

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

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, styczeń 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Takeda Pharma
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma.

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	10
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	17
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	18
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	19
2.2 Opis modelu	20
2.3 Perspektywa analizy	21
2.4 Horyzont czasowy analizy	22
2.5 Długość prowadzenia leczenia	22
2.6 Analizowane koszty	23
2.6.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku – brygatynib	23
2.6.2 Koszt brygatynibu.....	24
2.6.3 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie.....	25
2.7 Scenariusze analizy	26
2.7.1 Scenariusz istniejący	26
2.7.2 Scenariusze nowe	28
3 Wyniki	30
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	30
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	30
3.3 Wariant minimalny	34
3.4 Wariant maksymalny	38
4 Ograniczenia i dyskusja	42
5 Analiza racjonalizacyjna	45
5.1 Założenia analizy	45
5.2 Przedmiot analizy	48
5.3 Metodyka	48

5.4	Wyniki analizy.....	50
6	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	53
7	Wnioski.....	54
	Spis rysunków.....	55
	Spis tabel	56
	Bibliografia	57

Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPP	<i>Named Patient Program</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	Polski Złoty
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Alunbrig® (brygatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (11.2019-10.2021). Analizę kosztów terapii lekiem Alunbrig® (brygatynib) przeprowadzono na tle kosztów chemioterapii systemowej. Zgodnie z brzmieniem wnioskowanego wskazania (pacjenci z ALK+ NDRP, po progresji podczas leczenia kryzotynibem), szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku rozpoczęto od oszacowania liczby pacjentów leczonych obecnie/kwalifikujących się w kolejnych latach do leczenia kryzotynibem, a następnie oszacowaniu liczby pacjentów, u których nastąpi progresja podczas leczenia kryzotynibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, kryzotynib od 11.2016 roku refundowany jest od II linii leczenia ALK+ NDRP, natomiast od 01.2019 uzyskał również refundację w I linii leczenia. Refundacja kryzotynibu w I linii leczenia, wpłynie na zmniejszenie populacji stosującej kryzotynib od II linii leczenia, co zostało uwzględnione w analizowanym modelu, tj. w modelu oddzielnie analizowano populację kwalifikującą się od 01.2019 roku do I linii leczenia kryzotynibem oraz populację leczoną w 2017-2018 roku w ramach II+ linii oraz kwalifikującą się do leczenia w ramach II+ linii w kolejnych latach tj. w latach 2019-2021 – lata, w których kryzotynib dostępny jest już od I linii leczenia. Pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujący się do dalszego aktywnego leczenia, w modelu włączani są dynamicznie do leczenia brygatynibem/chemioterapią. Populację docelową oszacowano na podstawie danych przedstawionych w analizach weryfikacyjnych dla alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu, danych raportowanych w sprawozdaniach NFZ, danych DGL, danych literaturowych odnośnie krzywych PFS i OS dla pacjentów leczonych kryzotynibem w I i kolejnych liniach leczenia oraz danych podanych przez ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leczenia, koszty monitorowania leczenia do progresji choroby, koszty leczenia i monitorowania leczenia po progresji choroby, koszty leków stosowanych wspomagająco, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej – dane uzyskane z analizy ekonomicznej. W celu zaadresowania długości trwania terapii analizowanymi interwencjami, w modelu zaimplementowano dane z analizy ekonomicznej odnośnie odsetka pacjentów leczonych aktywnie w danym cyklu analizy. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano koszty leczenia pacjentów włączanych do programu lekowego przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji kwalifikującej się do I oraz do II+ linii leczenia kryzotynibem a także odsetkiem pacjentów kwalifikujących się po progresji podczas leczenia kryzotynibem do dalszego aktywnego leczenia. W analizie przedstawiono wariant, w którym brygatynib jest refundowany w ramach nowej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono 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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Alunbrig® (brygatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem. Analizę kosztów terapii lekiem Alunbrig® (brygatynib) przeprowadzono na tle kosztów chemioterapii systemowej. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Alunbrig® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie).

2 Metodyka

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

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

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz Rozdział 2.7.1 i 2.7.2).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Alunbrig® zarejestrowany jest:

- do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotynibem.

Kryzotynib stosowany od II linii leczenia ALK+ NDRP, refundowany jest w Polsce od 11.2016 roku – refundacja w ramach programu lekowego B.6. [*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*]. Od 01.2019, kryzotynib refundowany jest również w I linii leczenia ALK+ NDRP – refundacja w ramach tego samego programu lekowego, tj. B.6. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w 2017 roku kryzotynib stosowało 61 pacjentów [sprawozdanie za IV kwartał 2017], natomiast w pierwszym półroczu 2018 roku – 51 pacjentów [sprawozdanie za II kwartał 2018] (w trakcie tworzenia analizy, nie dysponowano danymi odnośnie IV kwartału 2018 roku). W przypadku kryzotynibu stosowanego w I linii leczenia, nie dysponowano żadnymi danymi NFZ odnośnie pacjentów stosujących kryzotynib w ramach I linii leczenia – refundacja dopiero od 01.2019 roku. Ponadto wprowadzenie refundacji kryzotynibu w I linii leczenia, wpłynie na liczebność pacjentów stosujących kryzotynib od II linii leczenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, niemożliwe było oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana korzystając ze sprawozdawczości NFZ.

