – model efektów losowych (ang. *random effect*).

2.3.3.3 Odpowiedź na leczenie

W modelu odpowiedź na leczenie wykorzystywana jest przy szacowaniu wartości użyteczności w przypadku gdy w zakresie wartości użyteczności zaznaczona jest opcja szacowania wartości użyteczności na podstawie Nafees 2008 lub opcja oszacowania wartości użyteczności poprzez mapowanie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 stosowanego w badaniu ALTA do użyteczności EQ-5D i zaznaczonej opcji czterech indywidualnych kategorii dla ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. *overall response rate* [całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilna choroba lub postępująca choroba]) lub czterech kategorii dla BoR (najlepsza ogólna odpowiedź, ang. *best overall response* [całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilna choroba lub postępująca choroba]).

W przypadku brygatynibu, dane odnośnie odpowiedzi na leczenie opracowano na podstawie informacji raportowanych w badaniu ALTA, natomiast w przypadku chemioterapii na podstawie informacji przedstawionych w badaniu ALUR (odpowiedź oceniana przez badacza) oraz w badaniu ASCEND-5 (odpowiedź oceniana przez Niezależny Komitet Oceniający). W publikacji do badania ASCEND-5 [Shaw 2017], raportowano jedynie wartości dla odsetka pacjentów uzyskujących ORR, nie podano szczegółowych danych odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą/częściową odpowiedź, w związku z czym danych z badania ASCEND-5 nie uwzględniono bezpośrednio w modelu (ze względu na brak możliwości oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnej kategorii odpowiedzi, tj. odpowiedzi całkowitej/częściowej itp.), a wykorzystano jedynie w zakresie pośredniego porównania chemioterapii względem brygatynibu pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi (w NMA uwzględniano łącznie odpowiedź ocenianą przez badacza jak i odpowiedź ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający).

W Tab. 9 przedstawiono OR dla ogólnej odpowiedzi na leczenie uzyskane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu, przy zastosowaniu poszczególnych analizowanych metod porównania pośredniego.

Tab. 9. OR dla ORR oszacowane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu.

Metoda ITC*	Źródło danych		OR
	Brygatynib	Chemioterapia	
NMA pełny MAIC FE	ALTA	Wszystkie badania	0,05
NMA pełny MAIC RE	ALTA	Wszystkie badania	0,04

Metoda ITC*	Źródło danych		OR
	Brygatynib	Chemioterapia	
NMA naiwne ITC FE	ALTA	Wszystkie badania	0,05
NMA naiwne ITC RE	ALTA	Wszystkie badania	0,05

FE – model efektów stałych (ang. *fixed effect*); ITC – porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*); MAIC – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, po dopasowaniu populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RE – model efektów losowych (ang. *random effect*).

2.3.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*) 3/4 stopnia. W przypadku brygatynibu wykorzystano dane raportowane w badaniu ALTA (badania Study 101 nie włączono ze względu na sposób raportowania danych w zakresie bezpieczeństwa). Zdarzenia niepożądane były modelowane na bieżąco i uwzględniane u wszystkich pacjentów leczonych aktywnie. Założono, że zdarzenia niepożądane w przypadku wszystkich analizowanych terapii ustają po zaprzestaniu leczenia. W analizie uwzględniono 67 zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych na cykl oszacowano poprzez uwzględnienie liczby przypadków wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego raportowanej w badaniu klinicznym oraz uwzględnienie okresu ekspozycji na dany lek.

W przypadku brygatynibu średni czas ekspozycji na leczenie zaraportowany w badaniu ALTA wyniósł 72,06 tygodni, co w przypadku wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu (N=110) daje całkowity czas ekspozycji równy 152 lata.

W przypadku ramienia chemioterapii częstość występowania zdarzeń niepożądanych opracowano na podstawie danych raportowanych w badaniu ALUR oraz ASCEND-5. W przypadku badania ALUR średni czas ekspozycji na chemioterapię wyniósł 6 tygodni (całkowity czas ekspozycji dla 34 pacjentów wyniósł 3,91 lat), natomiast w badaniu ASCEND-5, średni czas ekspozycji wyniósł 6,30 tygodni (całkowity czas ekspozycji dla 113 pacjentów wyniósł 13,64 lat). W przypadku badania ALUR [Novello 2018] raportowano zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, występujące u >1 pacjenta w analizowanym ramieniu leczenia, natomiast w badaniu ASCEND-5 [Shaw 2017] raportowano zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów. W przypadku chemioterapii w modelu uwzględniono łączne dane z obu analizowanych badań. Powyżej opisany sposób uwzględnienia zdarzeń niepożądanych w analizowanym modelu można uznać za konserwatywny, ponieważ w przypadku brygatynibu uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia, natomiast w przypadku ramienia chemioterapii zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu były ograniczone przez limity narzucone zwłaszcza w badaniu ASCEND-5, tj. uwzględnienie AEs występujących u powyżej 10% pacjentów.

W przypadku zdarzeń niepożądanych, które nie były raportowane w badaniach analizowanych dla ramienia chemioterapii, w modelu uwzględniono dwie opcje, tj. przyjęcia w takim przypadku częstości występowania AEs jak dla brygatynibu lub uwzględnienia częstości występowania na poziomie 0. W ramach analizy podstawowej w przypadku AEs, które nie były raportowane w badaniach dla chemioterapii przyjęto częstość występowania na poziomie 0.

W Tab. 10 przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu wraz z podaniem częstości ich występowania na cykl.

Tab. 10. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu.

Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	Brygatynib		Chemioterapia		
	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ALTA (N=110)	Prawdopodobieństwo wystąpienia AEs na cykl	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ALUR (N=34)	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ASCEND-5 (N=113)	Prawdopodobieństwo wystąpienia AEs na cykl
Anemia	2	0,0010	2	NR	0,0087
Zapalenie wyrostka robaczkowego	2	0,0010	NR	NR	0,0000
Astenia	1	0,0005	1	7	0,0349
Zespół Behceta	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Żawał serca	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Arytmia serca	3	0,0015	NR	NR	0,0000
Zaćma	2	0,0010	NR	NR	0,0000
Zapalenie tkanki łącznej	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Zaburzenia krzepnięcia	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Zaburzenia poznawcze	2	0,0010	NR	NR	0,0000
Stan splątania	2	0,0010	NR	NR	0,0000
Obniżony apetyt	2	0,0010	NR	3	0,0131
Alergiczne zapalenie skóry	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Cukrzyca	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Dyzartria (upośledzenie wymowy)	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Niestrawność	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Duszność	3	0,0015	NR	7	0,0306
Wydłużenie odstępu QT w EKG	3	0,0015	NR	NR	0,0000
Zatrucie pokarmowe	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Napady uogólnione toniczno-kloniczne/incydent mózgowo-naczyniowy/udar zatorowy	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Krwіoplucie	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Anemia krwotoczna	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Nieprawidłowe działanie wątroby	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Wodnercze	1	0,0005	NR	NR	0,0000

Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	Brygatynib		Chemioterapia		
	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ALTA (N=110)	Prawdopodobieństwo wystąpienia AEs na cykl	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ALUR (N=34)	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ASCEND-5 (N=113)	Prawdopodobieństwo wystąpienia AEs na cykl
Hiperglikemia	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Hiperlipidemia	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Nadciśnienie	16	0,0081	NR	NR	0,0000
Hiponatremia	7	0,0035	NR	NR	0,0000
Hipofosfatemia	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Niedotlenienie	4	0,0020	NR	NR	0,0000
Zakrzepica w miejscu infuzji	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Chromanie przestankowe	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Żółtaczka cholestazyjna	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Wyniki laboratoryjne (w tym neutropenia, wysięk osierdziowy, hipokaliemia i hipofosfatemia)	55	0,0278	6	21	0,1179
Zaburzenie wątroby	11	0,0056	NR	NR	0,0000
Obrzęk płamki żółtej	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Płyn w jamie opłucnej (wysięk nowotworowy)	4	0,0020	NR	NR	0,0000
Zapalenie opon mózgowych	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Oslabienie mięśni	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Nudności/wymioty /biegunka/zaparcie	1	0,0005	NR	4	0,0175
Zaburzenie układu nerwowego	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Zapalenie kości i stawów	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Martwica kości	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Ból	14	0,0071	NR	9	0,0393
Zaburzenia trzustki	4	0,0020	NR	NR	0,0000
Parestezje	2	0,0010	NR	NR	0,0000
Zwężenie tętnicy obwodowej	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Obwodowa neuropatia czuciowa	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Reakcja nadwrażliwości na światło	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Wysięk opłucnowy	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Zapalenie płuc	14	0,0071	NR	NR	0,0000
Zatorowość płucna	3	0,0015	NR	NR	0,0000
Gorączka	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Martwica po naświetlaniu	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Infekcja dróg oddechowych	1	0,0005	NR	NR	0,0000

Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	Brygatynib		Chemioterapia		
	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ALTA (N=110)	Prawdopodobieństwo wystąpienia AEs na cykl	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ALUR (N=34)	Liczba zdarzeń raportowana w badaniu ASCEND-5 (N=113)	Prawdopodobieństwo wystąpienia AEs na cykl
Napady padaczkowe - napady częściowe proste	2	0,0010	NR	NR	0,0000
Infekcja skóry	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Ropień podskórny	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Obrzęk/ wysypka	6	0,0030	NR	NR	0,0000
Omdlenie	2	0,0010	NR	NR	0,0000
Ropień zęba	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Krwotok z zębodołu	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Gruźlicze zapalenie płucnej	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Urosepsa	1	0,0005	NR	NR	0,0000
Zmniejszenie masy ciała/zmęczenie/ ogólne pogorszenie stanu zdrowia/ odwodnienie	1	0,0005	3	6	0,0393
SUMA		0,1055	SUMA		0,3013

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); NR – nie raportowano.

2.4 Użyteczności

W zakresie wartości użyteczności w modelu uwzględniono kilka źródeł danych:

- wartości użyteczności oszacowanie na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 używanego w badaniu ALTA (w badaniu Study 1010 nie oceniano jakości życia pacjentów);
- wartości użyteczności raportowane w badaniu Nafees 2008;
- wartości użyteczności raportowane w badaniu Chouaid 2013.

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK oraz po uprzednim nieskutecznym leczeniu kryzotynibem (szczegółowe informacje przedstawiono w aneksie 1). Wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z NDRP, w niektórych opracowaniach populacja była ograniczona do pacjentów z rearanżacją w genie ALK.

Ze względu na fakt, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu ALTA odpowiadała wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, że badanie ALTA stanowiło główne źródło danych wykorzystanych w modelu odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu, w ramach analizy podstawowej testowano wariant, w którym przyjęto wartości użyteczności oszacowane na podstawie mapowania kwestionariusza wykorzystanego w badaniu ALTA. W ramach analiz wrażliwości testowano wariant, w którym wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu Nafees 2008 oraz Chouaid 2013.

2.4.1 Mapowanie wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30

Składający się z 30 pytań kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 służy do oceny jakości życia chorych na raka. EORTC-QLQ-C30 zawiera 5 funkcjonalnych skal (fizyczną, czynnościową, emocjonalną, społeczną oraz poznawczą), 3 skale objawów (zmęczenie, ból, nudności/wymioty), dwie pozycje oceniające globalną jakość życia oraz sześć pojedynczych elementów służących do oceny innych objawów. W celu uzyskania wartości użyteczności, konieczne było mapowanie wyników raportowanych w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 do użyteczności EQ-5D. W tym celu wykorzystano algorytm przedstawiony w publikacji Longworth 2014 (algorytm umożliwiający mapowanie wyników EORTC-QLQ-C30 na użyteczności EQ-5D-3L).

W badaniu ALTA kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 dostarczano pacjentom w formie elektronicznej, w 1. dniu każdego cyklu (uwzględniając 1. cykl).

W modelu uwzględniono 4 warianty szacowania wartości użyteczności w oparciu o alternatywne kategorie odpowiedzi na leczenie (cztery modele HRQoL dopasowane do danych z badania ALTA):

- model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami ORR (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilna choroba lub progresja choroby);
- model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR (choroba bez progresji w porównaniu z progresją choroby, gdzie choroba bez progresji zawiera całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź i stabilną chorobę);
- model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami BoR (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilna choroba lub progresja choroby);
- model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami BoR (choroba bez progresji w porównaniu z progresją choroby, gdzie choroba bez progresji zawiera całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź i stabilną chorobę).

Odpowiedź na leczenie (ORR) uwzględniano jeśli oceniano ją w tym samym czasie, kiedy wypełniano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i była ona zmienna w czasie, podczas gdy najlepszą całkowitą odpowiedź (BoR) odnotowywano jako najlepszą odpowiedź uzyskaną przez każdego pacjenta w całym okresie obserwacji (w związku z tym nie zachodziła potrzeba oceny BoR w tym samym czasie co HRQoL). Wielkość próby uwzględnionej w analizowanych modelach statystycznych różni się w zależności od tego czy uwzględniono ocenę ORR czy BoR, co wynika z faktu, że ORR nie zawsze była mierzona w tym samym czasie co mapowanie wartości użyteczności EQ-5D z uzupełnionego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30.

Oprócz wyżej wymienionych kategorii odpowiedzi, w poszczególnych modelach HRQoL, uwzględniono również inne czynniki, które uznano za wpływające na jakość życia pacjentów. W modelu uwzględniono te czynniki, w przypadku których co najmniej 80% klinicystów (spośród 5 klinicystów z Wielkiej Brytanii biorących udział w ankiecie) uznało, że mają one wpływ na jakość życia. Łącznie 9 analizowanych czynników spełniło powyższe kryterium. Dodatkowo w modelu uwzględniono również wiek i płeć pacjentów, które stanowią

standardowe cechy wyjściowe pacjentów. Szczegółowe informacje odnośnie czynników uwzględnionych w analizowanych modelach HRQoL przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Podsumowanie założeń modelu HRQoL dopasowanego do danych z badania ALTA.

Parametr	Wartość
Kwestionariusz EQ-5D	3L
Odpowiedź	
Model 1	ORR (całkowita odpowiedź vs częściowa odpowiedź vs stabilna choroba vs progresja choroby)
Model 2	ORR (choroba bez progresji vs progresja choroby)
Model 3	BoR (całkowita odpowiedź vs częściowa odpowiedź vs stabilna choroba vs progresja choroby)
Model 4	BoR (choroba bez progresji vs progresja choroby)
Współzmiennie (czynniki zidentyfikowane jako wpływające na HRQoL)	
stan sprawności wg ECOG	0-1 vs 2
AEs w stopniu 3/4	Tak vs Nie
Wiek	Zmienna ciągła
Płeć	Męczyzna vs kobieta
Obecność przerzutów do mózgu	Tak vs Nie
Obecność przerzutów do wątroby	Tak vs Nie
Obecność przerzutów do kości	Tak vs Nie
Liczba miejsc z przerzutami	Zmienna ciągła
Wcześniejsza chemioterapia	Tak vs Nie
Obecność aktywnych zmian w mózgu	Tak vs Nie
Czas od poprzedniej terapii kryzotynibem do terapii brygatynibem	Zmienna ciągła

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BoR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*).