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przyjęto na podstawie informacji przedstawionych w analizach weryfikacyjnych dla leków Zykadia® (certynib) oraz Alecensa® (alektynib) [AWA alektynib, AWA certynib]. W powyższych analizach, eksperci raportowali liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorem-ALK*. Z danych przedstawionych w analizach weryfikacyjnych wynika, że powyższa populacja będzie obejmować od 180 do 230 pacjentów – patrz Tab. 1. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej przyjęto, że od 180 do 230 pacjentów kwalifikuje się do leczenia kryzotynibem i u każdego z tych pacjentów może wystąpić progresja, zatem jest to populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany brygatynib.

* Eksperci raportowali liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia alektynibem lub certynibem, które podobnie jak kryzotynib są inhibitorami ALK, a przytaczane analizy weryfikacyjne, dotyczyły ich refundacji w I linii leczenia ALK+ NDRP (w trakcie tworzenia powyższych analiz, kryzotynib był refundowany jedynie od II linii leczenia ALK+ NDRP). Przyjęto, że dane przedstawione w AWA dla alektynibu i certynibu są też adekwatne w przypadku kryzotynibu.

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

Wskazanie	Liczebność pacjentów	Źródło
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorem-ALK (pacjenci uprzednio nieleczeni systemowo)	Ekspert I: 180 pacjentów Ekspert II: 70-75% z 300 pacjentów, tj. maksymalnie 225	AWA alektynib
	Ekspert I: 70-75% z 300 pacjentów, tj. maksymalnie 225 Ekspert II: 200-230 pacjentów, tj. maksymalnie 230 pacjentów	AWA cerytynib
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		212* (180-230)

* średnia wartość z maksymalnych wartości raportowanych w analizach weryfikacyjnych.

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Alunbrig® dotyczy dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku rozpoczęto od oszacowania liczby pacjentów leczonych obecnie/kwalifikujących się w kolejnych latach do leczenia kryzotynibem, a następnie oszacowaniu liczby pacjentów, u których nastąpi progresja podczas leczenia kryzotynibem. W modelu wyszczególniono pacjentów stosujących kryzotynib w I linii leczenia oraz pacjentów stosujących kryzotynib od II linii leczenia.

W pierwszym kroku wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA alektynibu oraz w AWA cerytynibu (informacje przedstawione w rozdziale 2.1.1) przyjęto, że liczba pacjentów kwalifikujących się rocznie do leczenia kryzotynibem będzie wynosić średnio 212[†] (180-230) pacjentów – patrz Tab. 1. Ze względu na niewielki roczny przyrost nowych zachorowań na NDRP tj. 0,68% (dane KRN – patrz arkusz „Populacja”) oraz informacje podane przez eksperta w AWA kryzotynib [AWA kryzotynib ROS1] odnośnie wysycenia rynku w kierunku diagnozowania EGFR (inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR są już od dawna dostępne na polskim rynku i w pierwszej kolejności przeprowadza się diagnostykę w kierunku EGFR,

[†] W celu oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem, w modelu uwzględniono maksymalny wariant z odpowiedzi każdego z ekspertów – założenie konserwatywne.

dopiero w przypadku negatywnego wyniku przeprowadza się diagnostykę w kierunku ALK – zatem istnieje zależność pomiędzy diagnozowaniem EGFR a diagnozowaniem ALK), w ramach niniejszej analizy przyjęto stałą populację w kolejnych latach analizowanego horyzontu, tj. taką samą liczebność pacjentów w I. jak i II. roku analizy.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.1.1, kryzotynib refundowany jest od 11.2016 roku od II linii leczenia ALK+ NDRP oraz od 01.2019 roku w I linii leczenia ALK+ NDRP. Refundacja kryzotynibu w I linii leczenia, wpłynie na zmniejszenie populacji stosującej kryzotynib od II linii leczenia, co zostało uwzględnione w analizowanym modelu. Zgodnie z informacjami podanymi przez ekspertów w AWA kryzotynib [AWA kryzotynib ROS1] przyjęto, że 80% pacjentów otrzyma kryzotynib w I linii, natomiast pozostałe 20% w II i kolejnych liniach leczenia – patrz Tab. 2. W AWA kryzotynib [AWA kryzotynib ROS1], raportowano odsetki pacjentów kwalifikujących się do kolejnych linii leczenia kryzotynibem w przypadku populacji z ROS1+ NDRP. Przyjęto, że w przypadku ALK+ NDRP rozkład pacjentów będzie kształtować się na podobnym poziomie.

Tab. 2. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do danej linii leczenia kryzotynibem.

Linia leczenia	Ekspert I	Ekspert II	Ekspert III	Średnia wartość
I	100%	80%	60%	80%
II	0%	10%	30%	13%
III	0%	10%	10%	7%

Populację pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem analizowano od stycznia 2019 roku. Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone powyżej, liczbę pacjentów włączonych do leczenia kryzotynibem w I linii w kolejnych latach analizy określano na 169 (144-187) pacjentów. W przypadku kryzotynibu stosowanego od II linii, analizę populacji rozpoczęto od stycznia 2017 roku[‡]. Liczbę pacjentów leczonych kryzotynibem w 2017 roku określono na podstawie informacji przedstawionych w sprawozdaniu NFZ za IV kwartał 2017 roku [IV kwartał 2017], tj. 61 pacjentów. W przypadku 2018 roku, w trakcie tworzenia analizy nie dysponowano danymi odnośnie liczby pacjentów włączonych do leczenia w 2018 roku (dostępne były jedynie dane ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2018 roku). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, liczbę pacjentów włączonych do leczenia w 2018 roku, wyznaczono w oparciu o dane DGL oraz w oparciu o dane eksperta przedstawione w AWA dla kryzotynibu [AWA kryzotynib II linia]. Na podstawie danych refundacyjnych DGL,

[‡] Kryzotynib od II linii leczenia refundowany jest od 11.2016 roku i w 2016 roku jedynie 4 pacjentów otrzymało kryzotynib; biorąc pod uwagę, że średni czas do wystąpienia progresji podczas leczenia kryzotynibem wynosi około 1 roku [Ou 2018] i fakt, że pacjenci zostali włączeni do programu pod koniec 2016, zatem najprawdopodobniej byli leczeni kryzotynibem również w 2017 roku, a zatem zostali uwzględnieni w sprawozdaniu NFZ za IV kwartał 2017 roku, analizę rozpoczęto od 2017 roku.

wyznaczono stosunek sprzedaży opakowań kryzotynibu w II roku refundacji (listopad 2017- październik 2018) do sprzedaży opakowań w I roku refundacji (listopad 2016- październik 2017) – na podstawie kalkulacji oszacowano, że w II roku zrefundowano o 48% więcej opakowań kryzotynibu względem pierwszego roku refundacji (szczegółowe dane przedstawiono w arkuszu „Sprzedaż DGL_populacja”). Założono, że w 2018 roku do programu zostanie włączonych adekwatnie o 48% pacjentów więcej niż w 2017 roku tj. 90 pacjentów (61 pacjentów z 2017 roku * 148%). W AWA dla kryzotynibu, ekspert podał, że w ramach II linii leczenia kryzotynibem do programu lekowego kwalifikować będzie się 100 pacjentów rocznie, zatem jest to wartość zbliżona do tej otrzymanej na podstawie kalkulacji w oparciu o dane refundacyjne DGL. Podsumowując, w analizie przyjęto, że w 2018 roku do programu zostało włączonych 95 pacjentów (90-100). W przypadku kolejnych lat analizy (2019-2021 – lata, w których kryzotynib będzie stosowany od I linii leczenia), zgodnie z informacjami przedstawionymi w Tab. 2, przyjęto, że do leczenia kryzotynibem od II linii będzie kwalifikować się 20% pacjentów z ogólnej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem tj. 42 (36-46) pacjentów. Dane odnośnie populacji stosującej kryzotynib przedstawiono w Tab. 3. W przypadku pacjentów leczonych/kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w modelu przyjęto stopniowe (liniowe) włączanie pacjentów w ciągu roku, tj. w każdym cyklu (co miesiąc) danego roku włączana do leczenia jest identyczna liczba pacjentów.

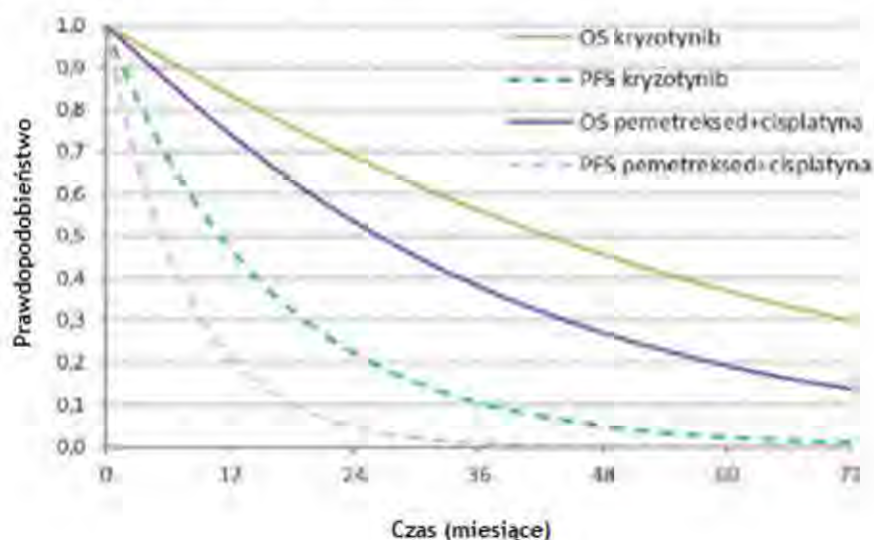
Tab. 3. Pacjenci leczeni/kwalifikujący się do leczenia kryzotynibem.