Wyniki uzyskane z czterech analizowanych modeli regresji przedstawiono w Tab. 12. W przypadku uwzględnienia ORR: stan sprawności wg ECOG na poziomie 2, doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3/4, wzrost wieku, płeć męska, obecność przerzutów do mózgu, obecność przerzutów do kości, otrzymanie wcześniejszej chemioterapii i wydłużenie czasu od otrzymania poprzedniej terapii kryzotynibem wykazują tendencję do negatywnego wpływu na HRQoL. W przypadku BoR, te same czynniki jak w przypadku ORR (z wyjątkiem obecności przerzutów do kości) przyczyniają się do obniżenia HRQoL.

Tab. 12. Podsumowanie wyników z poszczególnych analizowanych modeli regresji.

Parametr	Model ORR (dwie kategorie)	Model BoR (dwie kategorie)	Model ORR (cztery kategorie)	Model BoR (cztery kategorie)
Liczba pacjentów	99	101	99	101
Wyraz wolny	0,5722	0,5520	0,5814	0,5456
Wyjściowa wartość EQ-5D	0,4530	0,5133	0,4521	0,5135
ORR [2 kategorie] (wartość referencyjna – choroba bez progresji) Progresja choroby	-0,0610	n.d.	n.d.	n.d.
ORR [4 kategorie] (wartość referencyjna – całkowita odpowiedź) Odpowiedź częściowa	n.d.		-0,0107	
ORR [4 kategorie] (wartość referencyjna – całkowita odpowiedź) progresja choroby			-0,0709	
ORR [4 kategorie] (wartość referencyjna – całkowita odpowiedź) Stabilna choroba			-0,0105	
BoR [2 kategorie] (wartość referencyjna – choroba bez progresji) Progresja choroby		-0,1815	n.d.	
BoR [4 kategorie] (wartość referencyjna – całkowita odpowiedź) Odpowiedź częściowa		n.d.		0,0073
BoR [4 kategorie] (wartość referencyjna – całkowita odpowiedź) progresja choroby				-0,1724
BoR [4 kategorie] (wartość referencyjna – całkowita odpowiedź) Stabilna choroba				0,0117
stan sprawności wg ECOG (wartość referencyjna – ECOG=0-1) ECOG = 2	-0,1375	-0,0600	-0,1373	-0,0616
AEs w stopniu 3/4 (wartość referencyjna - Nie) Tak	-0,0678	-0,0653	-0,0675	-0,0654
Wiek (lata)	-0,0020	-0,0024	-0,0020	-0,0024
Płeć (wartość referencyjna - Kobieta) Mężczyzna	-0,0123	-0,0202	-0,0124	-0,0200
Obecność przerzutów do mózgu (wartość referencyjna - Nie) Tak	-0,0840	-0,0954	-0,0830	-0,0963
Obecność przerzutów do wątroby (wartość referencyjna - Nie) Tak	0,0318	0,0324	0,0313	0,0336
Obecność przerzutów do kości (wartość referencyjna - Nie) Tak	-0,0005	0,0064	-0,0005	0,0072
Liczba miejsc z przerzutami (zmienna ciągła)	0,0187	0,0132	0,0190	0,0128
Wcześniejsza chemioterapia (wartość referencyjna - Nie) Tak	-0,0045	-0,0047	-0,0039	-0,0051

Parametr	Model ORR (dwie kategorie)	Model BoR (dwie kategorie)	Model ORR (cztery kategorie)	Model BoR (cztery kategorie)
Obecność aktywnych zmian w mózgu (wartość referencyjna - Nie) Tak	0,0427	0,0555	0,0425	0,0562
Czas od poprzedniej terapii kryzotyningiem do terapii brygatynibem (miesiące)	-0,0049	-0,0020	-0,0050	-0,0019

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BoR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; n.d. – nie dotyczy; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*).

W Tab. 13 podsumowano wartości użyteczności uzyskane w wyniku mapowania danych z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. W celu oszacowania wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych kategorii odpowiedzi wykorzystano wyraz wolny (patrz Tab. 12) oraz współczynniki demograficzne związane z każdą z uwzględnionych zmiennych analizowanych w modelach HRQoL (patrz rozdział 1.3, Tab. 1). Każdą poszczególną zmienną oszacowaną w modelu HRQoL (patrz Tab. 12) przemnożono przez odpowiadający jej współczynnik demograficzny z badania ALTA (patrz Tab. 1), a następnie w celu oszacowania wartości użyteczności, uzyskaną w ten sposób wartość dodano do wyrazu wolnego (wartości użyteczności oszacowane dla poszczególnych analizowanych kategorii odpowiedzi podsumowano w arkuszu „HRQoL”, komórki B24:D32). W przypadku modeli HRQoL opartych na 4 kategoriach odpowiedzi BoR lub 4 kategoriach odpowiedzi ORR, w przypadku użyteczności dla PFS, wartości użyteczności uzyskane dla poszczególnych kategorii odpowiedzi (tj. odpowiedź całkowita, częściowa, stabilna choroba) przemnożono przez prawdopodobieństwa wystąpienia danej odpowiedzi (dane z arkusza „ORR”, komórki B119:H124). W modelu, w zakresie ostatecznych wartości użyteczności dla PFS oraz PD, uwzględniono również dekrement związany ze wzrostem wieku pacjentów, który niezależnie od analizowanego modelu wyniósł -0,002. Powyższy dekrement przemnażano przez wiek pacjentów, w danym horyzoncie analizy, zaczynając od wieku wejściowego na poziomie: 54,79 lat.

Tab. 13. Wartości użyteczności w zależności od analizowanej kategorii odpowiedzi.

Kategoria	ORR (dwie kategorie)	BoR (dwie kategorie)	ORR (cztery kategorie)**	BoR (cztery kategorie)**
Chorobą bez progresji	0,903	0,915	n.d.	n.d.
Progresja choroby	0,842	0,733		
Odpowiedź całkowita	n.d.	n.d.	0,913	0,907
Odpowiedź częściowa			0,903	0,914
Stabilna choroba			0,903	0,918
Progresja choroby			0,842	0,734

Kategoria	ORR (dwie kategorie)	BoR (dwie kategorie)	ORR (cztery kategorie)**	BoR (cztery kategorie)**
Ostateczne wartości użyteczności*				
Choroba wolna od progresji	0,773	0,757	Brygatynib: 0,773 Chemioterapia: 0,772	Brygatynib: 0,757 Chemioterapia: 0,760
Progresja choroby	0,712	0,576	0,712	0,576

BoR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); n.d. – nie dotyczy; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*).

* średnia wartość użyteczności oszacowana na podstawie wartości przedstawionych w silnikach brygatynibu oraz chemioterapii – kolumna BG oraz BH;

** w przypadku modelu ORR i BoR opartego na 4 kategoriach odpowiedzi, istnieją niewielkie różnice między brygatynibem a chemioterapią w zakresie wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji. Różnice w wartościach użyteczności wynikają z różnic odnośnie prawdopodobieństw uzyskaniach poszczególnych kategorii odpowiedzi.

Ze względu na ograniczone dane odnośnie pacjentów z badania ALTA znajdujących się w stanie progresji choroby, w modelu uwzględniono kilka opcji szacowania wartości użyteczności dla pacjentów znajdujących się w tym stanie. W badaniu ALTA obserwowano pacjentów do czasu przerwania leczenia, a dostępne dane związane z progresją choroby dotyczyły pacjentów, u których niedawno wystąpiła progresja, więc jakość ich życia może być wyższa niż pacjentów znajdujących się w późniejszym etapie progresji. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu oprócz szacowania wartości użyteczności dla stanu progresji choroby na podstawie danych z badania ALTA, uwzględniono również opcję szacowania powyższej wartości na podstawie danych z badań Nafees 2008 oraz Chouaid 2013, tj. do wartości użyteczności oszacowanej dla pacjentów znajdujących się w stanie braku progresji (wartość oszacowana w wyniku mapowania kwestionariusza EORTC-QLQ-C30) dodawane są dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem progresji z badania Nafees 2008 lub Chouaid 2013 (w przypadku modelu HRQoL opartego na 4 kategoriach odpowiedzi ORR lub 4 kategoriach odpowiedzi BoR, dekrementy związane z wystąpieniem progresji, dodawane są do wartości użyteczności dla stabilnej choroby). W analizie podstawowej wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji choroby oszacowano na podstawie publikacji Chouaid 2013, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności dla stanu progresji choroby z publikacji Nafees 2008 oraz z badania ALTA – patrz Tab. 14.

Tab. 14. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem progresji.

Źródło	Dekrement użyteczności dla stanu progresja choroby
Chouaid 2013	-0,1500
Nafees 2008	-0,1798

Dla wszystkich analizowanych technologii w modelu przyjęto takie same wartości użyteczności, nie różnicowano wartości użyteczności w zależności od terapii stosowanej przez pacjentów.

2.4.2 Zdarzenia niepożądane

W przypadku uwzględnienia jako głównego źródła danych odnośnie wartości użyteczności badania ALTA, wpływ zdarzeń niepożądanych na HRQoL analizowano poprzez uwzględnienie w modelach HRQoL zmiennej rejestrującej doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3/4. Dekrement związany z doświadczeniem co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3/4, w przypadku wykorzystania danych z badania ALTA podsumowano w Tab. 15.

Tab. 15. Dekrement związany z doświadczeniem co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3/4.

Model	Dekrement
ORR dwie kategorie	-0,0678
BoR dwie kategorie	-0,0653
ORR cztery kategorie	-0,0675
BoR cztery kategorie	-0,0655

BoR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*).

Dekreментy użyteczności pomnożono przez prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych AEs 3/4 stopnia oraz średni cykl trwania poszczególnych zdarzeń. Czas trwania AEs uwzględnionych w modelu opracowano na podstawie danych raportowanych w badaniu ALTA. W przypadku gdy w badaniu ALTA nie raportowano czasu trwania danego AE, w modelu przyjęto średni czas trwania danego zdarzenia na podstawie średniej wartości dla wszystkich dostępnych czasów trwania pozostałych zdarzeń niepożądanych. Dekreментy użyteczności (dekrement na cykl leczenia) związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oszacowano na -0,006 w przypadku brygatynibu i -0,014 w przypadku chemioterapii (w przypadku uwzględnienia modelu ORR dwie kategorie).

W przypadku uwzględnienia danych z badania Chouaid 2013 lub danych z badania Nafees 2008, w celu oszacowania wartości dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem AEs w modelu uwzględniono dane odnośnie dekrementów użyteczności związanych z poszczególnymi AEs raportowane w badaniu Nafees 2008 – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Dekreмент raportowane w badaniu Chouaid 2013 oraz Nafees 2008.

Zdarzenie niepożądane	Nafees 2008 i Chouaid 2013
nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	-0,090
nudności/wymioty/biegunka/zaparcia	-0,048
obrzęk/wysypka	-0,033
zmniejszenie masy ciała/zmęczenie/ogólne pogorszenie stanu zdrowia/odwodnienie	-0,074

W badaniu Nafees 2008 nie raportowano dekrementów użyteczności dla pozostałych zdarzeń. Powyższe dekreментy, podobnie jak w przypadku badania ALTA, uzyskano przez przemnożenie prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych AEs 3/4 stopnia oraz średni

cykl trwania poszczególnych zdarzeń. Dekreenty użyteczności (dekrement na cykl leczenia) związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oszacowano na -0,002 w przypadku brygatynibu i -0,009 w przypadku chemioterapii.

2.4.3 Podsumowanie wartości użyteczności wykorzystanych w modelu

W Tab. 17 podsumowano wartości użyteczności, które wykorzystano w ramach analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości.

Tab. 17. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu.

Źródło	Wartości użyteczności*
Analiza podstawowa	
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,773 Progresja choroby: 0,623 (od wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji odjęto dekrement dla progresji raportowany w badaniu Chouaid 2013) Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia: -0,068
Analiza wrażliwości	
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Nafees 2008	Brak progresji: 0,773 Progresja choroby: 0,593 (od wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji odjęto dekrement dla progresji raportowany w badaniu Nafees 2008) Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia: -0,068
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie badania ALTA	Brak progresji: 0,773 Progresja choroby: 0,712 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia: -0,068
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model BoR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,757 Progresja choroby: 0,607 (od wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji odjęto dekrement dla progresji raportowany w badaniu Chouaid 2013) Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia: -0,065
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z czterema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,773 dla brygatynibu oraz 0,772 dla chemioterapii Progresja choroby: 0,622 (od wartości użyteczności dla stabilnej choroby odjęto dekrement z badania Chouaid 2013) Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia: -0,068
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model BoR z czterema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,757 dla brygatynibu oraz 0,760 dla chemioterapii Progresja choroby: 0,610 (od wartości użyteczności dla stabilnej choroby odjęto dekrement z badania Chouaid 2013)

Źródło	Wartości użyteczności*
	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia: -0,065
Wartości użyteczności na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,740 Progresja choroby: 0,590 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia**: <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowe badania laboratoryjne: -0,090; nudności/wymioty/biegunka/zaparcia: -0,048; obrzęk/wysypka: -0,033 zmniejszenie masy ciała/zmęczenie/ogólne pogorszenie stanu zdrowia/odwodnienie: -0,074.
Wartości użyteczności na podstawie Nafees 2008	Brak progresji: 0,666 dla brygatynibu oraz 0,657 dla chemioterapii (wartość oszacowana na podstawie wartości użyteczności dla stabilnej choroby oraz odpowiedzi na leczenie raportowanych w badaniu Nafees 2008 oraz uwzględnienie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie [całkowita odpowiedź/częściowa odpowiedź] wyliczonej na podstawie danych z badań klinicznych – arkusz „ORR”) Progresja choroby: 0,473 (od wartości użyteczności dla stabilnej choroby odjęto dekrement raportowany dla progresji) Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia: <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowe badania laboratoryjne: -0,090; nudności/wymioty/biegunka/zaparcia: -0,048; obrzęk/wysypka: -0,033 zmniejszenie masy ciała/zmęczenie/ogólne pogorszenie stanu zdrowia/odwodnienie: -0,074.

BoR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*).

* w tabeli przedstawiono średnie wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji oraz progresji choroby oszacowane na podstawie wartości przedstawionych w silnikach brygatynibu oraz chemioterapii – kolumna BG oraz BH;

** w przypadku uwzględnienia wartości użyteczności z badania Chouaid 2013, w zakresie dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem AEs w modelu uwzględniane są dekrementy raportowane w badaniu Nafees 2008.

2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów

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

- zakupem leków [koszt substancji czynnych (brygatynib, substancje stosowane w ramach chemioterapii)];
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta do progresji choroby;
- leczeniem oraz monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby;

- opieką terminalną;
- kosztem leków stosowanych wspomagająco;
- leczeniem działań niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

W każdym przypadku [z wyjątkiem brygatynibu, którego koszt przyjęto na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę] ceny leków są cenami wynikającymi z komunikatu DGL (ceny obliczono na podstawie informacji odnośnie liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczonej na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. dane z aktualnego komunikatu DGL pomniejszone o dane z poprzedniego komunikatu DGL). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych DDD, mg, ml lub innych jednostek podstawowych. Przyjęte w analizie koszty oparto na oszacowanym koszcie 1 DDD, 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej, który pomnożono tak, by otrzymać wielkość zdefiniowaną przez model.