Wariant	2017	2018	2019	2020	2021	Źródło
Populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem						
Najbardziej prawdopodobny			212			AWA alektynib i AWA cerytynib
Minimalny			180			
Maksymalny			230			
Populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w I linii						
Najbardziej prawdopodobny	-	-	169	169	169	80% z pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem, AWA kryzotynib ROS1
Minimalny	-	-	144	144	144	
Maksymalny	-	-	184	184	184	
Populacja pacjentów leczonych/kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii						
Najbardziej prawdopodobny	61	95	42	42	42	
Minimalny		90	36	36	36	

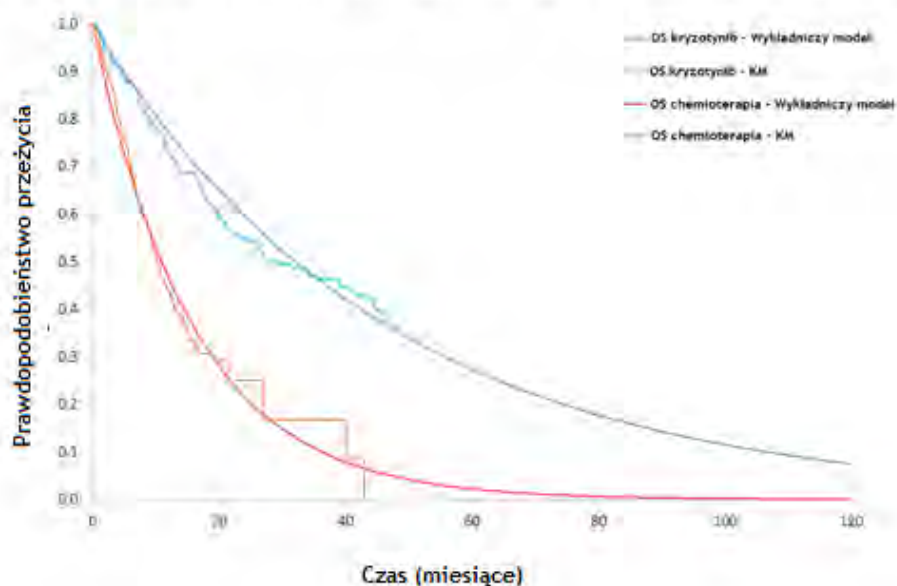
Wariant	2017	2018	2019	2020	2021	Źródło
Maksymalny		100	46	46	46	2017 rok: sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2017 roku; 2018 rok: wartości oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za IV kwartał 2017 roku, danych refundacyjnych DGL oraz informacji przedstawionych w AWA kryzotynib II linia; 2019-2021 rok: 20% z pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem, AWA kryzotynib ROS1

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem, wykorzystano dane odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego pacjentów leczonych kryzotynibem. W tym celu wykorzystano krzywe dotyczące OS i PFS. W przypadku I linii leczenia, wykorzystano krzywe przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla kryzotynibu [AWA kryzotynib I linia] – patrz Rys. 1. W przypadku II linii leczenia, w zakresie przeżycia całkowitego wykorzystano krzywą przedstawioną w raporcie zamieszczonym na stronie NICE – krzywa Kaplana-Meiera z dopasowanym modelem wykładniczym [NICE 2016] – patrz Rys. 2, natomiast w przypadku PFS, wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera raportowaną w badaniu PROFILE 1007 – badanie, w którym oceniano kryzotynib stosowany u pacjentów od II linii leczenia [Shaw 2013] – patrz Rys. 3.