2.5.1 Koszt brygatynibu

[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]

2.5.2 Koszt chemioterapii

Zgodnie z danymi podanymi przez eksperta klinicznego² w analizie weryfikacyjnej dla alektynibu [AWA alektynib], w zakresie kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów

² W badaniu ankietowym, przeprowadzonym w ramach niniejszej analizy, uwzględniono pytanie odnośnie schematów chemioterapii stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów. W trakcie wypełniania ankiety przez ekspertów klinicznych, kryzotynib refundowany był jedynie od II linii leczenia, natomiast od 01.2019, kryzotynib uzyskał również refundację w ramach I linii leczenia, co

chemioterapią uwzględniono koszty pemetreksedu, docetakselu, winorelbiny, gemcytabiny i paklitakselu – substancje wymienione jako aktualnie stosowane w leczeniu pacjentów z ALK dodatnim NDRP, będących po progresji podczas leczenia kryzotylinem. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne substancje, przyjęto na podstawie danych przedstawionych w AWA dla alektynibu – patrz Tab. 20.

Tab. 20. Substancje uwzględnione w ramach chemioterapii.

Substancja czynna	% pacjentów stosujących daną substancję*
Pemetreksed	71%
Docetaksel	24%
Cytostatyki <i>off-label</i> (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel)	6%

* odsetki uzyskane w wyniku przeskalowania do 100% wartości podanych przez eksperta. Ekspert w swojej wypowiedzi, oprócz aktywnych leków (pemetreksed – 60%, docetaksel – 20%, cytostatyki *off-label* – 5%), podał również, że 15% pacjentów nie jest leczonych aktywnie, a jedynie poddawanych jest obserwacji. W związku, że komparatorem przyjętym w niniejszej analizie jest chemioterapia, w modelu pominięto pacjentów poddawanych jedynie obserwacji, co wiązało się z koniecznością przeskalowania wartości podanych przez eksperta, by uzyskać ostateczną sumę równą 100%.

Dawkowanie powyżej wymienionych substancji we wnioskowanym wskazaniu, opracowano na podstawie informacji przedstawionych w ChPL – patrz Tab. 21. Powierzchnie ciała pacjentów z rakiem płuca przyjęto w oparciu o dane przedstawione w Sacco 2010 (patrz 1.3). Większość analizowanych substancji podaje się we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (z wyjątkiem winorelbiny, która dawkowana jest raz na tydzień). W modelu cykl trwa 4 tygodnie, co w przypadku stosowania chemioterapeutyków jest właściwym podejściem, ponieważ po 3 tygodniowym cyklu, następuje tygodniowa przerwa na odpoczynek i poprawę stanu organizmu chorych.

Tab. 21. Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Źródło
Pemetreksed	500 mg/m ² p.c. raz na 3 tygodnie	CHPL wszystkich refundowanych preparatów
Docetaksel	75 mg/m ² p.c. raz na 3 tygodnie	
Gemcytabina	1000 mg/m ² p.c. raz na 3 tygodnie	
Winorelbina doustna	60-80* mg/m ² p.c. raz na tydzień	
Winorelbina dożylna	25-30* mg/m ² p.c. raz na tydzień	
Paklitaksel	175** mg/m ² p.c. raz na 3 tygodnie	

p.c. – powierzchni ciała.

* w zakresie dawkowania winorelbiny w modelu przyjęto średnie wartości tj., w przypadku winorelbiny doustnej 70 mg raz na tydzień, natomiast w przypadku winorelbiny dożylniej 27,5 mg raz na tydzień;

wiązało się ze zmianami w zakresie schematów lekowych stosowanych po progresji podczas leczenia kryzotylinem. W celu uwzględnienia adekwatnych danych w zakresie schematów chemioterapii stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów, uwzględniono dane eksperta klinicznego, raportowane w AWA dla alektynibu

Substancja czynna	Dawka	Źródło
-------------------	-------	--------

** w ChPL wszystkich preparatów paklitakselu refundowanych w Polsce, podano jedynie dawkowanie paklitakselu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną. Ekspert w AWA dla alektynibu wymienił paklitaksel jako substancję stosowaną *off-label*, ponadto w swojej wypowiedzi wszystkie cytostatyki, w tym paklitaksel wymienił jako stosowane w monoterapii (nie podał żadnej informacji odnośnie stosowania ich w skojarzeniu z cisplatyną). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono paklitaksel stosowany w monoterapii, a jego dawkę przyjęto na takim samym poziomie jak dla schematu złożonego.

Zgodnie z ChPL preparatów zawierających pemetreksed, docetaksel i paklitaksel, chorzy leczeni tymi substancjami muszą otrzymywać premedykację. W przypadku pemetreksedu, w ramach premedykacji pacjenci stosują deksametazon, kwas foliowy oraz witaminę B12. W przypadku paklitakselu, w ramach premedykacji pacjentom podawany jest deksametazon, leki przeciwhistaminowe (difenhydramina) oraz cemytydyna lub ranitydyna. Natomiast w przypadku docetakselu pacjenci stosują jedynie deksametazon. W ChPL produktów zawierających winorelbineę lub gemcytabinę, nie odnaleziono żadnych informacji odnośnie konieczności stosowania premedykacji przed podaniem powyżej wymienionych substancji. W modelu uwzględniono tylko koszty tych leków stosowanych w premedykacji, które podawane są w sposób doustny i wymagają stosowania kilka dni/kilka godzin przed podaniem właściwej chemioterapii. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, przy szacowaniu kosztów premedykacji ponoszonych w przypadku leczenia paklitakselem, w ostatecznych kosztach nie uwzględniono leków przeciwhistaminowych (difenhydramina) oraz cemytydyny/ranitydyny, które podawane są dożylnie 30 do 60 min przed podaniem paklitakselu (koszty leków stosowanych dożylnie uwzględnione są już w kosztach podania chemioterapii). Schematy dawkowania leków stosowanych w ramach premedykacji opracowano na podstawie informacji przedstawionych w ChPL (pod uwagę wzięto ChPL preparatów refundowanych w Polsce).

Podobnie jak w przypadku brygatynibu, w ramach analizy podstawowej intensywność dawkowania w przypadku chemioterapii przyjęto na poziomie 98,25% (na podstawie informacji przedstawionych w badaniu ASCEND-5, w którym w przypadku docetakselu intensywność dawkowania raportowano na poziomie 98,4%, natomiast w przypadku pemetreksedu na poziomie 98,1% [Shaw 2017] – w modelu przyjęto wartość średnią). W ramach analiz wrażliwości testowano intensywność dawkowania na poziomie 100%.

Koszty substancji stosowanych w ramach chemioterapii jak również koszty substancji stosowanych w ramach premedykacji opracowano na podstawie danych przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu MZ oraz komunikacie DGL styczeń-październik. Szczegółowe dane odnośnie preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnych substancji stosowanych w chemioterapii oraz premedykacji przedstawiono w zakładce „Dane wejściowe - Polska”. W Tab. 22 podsumowano koszty ponoszone analizowane schematy chemioterapii.

Tab. 22. Koszty chemioterapii.

Parametr	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
Pemetreksed		
Cena za mg	1,0232	0,0000

Parametr	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
Koszt premedykacji na cykl [PLN]	15,93	21,85
Koszt jednego cyklu	926,60	932,52
% pacjentów stosujących pemetreksed		70,59%
Docetaksel		
Cena za mg	0,8192	0,0000
Koszt premedykacji na cykl [PLN]	31,08	42,04
Koszt jednego cyklu	140,44	151,40
% pacjentów stosujących docetaksel		23,53%
Gemcytabina*		
Cena za mg	0,0020	0,0000
Koszt premedykacji na cykl [PLN]	0,00	0,00
Koszt jednego cyklu	3,60	3,60
% pacjentów stosujących gemcytabinę		99,08%
Winorelbina doustna*		
Cena za mg	9,1478	0,0000
Koszt premedykacji na cykl [PLN]	0,00	0,00
Koszt jednego cyklu	4 559,25	4 559,25
% pacjentów stosujących winorelbine doustną		0,11%
Winorelbina dożylna*		
Cena za mg	2,1311	0,0000
Koszt premedykacji na cykl [PLN]	0,00	0,00
Koszt jednego cyklu	417,26	417,26
% pacjentów stosujących winorelbine dożylną		0,05%
Paklitaksel*		
Cena za mg	0,3494	0,0000
Koszt premedykacji na cykl [PLN]	12,95	17,52
Koszt jednego cyklu	121,78	126,35
% pacjentów stosujących paklitaksel		0,77%
Średni tygodniowy koszt chemioterapii z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]		
Schematy chemioterapii systemowej	168,91	170,57

* ogółem 5,88% pacjentów stosuje cytostatyki *off-label* tj. gemcytabinę, winorelbine oraz paklitaksel. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne substancje przyjęto na podstawie danych DGL.

2.5.3 Koszt podania leczenia

Brygatynib jest lekiem stosowanym doustnie, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto, że nie generuje kosztów podania, wydawany jest on w ramach monitorowania prowadzonego we wnioskowanym programie lekowym. Ze względu na fakt, że w modelu dostępna była opcja testowania kosztów podania brygatynibu oraz biorąc pod uwagę opinię analityków AOTMiT przedstawioną w AWA dla kryzotylnibu [AWA Xalkori 2017] (analitycy zalecali uwzględnienie kosztów podania kryzotylnibu, który podobnie jak brygatynib jest

lekiem stosowanym doustnie), w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono koszt podania brygatynibu na poziomie 108,16 PLN/cykl (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu). Koszt powyższego świadczenia opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1k do Zarządzenia Nr 7/2019/DGL.

Leki stosowane w ramach chemioterapii podawane są dożylnie (z wyjątkiem winorelbiny, którą można podać również doustnie, przy czym zgodnie z danymi podaniami przez eksperta klinicznego w AWA alekty nib oraz danymi z DGL stosowana jest ona jedynie przez 0,01% pacjentów). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA dla alekty nibu [AWA alekty nib], w przypadku chemioterapii 35% podań realizowanych jest w ramach hospitalizacji jednodniowej (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków), natomiast pozostałe 65% podawane jest ambulatoryjnie (kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii). Koszt powyższych świadczenia opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1e do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL. Oryginalny model nie uwzględniał kosztów podania leków stosowanych w ramach chemioterapii (nie dysponował modyfikowalną komórką, w której można byłoby podpiąć koszty podania chemioterapii specyficzne dla Polski). Koszty podania leków stosowanych w ramach chemioterapii uwzględniono bezpośrednio w silniku chemioterapii, w kolumnie z kosztami ponoszonymi na leczenie (kolumna AB w arkuszu „Chemotherapy”).

W Tab. 23 podsumowano koszty podania leków uwzględnionych w analizie.

Tab. 23. Koszty podania.

Substancja czynna	Wariant analizy	Kod świadczenia	Koszt jednego podania	Liczba świadczeń w cyklu	Koszt/cykl [PLN]
brygatynib	podstawowa	brygatynib nie generuje kosztów podania			
	wrażliwości	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1	108,16
wszystkie analizowane schematy chemioterapii	podstawowa	35% – hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (5.08.05.0000175)"	378,56	1*	237,95
		65% – kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (5.08.05.0000172)	162,24		

* winorelbina dożylna podawana jest raz na tydzień, jednak ze względu na znikomy odsetek pacjentów stosujących winorelbine dożylną tj. 0,003%, nie szacowano oddzielnie kosztów jej podania, ponieważ wiązałoby się to z nieznacznym wpływem na ostateczny koszt podania analizowanych schematów chemioterapii.

2.5.4 Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby

Koszty ponoszone na monitorowanie leczenia do progresji choroby, w przypadku terapii brygatynibem, oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z rakiem płuca – procedura nr 5.08.08.0000011 (Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca). Koszt powyższego świadczenia opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1l do Zarządzenia Nr 7/2019/DGL – patrz Tab. 24.

Tab. 24. Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby w przypadku terapii brygatynibem.

Numer i opis procedury	Roczny ryczałt [PLN]	Koszt/cykl [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (5.08.08.0000011)	3 927,00	301,25

Leki stosowane w ramach chemioterapii przyjmowane są poza programem lekowym. W celu oszacowania kosztów ponoszonych na monitorowanie pacjentów stosujących uwzględnione schematy chemioterapii, wykorzystano dane raportowane przez ekspertów, odnośnie rodzaju i zużycia zasobów wykorzystywanych przy monitorowaniu stanu zdrowia pacjentów stosujących chemioterapię. W Tab. 25 wymieniono procedury jakie mają wykonywane pacjenci w ramach monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chemioterapią wraz z podaniem ich częstotliwości na miesiąc oraz podaniem % pacjentów, którzy wymagają takiej formy monitorowania leczenia (przetawiono średnie wartości wyznaczone w oparciu o odpowiedzi wszystkich ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym, w zakładce „Dane wejściowe – Polska” raportowano są odpowiedzi poszczególnych ekspertów).

Tab. 25. Procedury uwzględnione w ramach monitorowania pacjentów stosujących chemioterapię.

Nazwa procedury	Częstotliwość/miesiąc	% pacjentów wymagających danej formy monitorowania leczenia
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (onkolog)	2,00	83%
TK	1,20	100%
RTG	1,00	67%
Morfologia, biochemia	1,00	100%
EKG	1,00	100%
USG jamy brzusznej*	-	50%

* USG jamy brzusznej wymieniał tylko jeden z ekspertów, przy czym nie podał częstotliwości jego wykonywania.

EKG – elektrokardiogram; RTG – zdjęcie rentgenowskie; TK – tomografia komputerowa; USG – ultrasonografia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załączniku nr 2 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ, RTG śródpiersia i klatki piersiowej oraz USG brzucha znajduje się na liście procedur ambulatoryjnych W2, morfologia i biochemia na liście W1, natomiast EKG (uwzględniono

elektrokardiogram z 12 lub więcej od prowadzeniami) na liście W8. Zgodnie z informacjami podanymi przez ekspertów klinicznych, w ciągu miesiąca pacjenci wymagają dwóch wizyt u onkologa. Założono, że w ramach jednej wizyty u onkologa, pacjenci mają w tym samym czasie wykonywane RTG, USG, morfologię oraz biochemię (w zakresie odsetka pacjentów wymagających takiego monitorowania przyjęto średnią wartość ze wszystkich wymienionych powyżej procedur). Zgodnie z załącznikiem nr 2 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ, powyższe procedury rozliczane są w ramach grupy W12 – świadczenia specjalistyczne 2-go typu (w przypadku której konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedury z listy W1 lub co najmniej jednej procedury z listy W2). Natomiast w przypadku drugiej wizyty u onkologa przyjęto, że jest ona połączona z EKG i rozliczana w ramach grupy W15 – Świadczenie specjalistyczne 5-go typu (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W8). Wyceny świadczeń W12 i W15, opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ.

Tomografia komputerowa rozliczana jest w ramach świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych. Wycenę badania TK (TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym), opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku 1b do zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ.

W Tab. 26 podsumowano koszty ponoszone na monitorowanie skuteczności leczenia chemioterapią do progresji choroby.

Tab. 26. Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby w przypadku chemioterapii.

Kategoria	Częstotliwość/cykl*	% pacjentów wymagających danej formy monitorowania leczenia	Kwota/cykl** [PLN]	Średnia wartość/cykl
Wizyta u onkologa połączona z RTG/morfologią/biochemią/USG jamy brzusznej	0,93	75%	45,50	550,51
Wizyta u onkologa połączona z EKG	0,93	92%	40,21	
TK	1,12	100%	464,80	

* dane raportowane przez ekspertów odnośnie częstotliwości na miesiąc, przeliczono na częstotliwość na cykl (4 tygodnie), przy założeniu, że miesiąc ma 30 dni;

** kwota przemnożona przez odsetek pacjentów wymagających danej formy monitorowania oraz przez częstotliwość.

EKG – elektrokardiogram; RTG – zdjęcie rentgenowskie; TK – tomografia komputerowa; USG – ultrasonografia.

Oryginalny model nie różnicował kosztów monitorowania leczenia do progresji choroby w zależności od stosowanej terapii. W celu zróżnicowania tych kosztów koszty ponoszone na monitorowanie leczenia pacjentów stosujących chemioterapię oszacowano w odrębnej komórce, a następnie uwzględniono je w „silniku” chemioterapii.

2.5.5 Koszty monitorowania i leczenia po progresji choroby

Koszty ponoszone na leczenie pacjentów oraz monitorowanie stanu ich zdrowia po progresji choroby są takie same, zarówno w przypadku pacjentów leczonych wcześniej brygatynibem jak i pacjentów stosujących chemioterapię. W celu oszacowania kosztów ponoszonych na postępowanie z pacjentami po progresji choroby, wykorzystano dane raportowane przez ekspertów, odnośnie rodzaju i zużycia zasobów wykorzystywanych w opiece nad pacjentami, u których wystąpiła progresja podczas leczenia brygatynibem/chemioterapią. W Tab. 27 wymieniono procedury jakie mają wykonywane pacjenci po progresji wraz z podaniem ich częstotliwości na miesiąc oraz podaniem % pacjentów, którzy wymagają takiej formy leczenia (przetawiono średnie wartości wyznaczone w oparciu o odpowiedzi wszystkich ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym, w zakładce „Dane wejściowe – Polska” raportowano są odpowiedzi poszczególnych ekspertów).

Tab. 27. Procedury uwzględnione w ramach postępowania z pacjentami po progresji choroby.

Nazwa procedury	Częstotliwość/miesiąc	% pacjentów wymagających danej formy leczenia
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (onkolog)	2,11	55%
RTG	1,50	25%
TK	1,00	28%
Radioterapia paliatywna*	-	30%
Deksametazon**	-	30%
NLPZ**	-	75%
Opioidy**	-	25%
Bisfosfoniary**	-	14%
Antybiotyki**	-	20%
Emetyki**	-	30%
Tlenoterapia domowa***	-	40%
Dieta przemysłowa***	-	4%

* w przypadku radioterapii paliatywnej przyjęto jeden cykl leczenia; ** częstotliwość stosowania leków wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w ChPL; *** w przypadku tlenoterapii oraz diety przyjęto ciągłe leczenie.

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; RTG – zdjęcie rentgenowskie; TK – tomografia komputerowa.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załączniku nr 2 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ, RTG śródpiersia i klatki piersiowej znajduje się na liście procedur ambulatoryjnych W2. Zgodnie z informacjami raportowanymi przez ekspertów, pacjenci mają 2,11 wizyt u onkologa w trakcie 1 miesiąca. Założono, że podczas 1,5 wizyty wykonywane jest RTG, dlatego też przyjęto, że 1,5 wizyty rozliczane jest w ramach grupy W12 – wizyta, w trakcie której jest uwzględnione RTG, natomiast pozostałe 0,61 w ramach W11 – jak za zwykłą wizytę, bez żadnych badań (w zakresie odsetka pacjentów wymagających takiego leczenia przyjęto średnią wartość z RTG oraz wizyty u onkologa). Wyceny świadczeń W11 i W12, opracowano

na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ.

Tomografia komputerowa rozliczana jest w ramach świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych. Wycenę badania TK (TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym), opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku 1b do zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ.

Koszty radioterapii paliatywnej opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku 1d do Zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ (5.07.01.0000021 – Teleradioterapia paliatywna).

Koszty leków stosowanych po progresji choroby, opracowano na podstawie danych zawartych w aktualnym obwieszczeniu MZ oraz danych DGL za ostatni miesiąc. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL przyjęto, że deksametazon, NLPZ oraz opioidy stosowane są w sposób ciągły. W przypadku antybiotykoterapii czas stosowania przyjęto na 14 dni [ChPL Augmentin]. W przypadku emetyków: ondansetron czas stosowania określono na 6 dni [ChPL Atossa]. W przypadku bisfosfonianów, częstotliwość dawkowania dla kwasu pamidronowego oraz kwasu zoledronowego określono na raz na 4 tygodnie [ChPL PAMIFOS-30, ChPL Fayton], natomiast w przypadku kwasu disodowego przyjęto stosowanie ciągłe [ChPL Bonafos]. Dawkowanie poszczególnych uwzględnionych substancji opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie WHO [WHO DDD]. W przypadku NLPZ w modelu uwzględniono jedynie substancje refundowane w leczeniu bólu w przebiegu chorób nowotworowych. W przypadku opioidów, pod uwagę wzięto jedynie opioidy stosowane w ramach trzeciego szczebla drabiny analgetycznej WHO [Woroń 2011]. Natomiast w przypadku bisfosfonianów w modelu uwzględniono jedynie substancje refundowane w leczeniu pacjentów z przerzutami do kości. W modelu koszty stosowania antybiotykoterapii oraz emetyków uwzględniono w miejscu kosztów denozumabu, który w Polsce jest refundowany jedynie w leczeniu osteoporozy i nie został wymieniony przez żadnego z ekspertów jako substancja stosowana w postępowaniu z pacjentami po progresji choroby podczas leczenia brygatynibem/chemioterapią. Szczegółowe informacje odnośnie substancji uwzględnionych w ramach poszczególnych grup analizowanych leków przedstawiono w zakładce „Dane wejściowe – Polska”.

Koszty ponoszone na tlenoterapię w warunkach domowych oraz dietę przemysłową opracowano na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1 do Zarządzenia Nr 127/2017/DSOZ. Założono, że obie procedury stosowane są w sposób ciągły.

W Tab. 28 podsumowano koszty ponoszone na leczenie pacjentów po progresji choroby.

Tab. 28. Koszty postępowania z pacjentami po progresji choroby.

Kategoria	Częstotliwość /cykl*	% pacjentów wymagających danej formy leczenia	Kwota/cykl perspektywa** NFZ [PLN]	Kwota/cykl perspektywa** wspólna [PLN]	Średnia wartość/cykl – perspektywa NFZ	Średnia wartość/cykl – perspektywa wspólna
Wizyta u onkologa połączona z RTG	1,97	40%		92,74	1 367,25	1 421,41
TK	0,933	28%		109,74		
Radioterapia paliatywna	-	30%		843,60		

Kategoria		Częstotliwość /cykl*	% pacjentów wymagających danej formy leczenia	Kwota/cykl perspektywa** NFZ [PLN]	Kwota/cykl perspektywa** wspólna [PLN]	Średnia wartość/cykl – perspektywa NFZ	Średnia wartość/cykl – perspektywa wspólna
Farmakoterapia	Deksametazon	28	30%	8,16	11,04		
	NLPZ	28	75%	5,58	13,67		
	Opioidy	28	25%	52,85	56,04		
	Bisfosfoniany	21,63	14%	4,58	40,41		
	Antybiotyki	14	20%	2,96	5,64		
	Emetyki	6	30%	15,32	16,80		
Tlenoterapia domowa		28	40%	128,69			
Dieta przemysłowa		28	4%	103,04			

* dane raportowane przez ekspertów odnośnie częstotliwości na miesiąc, przeliczono na częstotliwość na cykl (4 tygodnie), przy założeniu, że miesiąc ma 30 dni.

** kwota przemnożona przez odsetek pacjentów wymagających danej formy monitorowania oraz przez częstotliwość; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; RTG – zdjęcie rentgenowskie; TK – tomografia komputerowa.

2.5.6 Koszty opieki terminalnej

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Przyjęto, że w ramach opieki terminalnej pacjentom naliczane są koszty związane z ich hospitalizacją w szpitalu oraz pobytem w hospicjum domowym lub stacjonarnym. Odsetek pacjentów korzystających z poszczególnych form opieki terminalnej opracowano na podstawie informacji podanych przez ekspertów (przetworzono średnie wartości wyznaczone w oparciu o odpowiedzi wszystkich ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym, w zakładce „Dane wejściowe – Polska” raportowano są odpowiedzi poszczególnych ekspertów) – patrz Tab. 29.

Tab. 29. Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum oraz hospitalizacji w ramach opieki terminalnej.

Kategoria		% pacjentów
Hospicjum	Domowe	70%
	Stacjonarne	16%
Hospitalizacje		15%

W modelu możliwe było wybranie przedziału czasu, w którym naliczane mają być koszty opieki terminalnej tj. 4 lub 8 tygodni. W ramach analizy podstawowej przyjęto, 8-tygodniowy koszt opieki terminalnej. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy okres tj. 4 tygodnie.

Koszty ponoszone na hospitalizację pacjentów opracowano na podstawie informacji przedstawionych w katalogu JGP. Przyjęto, że pacjenci hospitalizowani są w ramach grupy D28 – Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej (ICD10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca). Na podstawie informacji przedstawionych w katalogu JGP 2017, czas hospitalizacji określono na 7 dni. Ze względu na brak informacji odnośnie liczby hospitalizacji w ciągu 8 tygodni opieki terminalnej (eksperti nie wskazali ilu hospitalizacjom w przedziale 8 tygodni podlegają pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej), założono jedną hospitalizację. Ze względu na fakt, że hospitalizacja trwa 6 dni, a jak wspomniano

powyżej w wariantcie podstawowym koszty opieki terminalnej wyznaczono dla 8 tygodni, przyjęto, że pozostali czas pacjenci spędzają w hospicjum domowym. Koszt hospitalizacji dla grupy D28, wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w załączniku nr 1a do Zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ.

W modelu założono ciągły pobyt pacjentów w hospicjum domowym lub w hospicjum stacjonarnym. Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w załączniku nr 1 do zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ oraz wycenienie punktu dla świadczeń w hospicjum domowym/stacjonarnym raportowanych w informatorze o zawartych umowach (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie świadczeń w hospicjum domowym/ stacjonarnym zaraportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa).

W Tab. 30 podsumowano koszty ponoszone na opiekę terminalną.

Tab. 30. Koszty opieki terminalnej.

Kategoria		Kwota [PLN]	Średni koszt opieki terminalnej [PLN]
Analiza podstawowa – 8-tygodniowy koszt opieki terminalnej			
Hospicjum	Domowe	3 121,16	7 144,78
	Stacjonarne	25 015,79	
Hospitalizacje + hospicjum domowe		6 896,75	
Analiza wrażliwości – 4-tygodniowy koszt opieki terminalnej			
Hospicjum	Domowe	1 560,58	3 848,66
	Stacjonarne	12 507,89	
Hospitalizacje + hospicjum domowe		5 336,17	

2.5.7 Koszty leków stosowanych wspomagająco

Rodzaje substancji stosowanych wspomagająco oraz odsetek pacjentów stosujących daną substancję, opracowano na podstawie informacji raportowanych w badaniu ALTA (ramię B z badania ALTA). W modelu uwzględniono substancje, które były stosowane przez $\geq 5\%$ pacjentów. Łącznie uwzględniono 42 substancje. W przypadku chemioterapii, nie dysponowano danymi odnośnie leków stosowanych wspomagająco, w związku z czym założono, że pacjenci stosujący chemioterapie otrzymują wspomagająco takie same substancje jak pacjenci leczeni brygatynibem. W modelu, koszty leków stosowanych wspomagająco, naliczane są jedynie pacjentom aktywnie leczonym.

Koszty leków stosowanych wspomagająco, opracowano na podstawie danych zawartych w aktualnym obwieszczeniu MZ oraz danych DGL za ostatni miesiąc. W przypadku substancji nierefundowanych w Polsce ich koszt opracowano poprzez losowe wybranie jednego, dostępnego na polskim rynku preparatu, zawierającego analizowaną substancję. W przypadku większości analizowanych substancji, zgodnie z informacjami przedstawionymi

w ich ChPL przyjęto, że są one stosowane w sposób ciągły. Wyjątek stanowią następujące substancje:

- antybiotyki: amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy i cefaleksyna, w przypadku których przyjęto, że są stosowane przez 14 dni [ChPL Augmentin, ChPL Keflex] oraz ceftriakson, w przypadku którego założono czas trwania terapii równy 7 dni [ChPL Ceftriaxon-MIP];
- midazolam, w przypadku, którego przyjęto częstość stosowania raz na cykl [ChPL Midanium];
- metoklopramid, w przypadku którego maksymalny zalecany czas trwania leczenia wynosi 5 dni [ChPL Metoclopramidum Polpharma];
- ondansetron, w przypadku którego czas stosowania określono na 6 dni [ChPL Atossa].

Dawkowanie poszczególnych uwzględnionych substancji opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie WHO [WHO DDD]. Szczegółowe informacje odnośnie substancji uwzględnionych w ramach poszczególnych grup analizowanych leków przedstawiono w zakładce „Dane wejściowe – Polska”.

W Tab. 31 podsumowano koszty ponoszone na leki stosowane wspomagająco.

Tab. 31. Koszty leków stosowanych wspomagająco.

Substancja	Liczba DDD w ciągu jednego cyklu tj. 4 tygodni	Koszt za DDD – perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za DDD – perspektywa wspólna [PLN]	% pacjentów stosujących daną substancję
Paracetamol	28	0,0000	2,0220	19,09%
Oksykodon	28	4,9641	5,2328	5,45%
Oksykodon + Nalokson	28	11,4332	12,5617	6,36%
Acetaminophen (preparat niedostępny na polskim rynku, przyjęto koszty paracetamolu)	28	0,0000	2,0220	6,36%
Morfina**	28	3,4881	3,6432	7,27%
Tramadol**	28	2,0176	2,2577	5,45%
Gabapentyna	28	2,7847	3,1217	5,45%
Pregabalina	28	7,2160	7,6760	8,18%
Tylenol (preparat niedostępny na polskim rynku, przyjęto koszty paracetamolu)	28	0,0000	2,0220	6,36%
Amoksycylina + kwas klawulanowy)	14	1,5634	3,5249	10,91%
Amoksycylina	14	0,9391	1,2120	10,00%
Ceftriakson	7	0,0000	10,3520	6,36%
Cefaleksyna	14	0,0000	6,0200	6,36%
Omeprazole*	28	0,2390	0,5792	6,36%

Substancja	Liczba DDD w ciągu jednego cyklu tj. 4 tygodni	Koszt za DDD – perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za DDD – perspektywa wspólna [PLN]	% pacjentów stosujących daną substancję
Pantoprazole*	28	0,2425	0,5965	5,45%
Famotydyna	28	0,2540	0,3753	5,45%
Omeprazol*	28	0,2390	0,5792	6,36%
Ranitydyna	28	0,2843	0,3847	7,27%
Pantoprazol*	28	0,2425	0,5965	6,36%
Deksametazon	28	0,9711	1,3138	12,73%
Prednizolon	28	1,0584	1,2830	7,27%
Prednizon**	28	0,5920	0,8160	6,36%
Soldesam (preparat niedostępny na polskim rynku, przyjęto koszty deksametazonu)	28	0,9711	1,3138	7,27%
Metylprednizolon*	28	0,4463	0,7655	6,36%
Methylpredinsolon*	28	0,4463	0,7655	6,36%
Enoksaparyna	28	5,8564	6,5149	8,18%
Lorazepam	28	0,0000	1,2158	7,27%
Zolpidem	28	0,0000	0,3530	6,36%
Midazolam	1	0,0000	12,2280	5,45%
Ibuprofen	28	0,2061	0,6566	7,27%
Naprosen	28	0,2628	0,6792	6,36%
Metoklopramid	5	0,0000	0,9000	10,91%
Wapń	28	0,0000	1,4193	8,18%
Multiwitamina	28	0,0000	0,7727	8,18%
Witamina D3	28	0,0000	0,1925	7,27%
Furosemid	28	0,0159	0,1194	6,36%
Hydrokortyzon	28	0,6501	0,9260	5,45%
Kwas foliowy	28	0,0001	0,0059	5,45%
Prochlorperazyna	28	0,0000	4,2050	6,36%
Ondansetron	6	8,5101	9,3348	7,27%
Loperamid	28	0,6502	1,2583	5,45%
Lewetyracetam	28	1,9115	2,4354	7,27%
Średni koszt substancji stosowanych wspomagająco/cykl – perspektywa NFZ [PLN]				99,41
Średni koszt substancji stosowanych wspomagająco/cykl – perspektywa wspólna [PLN]				165,44

Substancja	Liczba DDD w ciągu jednego cyklu tj. 4 tygodni	Koszt za DDD – perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za DDD – perspektywa wspólna [PLN]	% pacjentów stosujących daną substancję
------------	--	--------------------------------------	--	---

* za autorami modelu, w przypadku tych samych substancji, ale inaczej raportowanych (inaczej zapisane nazwy substancji tj. omeprazole vs omeprazol) przyjęto takie same koszty;

** morfina, tramadol, prednizon refundowane są w różnych wskazaniach przy różnej odpłatności. W ramach niniejszej analizy, w zakresie powyżej wymienionych substancji, uwzględniono jedynie preparaty refundowane w ramach nowotworów złośliwych (odpłatność: bezpłatne do limitu finansowania). W komunikacie DGL raportowane są dane dla obu form odpłatności. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, koszty niniejszych substancji wyznaczono jedynie w oparciu o dane z obwieszczenia MZ.