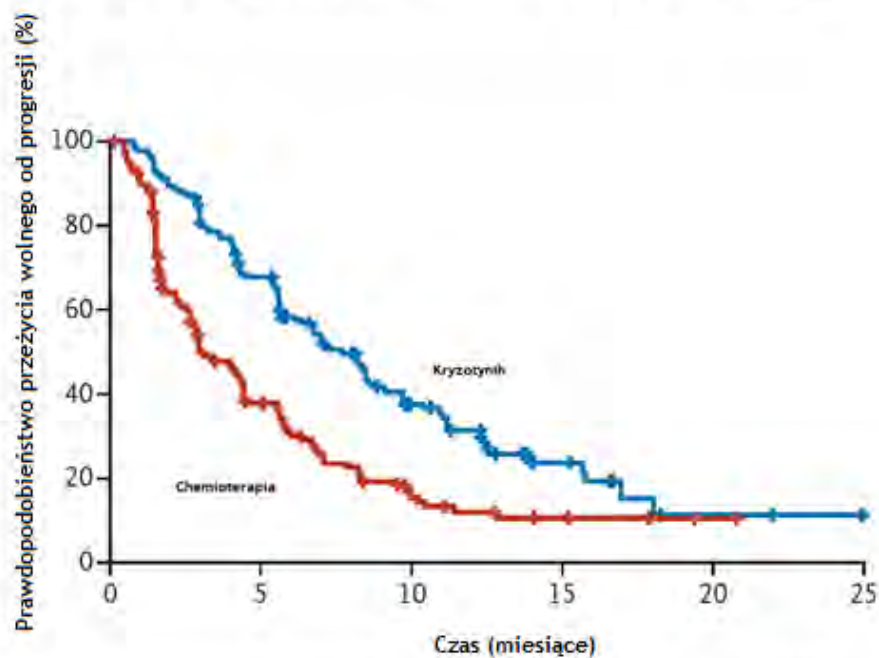
Rys. 1. Wymodelowane krzywe OS i PFS dla kryzotynibu stosowanego w I linii leczenia ALK+ NDRP.



Rys. 2. Krzywa OS dla kryzotynibu stosowanego od II linii leczenia.



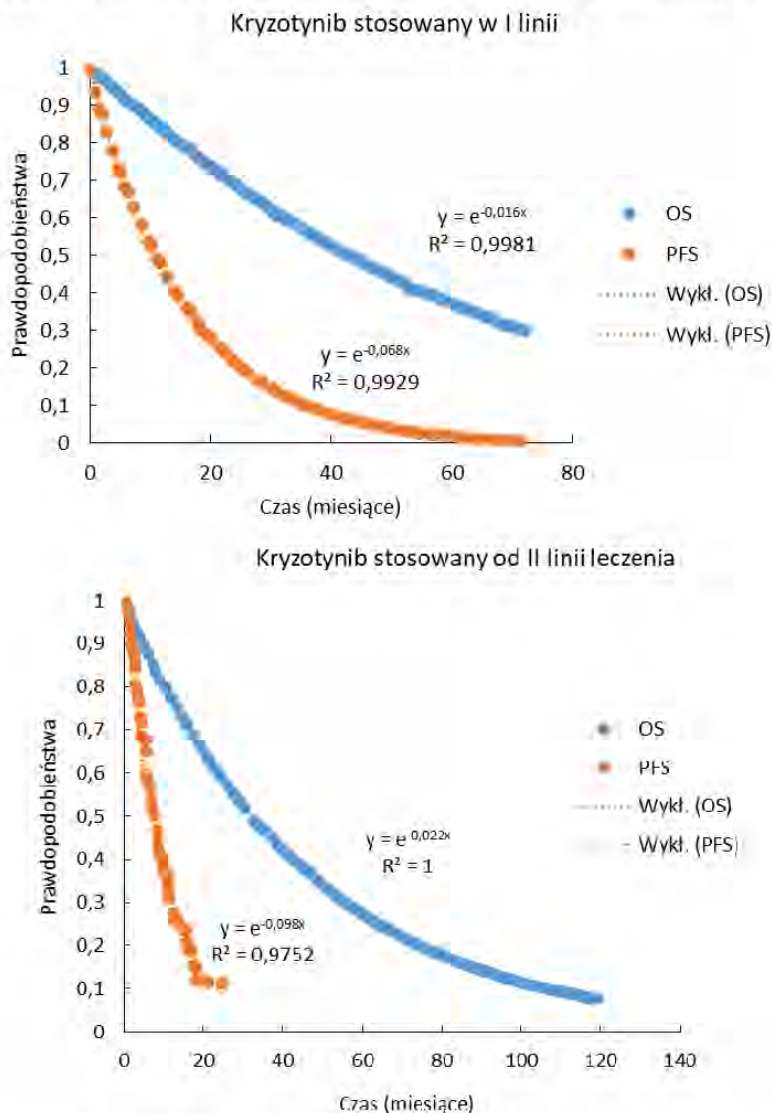
Rys. 3. Krzywa PFS dla kryzotynibu stosowanego od II linii leczenia.



Korzystając z oprogramowania WebPlotDigitizer odczytano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego/przeżycia wolnego od progresji w kolejnych punktach czasowych. W celu wyznaczenia miesięcznego prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego/przeżycia wolnego od progresji do danych odczytanych z krzywych dopasowano model wykładniczy – powyższy

model charakteryzował się najlepszym dopasowaniem do analizowanych danych – patrz Rys. 4.

Rys. 4. Krzywa PFS i OS z dopasowanym modelem wykładniczym.