2.5.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono w oparciu o statystyki JGP. Dla każdego z analizowanych zdarzeń niepożądanych dopasowano grupy JGP, w ramach których mogą być hospitalizowani pacjenci. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie koszty ponoszone na hospitalizacje pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane (przyjęto, że dane zdarzenie niepożądane zostanie wyleczone w trakcie hospitalizacji). Wartość hospitalizacji w danej grupie wyznaczono na podstawie załącznika nr 1a do Zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ. W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stomatologicznym tj. ropień zęba i krwotok z zębodołu, ich koszty wyznaczono w oparciu o dane raportowane w załączniku nr 1 do zarządzenia Nr 47/2018/DSOZ oraz informacji raportowanych w informatorze o zawartych umowach. Szczegółowe informacje odnośnie szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w zakładce „Dane wejściowe – Polska”.

W Tab. 32 podsumowano koszty ponoszone na leczenie zdarzeń niepożądanych.

Tab. 32. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	Koszt leczenia [PLN]
Anemia	1 208,58
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 867,97
Astenia	2 704,00
Zespół Behceta	2 475,53
Zawał serca	7 781,66
Arytmia serca	4 854,51
Zaćma	2 023,46
Zapalenie tkanki łącznej	4 435,00
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	4 728,05
Zaburzenia krzepnięcia	1 208,58
Zaburzenia poznawcze	1 913,31
Stan splątania	1 913,31
Obniżony apetyt	2 704,00
Alergiczne zapalenie skóry	1 785,00

Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	Koszt leczenia [PLN]
Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem	541,00
Cukrzyca	2 380,00
Dyzartria (upośledzenie wymowy)	1 676,00
Niestrawność	2 704,00
Duszność	2 596,00
Wydłużenie odstępu QT w EKG	1 772,20
Zatrucie pokarmowe	1 676,00
Napady uogólnione toniczno-kloniczne/incydent mózgowo-naczyniowy/udar zatorowy	5 417,46
Krwioplucie	2 096,74
Anemia krwotoczna	1 208,58
Nieprawidłowe działanie wątroby	3 137,00
Wodonercze	3 628,84
Hiperglikemia	2 596,00
Hiperlipidemia	3 137,00
Nadciśnienie	1 697,10
Hiponatremia	1 514,00
Hipofosfatemia	1 514,00
Niedotlenienie	2 596,00
Zakrzepica w miejscu infuzji	2 866,00
Chromanie przestankowe	9 366,71
Żółtaczką cholestatyczną	1 801,83
Wyniki laboratoryjne (w tym neutropenia, wysięk osierdziowy, hipokaliemia i hipofosfatemia)	1 862,15
Zaburzenie wątroby	3 137,00
Obrzęk płamki żółtej	2 271,00
Płyn w jamie opłucnej (wysięk nowotworowy)	2 866,00
Zapalenie opon mózgowych	4 164,00
Oslabienie mięśni	1 514,00
Nudności/wymioty /biegunka/zaparcie	1 514,00
Zaburzenie układu nerwowego	1 676,00
Zapalenie kości i stawów	3 365,13
Martwica kości	1 618,54
Ból	703,00
Zaburzenia trzustki	5 826,50
Parestezje	1 622,00
Zwężenie tętnicy obwodowej	9 366,71
Obwodowa neuropatia czuciowa	1 622,00
Reakcja nadwrażliwości na światło	2 271,00
Wysięk opłucnowy	2 866,00

Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	Koszt leczenia [PLN]
Zapalenie płuc	1 532,44
Zatorowość płucna	4 326,00
Gorączka	1 559,90
Martwica po naświetlaniu	2 325,50
Infekcja dróg oddechowych	2 096,74
Napady padaczkowe - napady częściowe proste	2 871,91
Infekcja skóry	2 163,00
Ropień podskórny	2 163,00
Obrzęk/ wysypka	2 325,50
Omdlenie	1 667,00
Ropień zęba	24,00
Krwotok z zębodołu	38,40
Gruźlicze zapalenie opłucnej	1 785,00
Urosepsa	7 571,00
Zmniejszenie masy ciała/zmęczenie/ ogólne pogorszenie stanu zdrowia/ odwodnienie	2 704,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądany dla brygatynibu/cykl [PLN]	235,60
Koszt leczenia zdarzeń niepożądany dla chemioterapii/cykl [PLN]	599,76

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. źródło danych dla krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS w przypadku brygatynibu, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS, czas trwania korzyści terapeutycznych, uwzględniona metoda porównania pośredniego;
- wartości użyteczności;

- parametry kosztowe: intensywność dawkowania, koszt podania brygatynibu, koszt opieki terminalnej.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 33. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty: 0% Efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytocznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6.
B	Horyzont czasowy	Dożywni horyzont czasowy (14,03 lata)	5 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badań, na podstawie których szacowano wartości parametrów z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ALTA, rozdział 1.6.
C	Źródła danych dla krzywej OS i PFS w przypadku brygatynibu*	Badanie ALTA i Study 101	Badanie ALTA	W ramach analizy podstawowej testowano krzywe Kaplana-Meiera uzyskane w wyniku połączenia danych z dwóch badań dla brygatynibu, w których uwzględniono wnioskowaną populację pacjentów tj. badanie ALTA i Study 1010. W ramach analizy wrażliwości testowano jedynie dane z badania ALTA, które w przypadku OS charakteryzowały się nieco lepszymi odsetkami przeżyć długoterminowych, rozdział 2.3.2.
D	Sposób oceny PFS	PFS oceniane przez badacza	PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający	PFS oceniane przez badacza raportowano zarówno w badaniu ALTA oraz Study 101, dlatego też PFS oceniane przez badacza uwzględniono w analizie podstawowej. PFS oceniane przez IRC raportowano jedynie w badaniu ALTA, co oznacza, że dla tego punktu końcowego w modelu uwzględnione są wyniki tylko z jednego badania dla brygatynibu, rozdział 2.3.2.2
E1	Model parametryczny dla OS	Gompertza	Wykładniczy	W analizie podstawowej uwzględniono model Gompertza, który charakteryzował się najbardziej pesymistycznymi prawdopodobieństwami przeżycia pacjentów i dostarczał długoterminowych szacunków najbardziej zbliżonych do tych raportowanych przez ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe modele parametryczne, które charakteryzowały się zbliżoną prognozą przeżycia w 40-letnim horyzoncie ekstrapolacji, rozdział 2.3.2.1.
E2			Weibulla	
E3			Uogólniony gamma	
E4			Gamma	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
F	model parametryczny dla PFS	Gompertza	Gamma	W ramach scenariusza podstawowego, podobnie jak w przypadku OS, dla PFS testowano model Gompertza, dzięki czemu krzywe OS i PFS przyjmują taki sam kształt i nie krzyżują się ze sobą, co pozwala uniknąć nieprawdopodobnych wyników. W dokumentacji złożonej do NICE [NICE 2018], komisja ERG sugerowała by w ramach analizy podstawowej w przypadku PFS, zamiast modelu Gompertza wybrać model gamma, który charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych z badania (w przypadku modelu gamma uzyskano najniższą wartość dla statystyk AIC i BIC). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w ramach analizy wrażliwości testowano dopasowanie modelu gamma do danych PFS, rozdział 2.3.2.2
G1	Metoda ITC uwzględniona w celu oszacowania HR dla porównania chemioterapii vs brygatynib w przypadku OS i PFS	NMA pełny MAIC FE, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 oraz źródło danych dla chemioterapii: ALUR i ASCEND-5 łącznie	NMA pełny MAIC FE, źródła danych dla brygatynibu: ALTA oraz źródło danych dla chemioterapii: ALUR i ASCEND-5 łącznie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki uzyskane z porównania pośredniego z dopasowaniem ze względu na populację (MAIC), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wyniki uzyskane z naiwnego porównania, bez korekty w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji uwzględnionych w porównywanych badaniach. W ramach analizy podstawowej uwzględniono HR uzyskany z NMA, tj. w przypadku brygatynibu jak i w przypadku chemioterapii uwzględniono wyniki raportowane we wszystkich dostępnych badaniach łącznie. Wyniki z NMA pochodzą z sieci, w których oprócz brygatynibu i chemioterapii uwzględniono również badania dla innych substancji tj. badania dla alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu, co może wpływać na ostateczne wyniki dla porównania chemioterapii względem brygatynibu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy wrażliwości testowano wyniki uzyskane z porównania danych pochodzących z poszczególnych badań dla chemioterapii z danymi z badań dla brygatynibu. W ramach analizy wrażliwości testowano również wariant, w którym jako źródło danych dla brygatynibu przyjęto badanie ALTA. W przypadku NMA w modelu uwzględniono wyniki uzyskane z modelu efektów statycznych oraz modelu efektów losowych. W analizie podstawowej uwzględniono wyniki otrzymane z modelu FE, natomiast w ramach analiz wrażliwości testowano wyniki z modelu RE, rozdział 2.3.3.
G2			NMA pełny MAIC RE, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 oraz źródło danych dla chemioterapii: ALUR i ASCEND-5 łącznie	
G3			NMA naiwne ITC FE, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 oraz źródło danych dla chemioterapii: ALUR i ASCEND-5 łącznie	
G4			NMA naiwne ITC RE, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 oraz źródło danych dla chemioterapii: ALUR i ASCEND-5 łącznie	
G5			Pełny MAIC, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 oraz źródło danych dla chemioterapii: ALUR	
G6**			Pełny MAIC, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 w przypadku OS i ALTA w przypadku PFS oraz źródło danych dla chemioterapii: ASCEND-5	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
G7			Naiwne ITC, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 oraz źródło danych dla chemioterapii: ALUR	
G8**			Naiwne ITC, źródła danych dla brygatynibu: ALTA/Study 101 w przypadku OS i ALTA w przypadku PFS oraz źródło danych dla chemioterapii: ASCEND-5	
H1	Czas trwania korzyści terapeutycznych	Ciągła korzyść terapeutyczna, tj. krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy	Korzyści terapeutyczne ustają po 5 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określonemu dla BSC	Ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym, rozdział 2.3.2.1.
H2			Korzyści terapeutyczne ustają po 10 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określonemu dla BSC	
I2	Wartości użyteczności	Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Chouaid 2013	Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
I2			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
I3			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
14			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: również na podstawie ALTA	W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano by wartości użyteczności dla populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanzacją w genie ALK oraz po uprzednim nieskutecznym leczeniu kryzotynibem. Ze względu na fakt, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu ALTA odpowiadała wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, że badanie ALTA stanowiło główne źródło danych wykorzystanych w modelu odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu, w ramach analizy podstawowej testowano wariant, w którym przyjęto wartości użyteczności oszacowane na podstawie mapowania kwestionariusza wykorzystanego w badaniu ALTA z wykorzystaniem modelu HRQoL opartego na dwóch kategoriach ORR. W analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła użyteczności oraz alternatywne modele HRQoL wykorzystane w celu oszacowania wartości użyteczności na podstawie wyników badania ALTA. W przypadku pacjentów znajdujących się w stanie progresji choroby, w analizie podstawowej uwzględniono dekrement użyteczności związany z progresją choroby raportowany w Chouaid 2013. W ramach analiz wrażliwości testowano alternatywne źródła odnośnie użyteczności dla pacjentów znajdujących się w stanie progresji choroby, rozdział 2.4.
15			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Nafees 2008	
16			Wszystkie użyteczności na podstawie Chouaid 2013	
17			Wszystkie użyteczności na podstawie Nafees 2008	
J	Intensywność dawkowania brygatynibu i chemioterapii	Brygatynib: 88,90% Chemioterapia: 98,25%	Brygatynib: 100% Chemioterapia: 100%	W analizie podstawowej przyjęto intensywność dawkowania zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniu ALTA (w przypadku brygatynibu) oraz w badaniu ASCEND-5 (w przypadku chemioterapii). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym intensywność dawkowania wynosi 100%, rozdział 2.5.1 i 2.5.2.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
K	Koszt podania brygatynibu	0,00 PLN	108,16 PLN/cykl	Brygatynib jest lekiem stosowanym doustnie, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto, że nie generuje kosztów podania, wydawany jest on w ramach monitorowania prowadzonego we wnioskowanym programie lekowym. Ze względu na fakt, że w modelu dostępna była opcja testowania kosztów podania brygatynibu oraz biorąc pod uwagę opinię analityków AOTMiT przedstawioną w AWA dla kryzotyribu [AWA Xalkori 2017] (analitycy zalecali uwzględnienie kosztów podania kryzotyribu, który podobnie jak brygatynib jest lekiem stosowanym doustnie), w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym analizowano koszt podania brygatynibu, rozdział 2.5.3.
L	Koszt opieki terminalnej	7 144,78 PLN	3 848,66 PLN	W modelu możliwe było wybranie przedziału czasu, w którym naliczane mają być koszty opieki terminalnej tj. 4 lub 8 tygodni. W ramach analizy podstawowej przyjęto, 8-tygodniowy koszt opieki terminalnej. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy okres tj. 4 tygodnie, rozdział 2.5.6.

ERG – Evidence Review Group; BoR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); FE – model efektów stałych (ang. *fixed effect*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); ITC – porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*); MAIC – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, po dopasowaniu populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); RE – model efektów losowych (ang. *random effect*).