Żyjący pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem, w danym miesiącu analizowanego horyzontu czasowego (tj. listopad 2019-październik 2021) włączani są do leczenia brygatynibem (tj. w modelu liczba żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem w listopadzie 2019 roku, uwzględniona jest jako liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia brygatynibem w listopadzie 2019 roku – moment startu programu lekowego dla brygatynibu, analogiczny zabieg zastosowano w przypadku kolejnych miesięcy analizowanego horyzontu). Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę, od stycznia 2019 roku jest prowadzony program umożliwiający stosowanie brygatynibu przed refundacją, tzw. NPP (ang. *Named Patient Program*), dzięki czemu pacjenci z progresją choroby podczas leczenia kryzotynibem, tj. żyjący pacjenci, u których progresja nastąpiła

od 2017 roku do października 2019 otrzymają brygatynib przed rozpoczęciem właściwego programu lekowego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, grupa żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem (pacjenci, u których progresja wystąpiła w latach 01.2017-10.2019) nie została uwzględniona jako populacja kwalifikująca się do leczenia brygatynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego/populacja kwalifikująca się do leczenia chemioterapią. W Tab. 4 podsumowano liczebność pacjentów, z progresją podczas leczenia kryzotynibem w latach listopad 2019-październik 2021, kwalifikujących się do leczenia brygatynibem/chemioterapią.

Tab. 4. Liczebność populacji z progresją podczas leczenia kryzotynibem.

Wariant	Liczebność populacji		Źródło
	I rok (11. 2019-10. 2020/)	II rok (11. 2020-10. 2021/)	
Kryzotynib stosowany w I linii			
Najbardziej prawdopodobny	72	82	Dane przedstawione w Tab. 3, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia progresji oraz prawdopodobieństwa przeżycia, krzywe z Rys. 4
Minimalny	61	70	
Maksymalny	78	90	
Kryzotynib stosowany od II linii			
Najbardziej prawdopodobny	41	33	Dane przedstawione w Tab. 3, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia progresji oraz prawdopodobieństwa przeżycia, krzywe z Rys. 4
Minimalny	38	31	
Maksymalny	43	35	

Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi przez ekspertów klinicznych, nie wszyscy pacjenci po progresji podczas leczenia kryzotynibem kwalifikują się do dalszego aktywnego leczenia. Jak raportowano w przeprowadzonym badaniu ankietowym (szczegółowe informacje przedstawione w aneksie 5 w analizie ekonomicznej [AE Alunbrig]), około 43% pacjentów otrzymuje leczenie objawowe, a pozostali pacjenci kwalifikują się do dalszej chemioterapii. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, liczbę pacjentów po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego leczenia brygatynibem/chemioterapią przemnożono przez odsetek pacjentów kwalifikujących się do aktywnego leczenia – dane podane przez ekspertów tj. 50% (40%-70%)⁵.

⁵ Jeden z ekspertów podał, że 20% pacjentów oprócz leczenia objawowego bądź chemioterapii kwalifikuje się do radioterapii oraz jeden z ekspertów raportował, że 10% kwalifikuje się do chemioterapii wielolekowej. Powyższe dane nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL produktów leczniczych pemetreksedu, docetakselu, gemcytabiny, winorelbiny, paklitakselu, leczenie skojarzone z cisplatyną stosowano jest jako leczenie

W Tab. 5 podsumowano liczebność populacji docelowej dla wszystkich wariantów analizy (podstawowego, minimalnego oraz najbardziej prawdopodobnego).

Tab. 5. Liczebność populacji docelowej włączanej rocznie do leczenia.

Wariant	Liczebność populacji		Źródło
	I rok (11.2019-10.2020/)	II rok (11.2020-10.2021/)	
Brygatynib/chemioterapia stosowane w II linii			
Podstawowy	36	41	Żyjący pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem – patrz Tab. 4 po uwzględnieniu odsetka pacjentów kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia, tj. 50% w wariancie najbardziej prawdopodobnym, 40% w wariancie minimalnym i 70% w wariancie maksymalnym
Minimalny	24	28	
Maksymalny	55	63	
Brygatynib/chemioterapia stosowane w II-IV liniach			
Podstawowy	20	16	Żyjący pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem – patrz Tab. 4 po uwzględnieniu odsetka pacjentów kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia, tj. 50% w wariancie najbardziej prawdopodobnym, 40% w wariancie minimalnym i 70% w wariancie maksymalnym
Minimalny	15	12	
Maksymalny	30	24	
SUMA			
Podstawowy	56	57	-
Minimalny	39	40	
Maksymalny	85	87	

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę, z których wynika, że w styczniu 2019 roku do programu NPP włączono 1 pacjenta – patrz Tab. 6.

pierwszego rzutu. Ponadto w AWA dla cerytynibu i AWA dla alektynibu, jako schematy stosowane aktualnie po progresji leczenia kryzotynibem, eksperci wskazali chemioterapię stosowaną w monoterapii.

Tab. 6. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Pacjenci z NDRP z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotyningiem	1	Dane przekazane przez wnioskodawcę

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok (11. 2019-10. 2020/)	II rok (11. 2020-10. 2021/)	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	56 (39-85)	57 (40-87)	Rozdział 2.1.2, Tab. 5
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		1	Rozdział 2.1.3, Tab. 6
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Alunbrig]). Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto miesięczny cykl analizy – właściwy horyzont modelu zamyka się w 24 cyklach tj. 2 lata. W modelu BIA wykorzystano parametry z analizy ekonomicznej, tj. odsetek pacjentów aktywnie leczonych w danym horyzoncie analizy/odsetek pacjentów żyjących, co pozwoliło na oszacowanie czasu prowadzenia terapii oraz kosztów związanych z prowadzeniem leczenia – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.5. W BIA, w zakresie danych kosztowych również wykorzystano dane z modelu ekonomicznego. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leczenia, koszty monitorowania leczenia do progresji choroby, koszty leczenia i monitorowania leczenia po progresji choroby, koszty leków stosowanych wspomagająco, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.6.

Kalkulator BIA składa się 5 głównych arkuszy:

- „Ustawienia” – arkusz umożliwiający wybranie analizowanej perspektywy, włączenie analizy ze schematem podziału ryzyka (RSS) oraz wybranie wariantu analizy;
- „Populacja” – arkusz z szacunkami liczebności populacji leczonej/kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem oraz populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia brygatynibem/chemioterapią;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;
- „Wyniki” – arkusz z wynikami analizy;
- „Referencje” – arkusz z referencjami prac wykorzystanych w zakresie szacowania liczebności populacji.

Nawigacja pomiędzy arkuszami odbywa się przez zakładkę "NAWIGACJA" na wstążce skoroszytu. Prawidłowe działanie arkusza wymaga włączenia funkcji makr.

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

Arkusze powiązane z arkuszem „Populacja”:

- „Sprzedaż DGL_populacja” – arkusz z danymi odnośnie liczby zrefundowanych opakowań kryzotynibu stosowanego od II linii leczenia ALK+ NDRP – dane wykorzystane w celu oszacowania liczebności populacji włączonej do leczenia kryzotynibem w 2018 roku;
- „Krzywe przeżycia” – arkusz, w którym zaimplementowano dane odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer z krzywych OS i PFS dla kryzotynibu stosowanego w I oraz stosowanego od II linii leczenia ALK+ NDRP. Powyższe dane wykorzystano w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem w poszczególnych analizowanych latach;

- „Kryzotynib w I linii” i „Kryzotynib w II linii” – arkusze, w których wyznaczono liczbę pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem, potencjalnie kwalifikujących się do leczenia brygatynibem/chemioterapią.

Arkusze z danymi wykorzystywanymi w obliczeniach:

- „Przerwanie leczenia” – arkusz z danymi ekstrahowanymi z analizy CUA tj. dane odnośnie odsetka pacjentów leczonych brygatynibem/chemioterapią w danym miesiącu analizy oraz dane odnośnie odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon w danym miesiącu analizy;
- „Udział w rynku” – dane odnośnie udziału w rynku analizowanych leków tj. brygatynibu i chemioterapii;
- „DGL 2016”, „DGL 2017” i „DGL 2018” – arkusz z danymi źródłowymi wykorzystanymi w celu oszacowania liczby zrefundowanych opakowań kryzotynibu w latach 2016-2018;
- „Mechanizm” – arkusz pomocniczy zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu.

Arkusze obliczeniowe:

- „Brygatynib (nowy II)”, „Brygatynib (nowy III-IV)”, „Chemioterapia (nowy II)”, „Chemioterapia (nowy III-IV)” – obliczenia dla scenariuszy nowych;
- „Chemioterapia (istn. II)”, „Chemioterapia (istn. III-IV)” – obliczenia dla scenariuszy istniejących.

Arkusze umożliwiające przeprowadzenie analizy racjonalizacyjnej:

- „DaneAR” – arkusz zawierający dane wejściowe, wykorzystane w celu przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej;
- „WynikiAR” – arkusz podsumowujący wyniki analizy racjonalizacyjnej.

2.3 Perspektywa analizy

Ze względu na zbliżone wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej, uzyskane w analizie ekonomicznej (w przypadku perspektywy wspólnej wartości współczynnika ICUR były o 0,3-0,4% wyższe względem wyników z perspektywy NFZ), w BIA przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ. W modelu BIA uwzględniono również opcję, umożliwiającą wygenerowanie wyników z perspektywy wspólnej. Niewielkie różnice w zakresie wyników z obu perspektyw wynikają z wnioskowanego sposobu finansowania brygatynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualnego sposobu finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (chemioterapia), w związku z czym w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia do progresji choroby) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: listopad 2019 – październik 2021.