* w przypadku krzywej ToT (czas leczenia, ang. *time on treatment*) dysponowano jedynie wynikami z badania ALTA;

** w przypadku scenariusza G6 oraz G8, w przypadku PFS, jako źródło danych dla brygatynibu należy uwzględnić tylko badanie ALTA, ze względu na fakt, że w badaniu Study 101 nie dysponowano wynikami oceny PFS przez Niezależny Komitet Oceniający, a tylko taki PFS uwzględniono w badaniu ASCEND-5.

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (2000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować w komórce E15 w arkuszu „PSA”): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że

analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 139 953 PLN).

W Tab. 34 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tab. 34. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład*	Parametr
Normalny	Zużycie zasobów uwzględnionych w kosztach monitorowania leczenia do progresji choroby oraz w kosztach leczenia po progresji choroby (tj. częstotliwość wizyt u onkologa, RTG, TK itp.)
Wielowymiarowy rozkład normalny	Parametry rozkładów dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera z badania ALTA/Study 101 (tj. krzywe OS, PFS, ToT), wyniki porównania pośredniego dla OS (porównanie naiwne z NMA i MAIC z NMA), parametry wykorzystane w celu szacowania wartości użyteczności uzyskanych w wyniku mapowania danych z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 na wartości EQ-5D
Log normalny	Wyniki porównania pośredniego dla OS i PFS (porównanie naiwne bez NMA i MAIC bez NMA)
Beta	Intensywność dawkowania brygatynibu i chemioterapii, wartości użyteczności z Nafees 2008 i Chouaid 2013,
Gamma	Koszty zasobów wykorzystywanych w monitorowaniu leczenia do progresji choroby oraz w leczeniu po progresji choroby (tj. koszt wizyt u onkologa, koszt RTG, koszt TK itp.), koszty podania leczenia (podanie brygatynibu), koszty leków stosowanych wspomagająco

* w ramach analizy PSA testowane były również wyniki porównania pośredniego dla PFS (porównanie naiwne z NMA i MAIC z NMA) oraz wyniki porównania pośredniego dla ORR (porównanie naiwne z NMA i MAIC z NMA), w tym przypadku dane do PSA są bezpośrednio pobierane z arkusza CODA (ang. *convergence diagnosis and output analysis*). W powyższym arkuszu zawarto listę 10 000 HR wygenerowanych za pomocą rozkładów *a posteriori* (rozkłady parametrów po uwzględnieniu zaobserwowanych danych) dla każdej z analizowanych metod NMA i dla każdego dostępnego w modelu porównania. Nie sprecyzowano jakie rozkłady wykorzystano w celu wygenerowania powyższych wartości.
OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); RTG – zdjęcie rentgenowskie; TK – tomografia komputerowa; ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*).

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).
2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Natomiast w przypadku przypisania chemioterapii skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu, tj. przyjęcia HR dla OS i PFS na poziomie 1 oraz uwzględnienia częstości zdarzeń niepożądanych dla chemioterapii na takim samym poziomie jak dla brygatynibu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY, tj. w przypadku obu interwencji uzyskano QALY na poziomie 2,45.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano brygatynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem [AEK Alunbrig], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać uwzględnienie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, dotyczących długoterminowych przeżyć w grupie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.3.2.1). Powyższe dane wykorzystano w celu wyboru modelu parametrycznego najlepiej odwzorowującego przeżycie pacjentów z ALK dodatnim NDRP. Uwzględniając dane przekazane przez ekspertów klinicznych uznano, że model Gompertza charakteryzuje się długoterminowymi odsetkami przeżyć najbardziej zbliżonymi do tych raportowanych przez klinicystów.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w której oceniano brygatynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem [NICE 2018] – patrz aneks 2. Na stronie agencji NICE był dostępny raport dostarczony przez wnioskodawcę, w którym wykorzystano model oceniany również w ramach niniejszej analizy. W submisji złożonej do NICE brygatynib porównano jedynie względem cerytynibu, w związku z czym niemożliwe było porównanie wyników przedstawionych w raporcie złożonym do NICE z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy (w niniejszej analizie jako technologię opcjonalną dla brygatynibu uwzględniono chemioterapię). ERG nie wykryła poważnych błędów w strukturze modelu (zidentyfikowano jedynie drobny błąd w zakresie szacowania czasu leczenia po przekroczeniu progresji, który po skorygowaniu miał niewielki wpływ na ostateczne wyniki, ponadto w polskich warunkach opcja leczenia po przekroczeniu progresji nie jest uwzględniana). ERG potwierdziła, że sposób ekstrapolacji OS przyjęty przez autorów modelu oraz uwzględnione wartości użyteczności są prawidłowe. W zakresie ekstrapolacji PFS, komisja miała zastrzeżenia donośnie wybranego w analizie podstawowej modelu parametrycznego, tj. modelu Gompertza, sugerując, że w analizie podstawowej powinien zostać wybrany model gamma, w przypadku którego uzyskano najlepsze dopasowanie do danych z badania ALTA/Study 1010. Model gamma, sugerowany przez ERG, testowano w ramach analizy wrażliwości. ERG nie zgodziła się również z założeniem przyjętym przez autorów modelu odnośnie ciągłej korzyści terapeutycznej (w przypadku OS i PFS). Eksperti kliniczni potwierdzili, że przyjęcie założenia odnośnie kontynuacji korzyści terapeutycznych przez kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia jest rozsądne, przy czym podkreślili, że istnieją ograniczone dowody świadczące o długoterminowych korzyściach odnoszonych po

zaprzestaniu leczenia i zaznaczyli, że w przypadku leczenia brygatynibem korzyści terapeutyczne po zaprzestaniu leczenia mogą być kontynuowane dłużej względem cerytynibu (ze względu na wyższą skuteczność brygatynibu w ośrodkowym układzie nerwowym). ERG przeprowadziła swoje własne kalkulacje odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych po zaprzestaniu leczenia. W wyniku uwzględnienia obliczeń ERG, uzyskano niewiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów po 3 latach, tj. uzyskano zbyt niskie prawdopodobieństwa przeżycia – komitet do spraw oceny technologii nie zaakceptował podejścia ERG, przy czym podkreślił, że metodyka przedstawiona przez ERG byłaby odpowiednia, jeżeli uzyskanoby wiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym. Pozostałe zarzuty ERG były nieistotne z punktu widzenia oceny w Polsce, tj. sposób uwzględnienia wyników z ITC dla porównania cerytynibu względem brygatynibu w przypadku PFS (powyższa uwaga dotyczy porównania z cerytynibem, a jak wspomniano powyżej, cerytynib w warunkach polskich nie stanowi technologii opcjonalnej dla brygatynibu), modelowanie czasu leczenia po progresji choroby, uwagi dotyczące danych kosztowych.

3 Wyniki

3.1 Perspektywa NFZ

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

[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 text]

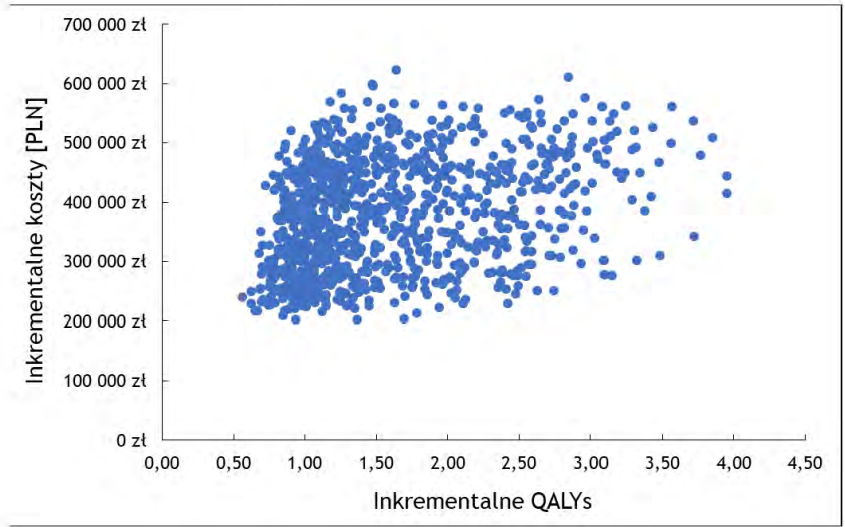
[Redacted text]

[Redacted text]

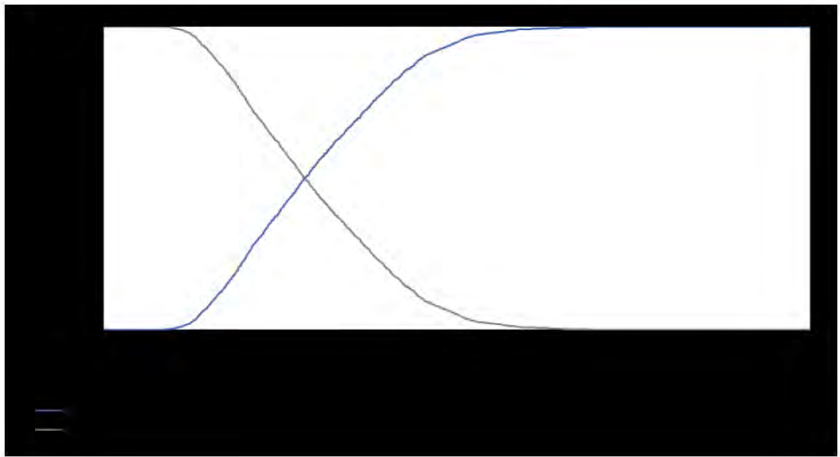
[Redacted text]

[Redacted text]

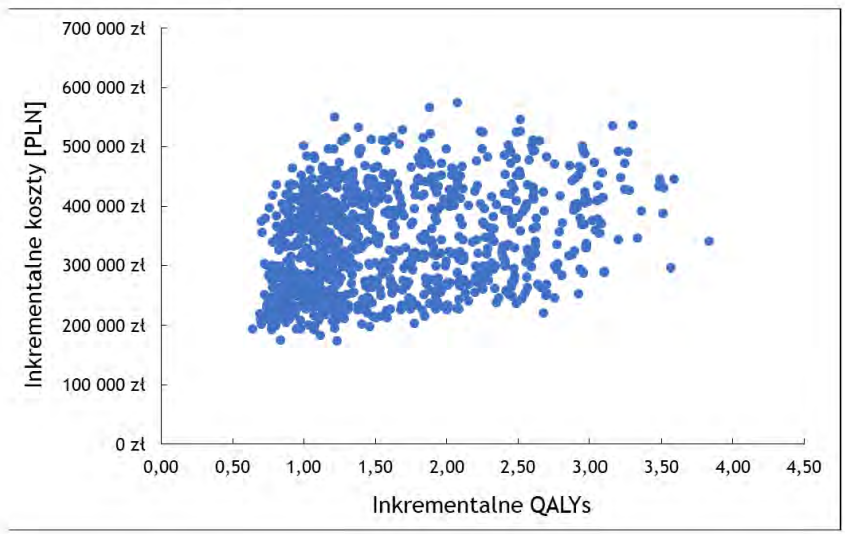
[Redacted text]



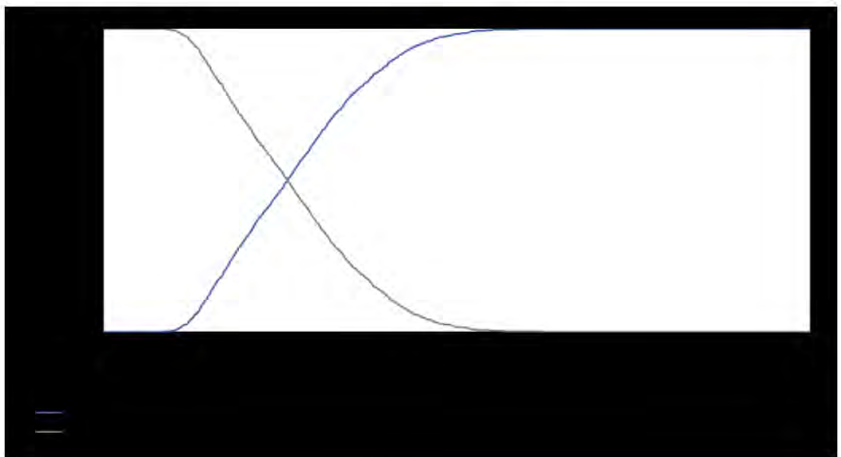
[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

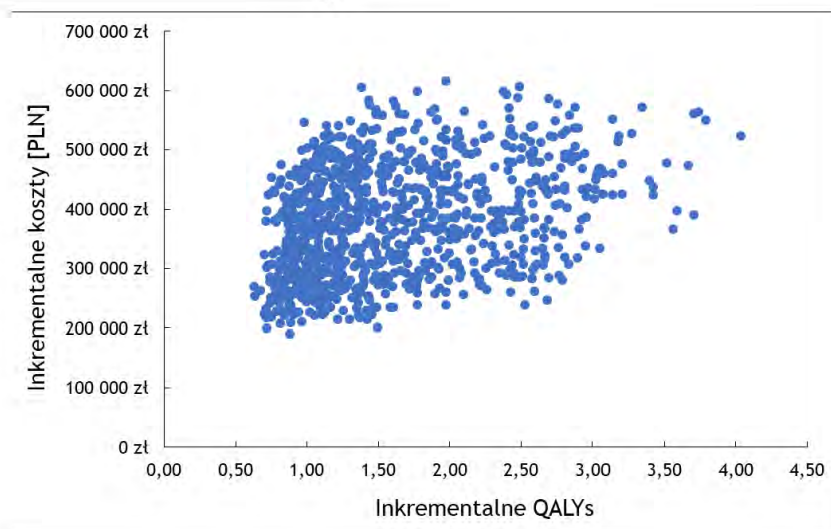
[Redacted text]

[Redacted text]

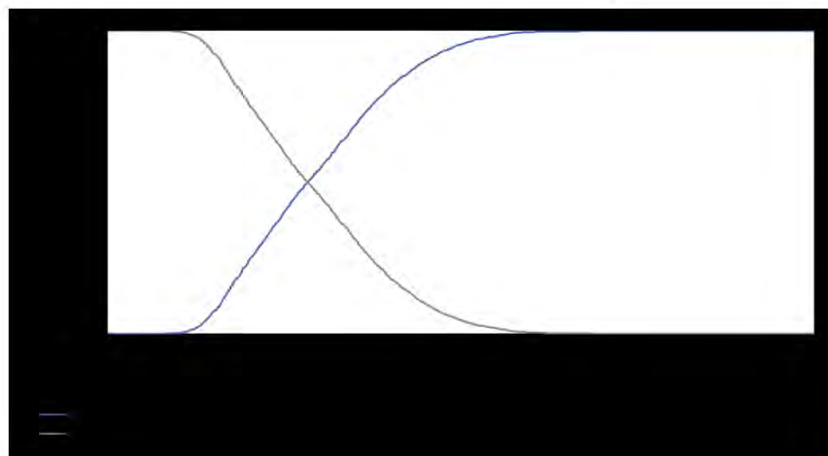
3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

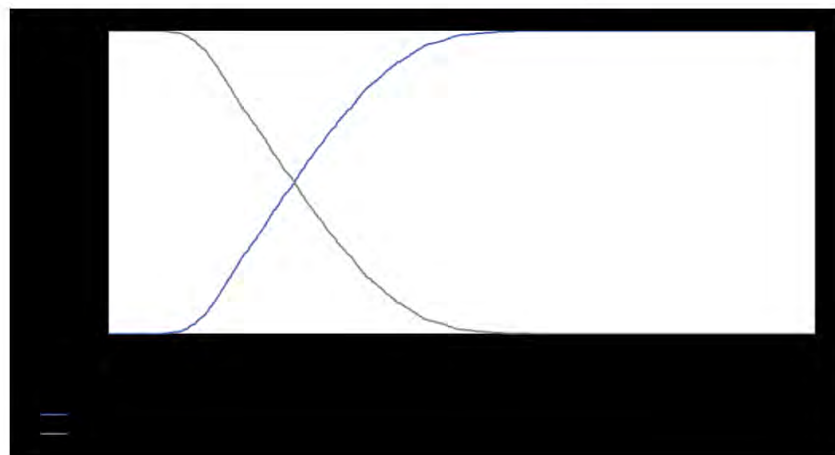
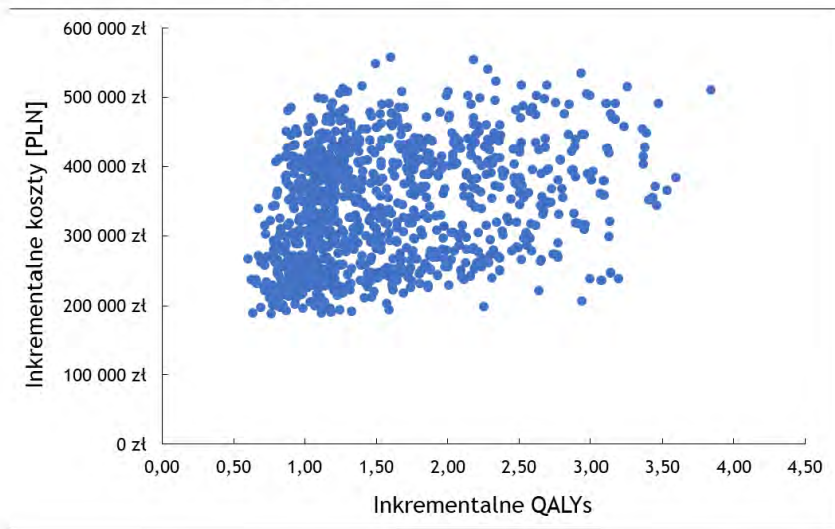
[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]





4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących brygatynib z chemioterapią, w celu porównania skuteczności brygatynibu względem chemioterapii, zastosowano trzy metody statystyczne umożliwiające pośrednie porównanie interwencji: porównanie naiwne (bez korekty odnośnie populacji), porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – po dopasowaniu populacji (MAIC) oraz wyniki metaanalizy sieciowej. Wiarygodność wniosków płynących z porównań pośrednich obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy, zwłaszcza pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. W celu korekty tych różnic, w ramach analizy podstawowej, wykorzystano wyniki uzyskane z MAIC, tj. porównania w przypadku którego dokonano korekty w zakresie analizowanych populacji.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy – horyzont zbliżony do horyzontu badania ALTA.
- W zakresie schematów chemioterapii stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów, zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA dla alektynibu, w niniejszej analizie uwzględniono: pemetreksed, docetaksel oraz cytostatyki stosowane *off-label* (gemcytabinę, winorelbineę oraz paklitaksel). Wszystkie badania zidentyfikowane dla chemioterapii, tj. ALUR oraz ASCEND-5 w ramieniu chemioterapii uwzględniały stosowanie jedynie pemetreksedu oraz docetakselu. W toku przeszukiwania baz danych [AEK Alunbrig], nie zidentyfikowano innych badań, w których oceniano inne substancje stosowane w ramach chemioterapii we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia po stronie chemioterapii uwzględniono jedynie pemetreksed i docetaksel, natomiast cytostatyki w modelu zostały uwzględnione jedynie w zakresie danych kosztowych. Ze względu na brak innych rozwiązań (przede wszystkim ze względu na brak odpowiednich danych), powyższe podejście można uznać za prawidłowe. Należy również podkreślić, że zgodnie z danymi przedstawionymi przez eksperta klinicznego w AWA dla alektynibu, większość pacjentów stosuje pemetreksed i docetaksel, tj. odpowiednio 60% i 20%, natomiast cytostatyki *off-label* stosuje jedynie 5% pacjentów.
- W zakresie wyników z porównania pośredniego, w analizie podstawowej uwzględniono wyniki pochodzące z NMA, tj. wyniki uzyskane ze wszystkich badań łącznie (HR uzyskany z porównania danych z badań ALUR i ASCEND-5 łącznie

względem danych dla brygatynibu – dane z badań ALTA/Study 101). Wyniki z NMA pochodzą z sieci, w której oprócz brygatynibu i chemioterapii uwzględniono również badania dla innych substancji (alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu), co może wpływać na ostateczne wyniki dla porównania chemioterapii względem brygatynibu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy wrażliwości testowano wyniki uzyskane za pomocą innych dostępnych metod porównania pośredniego, m.in. wyniki uzyskane z porównania danych pochodzących z pojedynczych badań dla chemioterapii względem danych dla brygatynibu.

- W analizie, założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla brygatynibu, jak i chemioterapii, co oznacza że krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy. Powyższe założenie zostało zakwestionowane przez komisję ERG. Eksperci kliniczni NICE potwierdzili, że przyjęcie założenia odnośnie kontynuacji korzyści terapeutycznych przez kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia jest zasadne, przy czym podkreślili, że istnieją ograniczone dowody świadczące o długoterminowych korzyściach odnoszonych po zaprzestaniu leczenia. Komisja ERG przeprowadziła swoje własne kalkulacje odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych po zaprzestaniu leczenia. W wyniku uwzględnienia obliczeń ERG, uzyskano niewiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów po 3 latach, tj. uzyskano zbyt niskie prawdopodobieństwa przeżycia – komitet do spraw oceny technologii nie zaakceptował podejścia ERG. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym.
- W zakresie danych uzyskanych z porównania pośredniego, w modelu przedstawiono odwrotne statystyki, tj. wyniki uzyskane dla porównania komparatora względem interwencji (w analizie klinicznej raportowane są wyniki z porównania interwencji względem komparatora).
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, w grupie pacjentów u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych. W przypadku, gdy zakres przeprowadzonej ankiety pokrywał się z danymi ekspertów opiniujących w ramach analiz weryfikacyjnych dla cerytynibu oraz alektynibu, wówczas powyższe dane uznano za nadrzędne i nie wykorzystywano wyników z własnego badania ankietowego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w zakresie następujących parametrów: schematy chemioterapii stosowane w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, przyjęto założenia przedstawione w AWA dla alektynibu.

5 Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

[Redacted content]

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w szczególności z rearanżacją w genie ALK oraz po nieskuteczności terapii kryzotynibem;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, tj. choroba bez progresji, progresja choroby;
- badania, w których raportowano wartości dekrementu użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 03.01.2019.

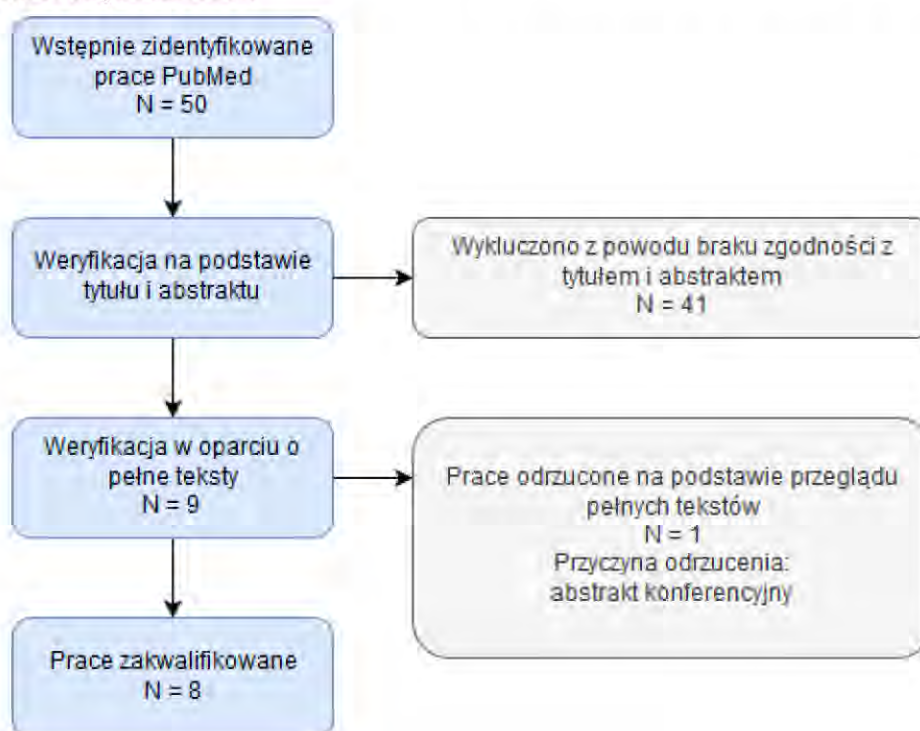
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH Terms]	46395
#2	Carcinoma, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	46395
#3	Carcinomas, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	1
#4	Lung Carcinoma, Non*Small*Cell [Text Word]	46395
#5	Lung Carcinomas, Non*Small*Cell [Text Word]	52762
#6	Non*Small*Cell Lung Carcinomas [Text Word]	950
#7	Nonsmall Cell Lung Cancer [Text Word]	2308
#8	Non*Small*Cell Lung Carcinoma [Text Word]	47828
#9	Carcinoma, Non*Small Cell Lung [Text Word]	46395
#10	Non*Small Cell Lung Cancer [Text Word]	47930
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	64952
#12	Euroqol [Text Word]	4538
#13	EQ-5D [Text Word]	6526
#14	#12 OR #13	8593

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 50 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 8 badań, z czego jedno zidentyfikowano w trakcie przeglądu referencji.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 16.

Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 46 oraz Tab. 47 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 46. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Blackhall 2014	Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2014 Nov;9(11):1625-33.

Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 Aug;8(8):997-1003.
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2008 Dec;62(3):374-80.
Hurry 2016	Hurry M, Zhou ZY, Zhang J, Zhang C, Fan L, Rebeira M, Xie J. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. <i>J Med Econ.</i> 2016 Oct;19(10):936-44.
Iyer 2013	Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. <i>Lung Cancer.</i> 2013 Aug;81(2):288-93.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008;6:84. (z referencji)
Taipale 2017	Taipale K, Winfree KB, Boye M, Basson M, Sleilaty G, Eaton J, Evans R, Chouaid C. A cost-effectiveness analysis of first-line induction and maintenance treatment sequences in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in France. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2017 Aug 16;9:505-518.
Trippoli 2001	Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. <i>Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. Pharmacoeconomics.</i> 2001;19(8):855-63.

Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Paracha 2018	Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2018 Sep 12;16(1):179.	Abstrakt konferencyjny

Omówienie włączonych badań

W Tab. 45 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Blackhall 2014	Analiza post-hoc badania PROFILE 1007, dotyczącego uprzednio leczonych pacjentów z NDRP z rearanzacją w genie ALK, porównującego kryzotynib z chemioterapią. Wyniki raportowane przez pacjentów oceniano przed rozpoczęciem leczenia, w 1. dniu każdego cyklu i po zakończeniu leczenia. Ogólny stan zdrowia mierzono za pomocą wizualnej skali analogowej EuroQol-5D, a wskaźniki stanu użyteczności zdrowotnej oceniano przy użyciu systemu opisowego EuroQol-5D.	Wyjściowa miara użyteczności EQ-5D: średnia (SD): pacjenci przyjmujący kryzotynib: 0,73 (0,24) pacjenci przyjmujący chemioterapię: 0,70 (0,26) pacjenci przyjmujący pemetreksed: 0,73 (0,24) pacjenci przyjmujący docetaksel: 0,67 (0,29)

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
		Miara użyteczności EQ-5D w trakcie terapii: średnia (SD): pacjenci przyjmujący kryzotynib: 0,82 (0,01) pacjenci przyjmujący chemioterapię: 0,73 (0,02) pacjenci przyjmujący pemetreksed: 0,74 (0,02) pacjenci przyjmujący docetaksel: 0,66 (0,04)
Chouaid 2013	Prospektywne badanie jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP przeprowadzone w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji. HRQOL oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQol (EQ-5D) i narzędzia EQ-5D, oceniano także wyniki EQ-VAS.	Wartości użyteczności EQ-5D: średnia (SD): w całej populacji: 0,66 (0,29) pacjenci bez progresji, leczenie 1. linii: 0,71 (0,24) progresja choroby, leczenie 1. linii: 0,67 (0,20) pacjenci bez progresji, leczenie 2. linii: 0,74 (0,18) progresja choroby, leczenie 2. linii: 0,59 (0,34) pacjenci bez progresji, leczenie 3/4. linii: 0,62 (0,29) progresja choroby, leczenie 3/4. linii: 0,46 (0,38) progresja choroby: 0,70 (0,25) pacjenci bez progresji: 0,58 (0,32)
Doyle 2008	Celem badania było opisanie wartości użyteczności dla zaawansowanego, przerzutowego NDRP, a także określenie wartości utraty użyteczności związanej z określonymi objawami choroby. W badaniu zastosowano metodę standard gamble i skalę VAS. Wartości użyteczności wyliczono przy użyciu EQ-5D.	Wartości użyteczności EQ-5D VAS: odpowiedź na leczenie: 0,712 stabilna choroba: 0,626 stabilna choroba i kaszel: 0,580 stabilna choroba i duszność: 0,576 stabilna choroba i ból: 0,557 stabilna choroba i kaszel, duszność oraz ból: 0,461
Hurry 2016	Ocena efektywności kosztowej certynibu w porównaniu z terapiami alternatywnymi u pacjentów, którzy przerwali leczenie kryzotynibem w niedrobnokomórkowym raku płuca z rearanżacją w genie ALK z perspektywy kanadyjskiej publicznej opieki zdrowotnej. Wartości użyteczności opracowano na podstawie badań jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP przeprowadzonych w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji. Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza EuroQol (EQ-5D) i wizualnej skali analogowej.	Wartości użyteczności EQ-5D VAS: pacjenci leczeni certynibem: 0,629 pacjenci leczeni pemetreksedem: 0,626 pacjenci leczeni docetakselem: 0,621 pacjenci leczeni BSC: 0,620

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Iyer 2013	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (stadium III/IV) we Francji i Niemczech, którzy zostali rekrutowani do wielośrodkowego badania przekrojowego. Do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem użyto skali VAS, FACT-L i pięciowymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D).	Wartości użyteczności EQ-5D: średnia (SD): w całej populacji: 0,58 (0,35) leczeni pierwszą linią: 0,63 (0,31) leczeni drugą linią: 0,53 (0,38)
Nafees 2008	Celem tego badania było uzyskanie wartości użyteczności w UK dla różnych stadiów NDRP i różnych toksyczności stopnia III/IV powszechnie związanych z leczeniem chemioterapią. Określono także wartości dekrementu użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi.	Wartości użyteczności EQ-5D VAS: stabilna choroba bez toksyczności: 0,653 progresja choroby: 0,473 odpowiedź na leczenie: 0,673 odpowiedź na leczenie + biegunka: 0,626 odpowiedź na leczenie + zmęczenie: 0,599 odpowiedź na leczenie + gorączka neutropeniczna: 0,582 odpowiedź na leczenie + utrata włosów: 0,628 odpowiedź na leczenie + nudności/wymioty: 0,624 odpowiedź na leczenie + neutropenia: 0,583 odpowiedź na leczenie + wysypka: 0,640 stabilna choroba + zmęczenie: 0,580 stabilna choroba + gorączka neutropeniczna: 0,563 stabilna choroba + utrata włosów: 0,608 stabilna choroba + nudności/wymioty: 0,605 stabilna choroba + neutropenia: 0,563 stabilna choroba + wysypka: 0,621 Dekrementy użyteczności: neutropenia: -0,08973 gorączka neutropeniczna: -0,09002 zmęczenie: -0,07346 nudności i wymioty: -0,04802 biegunka: -0,0468 utrata włosów: -0,04495 wysypka: -0,03248

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Taipale 2017	Analiza kosztowej efektywności pierwszej linii leczenia indukcyjnego i leczenia podtrzymującego u pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP we Francji.	Wartości za opracowaniem Nafees 2008
Trippoli 2001	Celem badania było określenie jakości życia i wartości użyteczności u pacjentów z NDRP za pomocą kwestionariuszy SF-36 i EuroQOL, a także ocena wpływu niektórych zmiennych klinicznych na jakość życia i użyteczność oraz ocena korelacji między pomiarami uzyskanymi za pomocą 2 kwestionariuszy.	Wartości użyteczności EQ-5D: średnia (SD): mężczyźni: 0,58 (0,34) kobiety: 0,67 (0,16) po operacji: 0,56 (0,27) nieoperowani: 0,59 (0,35) stosujący chemioterapię: 0,59 (0,32) niestosujący chemioterapii: 0,57 (0,39) stosujący radioterapię: 0,53 (0,30) niestosujący radioterapii: 0,60 (0,34) z przerzutami: 0,53 (0,36) bez przerzutów: 0,68 (0,24) wiek < 65. r.ż.: 0,64 (0,31) wiek ≥ 65. r.ż.: 0,54 (0,34) < 12 m-cy od diagnozy: 0,61 (0,34) ≥ 12 m-cy od diagnozy: 0,50 (0,30)

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania brygatynibu w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotyningiem. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania brygatynibu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. chemioterapii i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 49 i Tab. 50.

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 14.01.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	AP26113 [Supplementary Concept]	26
#2	brigatinib [Text Word]	75
#3	Alunbrig [Text Word]	3
#4	AP26113[Text Word]	55

#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	99
#6	Economics[MeSH Terms]	570 847
#7	Economic*[Text Word]	625 049
#8	cost*[Text Word]	521 213
#9	#9 OR #10 OR #11	1 145 066
#10	#8 AND #12	2

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 14.01.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	brigatinib	34
#2	Alunbrig	0
#3	AP26113	4
#4	#1 OR #2 OR #3	34
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 417
#6	Economic*	24 627
#7	cost*	60 215
#8	#5 OR #6 OR #7	68 985
#9	#4 AND #8	0

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej spełniającej założone kryteria włączenia.

Ze względu na niezidentyfikowanie żadnej analizy ekonomicznej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, dodatkowo przejrzano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji/organizacji działających na rzecz ochrony zdrowia. Jedynie na stronie brytyjskiej agencji NICE zamieszczono informację o przygotowywanej ocenie brygatynibu stosowanego w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem – przewidywana data publikacji: 13 lutego 2019 [NICE 2018]. Na stronie agencji NICE był dostępny raport dostarczony przez wnioskodawcę, w którym wykorzystano model oceniany również w ramach niniejszej analizy. W submisji złożonej do NICE brygatynib porównano względem cerytynibu. Niniejsza analiza dotyczy porównania brygatynibu względem chemioterapii, w związku z czym w niniejszym rozdziale odstępiono od szczegółowego omówienia wyników przedstawionych w raporcie złożonym do NICE. Dane z submisji NICE, wykorzystano przy analizie konwergencji tj. szczególną uwagę zwrócona na wnioski płynące z oceny modelu ekonomicznego przez ERG (ang. *Evidence Review Group*).

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 17.

Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



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

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

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

[REDACTED]

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie brygatynibu względem alektynibu, cerytynib, kryzotynibu, chemioterapii i BSC (najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*). Ze wszystkich powyżej wymienianych substancji, w polskich warunkach, jedynie chemioterapia stanowi technologię opcjonalną dla brygatynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane wejściowe – Polska”. Polskie dane kosztowe, podpięto w arkuszu „Cost” oraz „AEs”, poprzez zastosowanie komórek modyfikowalnych.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem zielonym):
 - „Controls” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu tj. horyzont czasowy, stopy dyskontowania, charakterystyka pacjentów, analizowane technologie opcjonalne, źródła danych oraz modele parametryczne dopasowane do poszczególnych analizowanych krzywych Kaplana-Meiera tj. OS, PFS i ToT, założenia dotyczące czasu leczenia pacjentów;
 - „OS”, „PFSINV”, „PFSIRC”, „ToT” – arkusz, w których zaimplementowano parametry niezbędne do wygenerowania poszczególnych krzywych parametrycznych oraz wygenerowano krzywe dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera dla OS, PFS i ToT;
 - „Efficacy” – arkusz, w którym wybierane są metody porównania pośredniego dla OS i PFS, umożliwiające porównanie brygatynibu względem wybranej technologii opcjonalnej oraz definiowane są założenia odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznej;
 - „CODA” – arkusz, w którym zawarto listę 10 000 HR (HR uzyskane z NMA) wygenerowanych za pomocą rozkładów a posteriori (rozkłady parametrów po uwzględnieniu zaobserwowanych danych) dla każdej z analizowanych metod NMA i dla każdego dostępnego w modelu porównania;
 - „ORR” – arkusz, w którym podsumowano dane z zakresu odpowiedzi na leczenie dla brygatynibu oraz dla analizowanych komparatorów;
 - „AEs” – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń w ramieniu brygatynibu oraz w ramieniu analizowanych komparatorów. Ponadto w powyższym arkuszu zawarto również koszty ponoszone na leczenie poszczególnych AEs;

- „HRQL” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
- „Cost” – arkusz podsumowujący dane kosztowe dla wszystkich analizowanych kategorii;
- „Dane wejściowe – Polska” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w Polsce;
- „Komunikat DGL” – podsumowanie danych z aktualnych komunikatów DGL;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem fioletowym):
 - „Results” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
 - „OWSA” – arkusz z wykresem tornado, podsumowujący wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości;
 - „PSA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
 - „SA” i „SA (2)” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
- arkusze obliczeniowe (nieoznaczone żadnym kolorem):
 - „Brigatinib” – główne obliczenia dla ramienia brygatynibu na podstawie wyników pochodzących z badań ALTA oraz Study 101;
 - „Chemotherapy” – główne obliczenia dla ramienia chemioterapii na podstawie wyników pochodzących z badań ALUR i ASCEND-5.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: „Scenario analysis”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce E15 w arkuszu „PSA”, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 2000). Czas takiej analizy to kilka minut. W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Ze względu na brak możliwości wykorzystania makr stworzonych przez autorów modelu w celu wygenerowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości (w ramach SA zaimplementowanych w modelu generowane były jedynie koszty inkrementalne dla porównania brygatynibu względem chemioterapii), przygotowano własne makro umożliwiające przeprowadzenie analizy wrażliwości. Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami *SA*) umieszczono w arkuszu „Scenario analysis”. Czas takiej analizy to kilka minut.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.	14
Rys. 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS.....	16
Rys. 3. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS – całkowite przeżycie w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.....	18
Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.	20
Rys. 5. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS – przeżycie wolne od progresji w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.	22
Rys. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT.....	23
Rys. 7. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla ToT – czas leczenia w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.....	24
Rys. 8 Wykres rozrzutu dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena bez RSS, perspektywa NFZ.....	77
Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena bez RSS, perspektywa NFZ.....	77
Rys. 10 Wykres rozrzutu dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena z RSS, perspektywa NFZ.....	78
Rys. 11. Krzywa akceptowalności dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena z RSS, perspektywa NFZ.....	78
Rys. 12 Wykres rozrzutu dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena bez RSS, perspektywa wspólna.....	90
Rys. 13. Krzywa akceptowalności dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena bez RSS, perspektywa wspólna.....	90
Rys. 14 Wykres rozrzutu dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena z RSS, perspektywa wspólna.....	91
Rys. 15. Krzywa akceptowalności dla porównania brygatynibu vs chemioterapia, cena z RSS, perspektywa wspólna.....	91
Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	98
Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	105

Spis tabel

Tab. 1. Dane demograficzne wykorzystane w analizie.	9
Tab. 2. Ceny preparatu Alunbrig®.	11
Tab. 3. Statystyki dopasowania danych do OS.	16
Tab. 4. Prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów stosujących brygatynib (ALTA/Study 101).	17
Tab. 5. Statystyki dopasowania danych do PFS.	21
Tab. 6. Statystyki dopasowania danych do ToT.	24
Tab. 7. HR dla OS oszacowane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu.	26
Tab. 8. HR dla PFS oszacowane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu.	27
Tab. 9. OR dla ORR oszacowane dla porównania chemioterapii względem brygatynibu. ...	28
Tab. 10. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu.	30
Tab. 11. Podsumowanie założeń modelu HRQoL dopasowanego do danych z badania ALTA.	34
Tab. 12. Podsumowanie wyników z poszczególnych analizowanych modeli regresji.	35
Tab. 13. Wartości użyteczności w zależności od analizowanej kategorii odpowiedzi.	36
Tab. 14. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem progresji.	37
Tab. 15. Dekrement związany z doświadczeniem co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3/4.	38
Tab. 16. Dekrement raportowane w badaniu Chouaid 2013 oraz Nafees 2008.	38
Tab. 17. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu.	39
Tab. 18. Koszt preparatów Alunbrig® (bez RSS).	42
Tab. 19. Koszt preparatów Alunbrig® (z RSS).	42
Tab. 20. Substancje uwzględnione w ramach chemioterapii.	43
Tab. 21. Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach chemioterapii.	43
Tab. 22. Koszty chemioterapii.	44
Tab. 23. Koszty podania.	46
Tab. 24. Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby w przypadku terapii brygatynibem.	47
Tab. 25. Procedury uwzględnione w ramach monitorowania pacjentów stosujących chemioterapię.	47
Tab. 26. Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby w przypadku chemioterapii.	48
Tab. 27. Procedury uwzględnione w ramach postępowania z pacjentami po progresji choroby.	49
Tab. 28. Koszty postępowania z pacjentami po progresji choroby.	50

Tab. 29. Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum oraz hospitalizacji w ramach opieki terminalnej.	51
Tab. 30. Koszty opieki terminalnej.	52
Tab. 31. Koszty leków stosowanych wspomagająco.	53
Tab. 32. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	55
Tab. 33. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	58
Tab. 34. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.	63
Tab. 35. Wyniki analizy podstawowej: brygatynib vs chemioterapia, perspektywa NFZ. ...	66
Tab. 36. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena bez RSS, perspektywa NFZ.	69
Tab. 37. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.	71
Tab. 38. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena z RSS, perspektywa NFZ.	73
Tab. 39. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.	75
Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej: brygatynib vs chemioterapia, perspektywa wspólna.	79
Tab. 41. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena bez RSS, perspektywa wspólna.	81
Tab. 42. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa wspólna.	83
Tab. 43. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena z RSS, perspektywa wspólna.	85
Tab. 44. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs chemioterapia – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa wspólna.	87
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 03.01.2019.	97
Tab. 46. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	98
Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	99
Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	99
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 14.01.2019.	103
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 14.01.2019. ...	104
Tab. 51. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	106

Bibliografia

- AEK Alunbrig** Brigatinib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2018.
- AEK Alunbrig** Brigatinib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2019.
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Alunbrig** Brigatinib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2019.
- AWA alektynib** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alelectensa (aletynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)” – III linia, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5656-148-2018-zlc>, dostęp online: 2018.11.26.
- AWA cerytynib** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (cerytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)” (II i III linia leczenia), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5601-123-2018-zlc>, dostęp online: 2018.11.26.
- AWA Xalkori 2017** 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 (ICD10 C34)”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4987-063-2017-zlc>, dostęp online: 2019.01.15.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. 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. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8(8):997-1003.
- ChPL Alunbrig** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig®: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 2019.01.14.
- ChPL Atossa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa®: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7838>, dostęp online: 2018.11.26.
- ChPL Augmentin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Augmentin®: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Augmentin_tab_875_125.pdf, dostęp online: 2018.11.26.
- ChPL Bonefos** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bonefos®: http://leki.urpl.gov.pl/files/Bonefos_kaps_400.pdf, dostęp online: 2018.11.26.
- ChPL Ceftriaxon-MIP** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceftriaxon-MIP®: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12464>, dostęp online: 2018.11.26.
- ChPL Docetaxel Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord®: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 2018.11.26.

ChPL Fayton	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fayton®: http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Fayton_4mg_5ml_konc.pdf , dostęp online: 2018.11.26.
ChPL Keflex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keflex®: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Keflex_kaps_250_500.pdf , dostęp online: 2018.11.26.
ChPL Metoclopramidum Polpharma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metoclopramidum Polpharma®: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4344 , dostęp online: 2018.11.26.
ChPL Midanium	Charakterystyka Produktu Leczniczego Midanium®: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9380 , dostęp online: 2018.11.26.
ChPL PAMIFOS-30	Charakterystyka Produktu Leczniczego PAMIFOS-30®: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Pamifos_pro_i_roz_do_spo_roz_do_inf_30_60_90.pdf , dostęp online: 2018.11.26.
ChPL Pemetrexed Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetrexed Accord®: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf , dostęp online: 2018.11.26.
ChPL Torecan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Torecan®: http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_tabletki.pdf , dostęp online: 2018.11.26.
Duruisseaux 2017	Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, Perol M, Mennecier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. <i>Oncotarget</i> . 2017;8(13):21903-17.
EMA Alunbrig	Alunbrig, International non-proprietary name: brigatinib. Assessment report. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf , dostęp online: 2019.01.28.
GUS 2017	Tablice trwania życia w 2017 roku, GUS: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html , dostęp online: 2018.11.26.
Huber 2018	Huber RM, Kim D-W, Ahn M-J, Langer CJ, Tiseo M, West H, Groen H, Reckamp KL, Hochmair MJ, Leigh NB, Holmskov Hansen K, Gettinger SN, Paz-Ares LG, Kim ES, Smit EF, Kim SW, Reichmann W, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 36:15_suppl, 9061-9061.
Latimer 2013	Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.
Longworth 2014	Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. <i>Health Technology Assessment</i> . 2014.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008;6:84.
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10268/documents , dostęp online: 2018.11.26.
Novello 2018	Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir HK, Das Gupta A, Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non small

- cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018 Apr 14. Send to *ESMO Open.* 2018 Jul 12;3(5).
- Ou 2018** Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT. Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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
- Sacco 2010** Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One.* 2010 Jan 28;5(1):e8933.
- Shaw 2017** Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massacesi C, Viraswami Appanna K, Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK rearranged non small cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND 5): a randomised, controlled, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):874-886.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- WHO DDD** https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, dostęp online: 2018.11.26.
- Woroń 2011** Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Kleja J. Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Medycyna po Dyplomie* 2011(20); 8(185): 52-61.