2.5 Długość prowadzenia leczenia

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz zapisami ChPL analizowanych interwencji, leczenie danym lekiem jest prowadzone do momentu stwierdzenia progresji choroby lub klinicznie istotnej toksyczności leku. Przerwanie leczenia z wyżej wymienionych powodów, uwzględniono poprzez zaimplementowanie w modelu BIA danych odnośnie odsetka pacjentów leczonych aktywnie w danym cyklu analizy – dane uzyskane z modelu analizy ekonomicznej.

Ponadto jak wspomniano w rozdziale 2.6, w analizie uwzględniono koszty opieki terminalnej, które w modelu ekonomicznym naliczane są dla ostatnich 8 tygodni życia pacjentów. W celu prawidłowego zaadresowania powyższych kosztów, w modelu BIA uwzględniono dane odnośnie odsetka zgonów w poszczególnych cyklach analizy – dane uzyskane również z modelu ekonomicznego.

W Tab. 9 podsumowano dane z analizy ekonomicznej, które wykorzystano również w modelu analizy wpływu na budżet. Szczegółowe informacje przedstawiono w arkuszu „Przerwanie leczenia”.

Tab. 9. Dane z modelu ekonomicznego wykorzystane w BIA.

Miesiąc	Brygatynib		Chemioterapia	
	% pacjentów leczonych	% zgonów	% pacjentów leczonych	% zgonów
1	100,00%	0,00%	100,00%	0,00%
2	93,26%	1,56%	53,99%	3,22%
3	88,60%	3,10%	34,34%	6,35%
4	84,58%	4,63%	22,79%	9,40%
5	80,96%	6,14%	15,48%	12,36%
6	77,64%	7,63%	10,69%	15,23%
7	74,55%	9,10%	7,47%	18,03%
8	71,66%	10,56%	5,27%	20,74%
9	68,94%	12,00%	3,74%	23,38%
10	66,37%	13,43%	2,67%	25,94%
11	63,93%	14,84%	1,92%	28,43%
12	61,61%	16,23%	1,39%	30,85%

Miesiąc	Brygatynib		Chemioterapia	
	% pacjentów leczonych	% zgonów	% pacjentów leczonych	% zgonów
13	59,41%	17,61%	1,01%	33,19%
14	57,30%	18,97%	0,73%	35,47%
15	55,29%	20,31%	0,53%	37,68%
16	53,37%	21,64%	0,39%	39,83%
17	51,53%	22,95%	0,29%	41,91%
18	49,76%	24,25%	0,21%	43,92%
19	48,07%	25,53%	0,15%	45,88%
20	46,44%	26,79%	0,11%	47,78%
21	44,33%	28,04%	0,08%	49,62%
22	42,19%	29,28%	0,05%	51,40%
23	40,12%	30,50%	0,03%	53,13%
24	38,12%	31,70%	0,02%	54,80%

2.6 Analizowane koszty

2.6.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku – brygatynib

Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej

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

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 14 ustawy) przedstawionymi poniżej produkt Alunbrig® (brygatynib) będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

1. Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

W Analizie klinicznej [AEK Alunbrig] wykazano, że stosowanie brygatynibu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego schematu leczenia (chemioterapia systemowa) – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

2.6.2 Koszt brygatynibu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6.3 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych (brygatynib, substancje stosowane w ramach chemioterapii);
- podania leków;
- monitorowania stanu pacjenta do progresji choroby;
- leczenia oraz monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby;
- opieki terminalnej;

- koszt leków stosowanych wspomagająco;
- leczenia działań niepożądanych.

Ze względu na fakt, że wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej, w niniejszym dokumencie nie powielano opisu sposobu ich szacowania, a jedynie przedstawiono zestawienie ostatecznych wartości. Dokładny sposób oszacowania danych przedstawionych w Tab. 12. omówiono w dokumencie analizy ekonomicznej [AE Alunbrig].

Tab. 12. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

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

[REDACTED]

2.7 Scenariusze analizy

2.7.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie brygatynibem, a jedynie stosowane są schematy chemioterapii.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem w latach 2019-2021;
- liczba pacjentów leczonych kryzotynibem w 2018 – kryzotynib stosowany od II linii leczenia oraz liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii w latach 2019-2021;
- odsetek pacjentów będących po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza istniejącego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 13. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1).

Tab. 13. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

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

2.7.2 Scenariusze nowe

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

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie brygatynibu. Założono, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej brygatynib przejmie cały rynek, tj. będzie stosowany przez wszystkich pacjentów z ALK+ NDRP będących po progresji kryzotynibem.

W scenariuszu nowym, podobnie jak w scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem w latach 2019-2021;
- liczba pacjentów leczonych kryzotynibem w 2018 – kryzotynib stosowany od II linii leczenia oraz liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii w latach 2019-2021;
- odsetek pacjentów będących po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia.

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

Tab. 14. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

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

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

[Redacted content]

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

[Redacted content]

Tab. 15. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (II + III/IV linia).

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

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

3.3 Wariant minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

3.4 Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 17. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

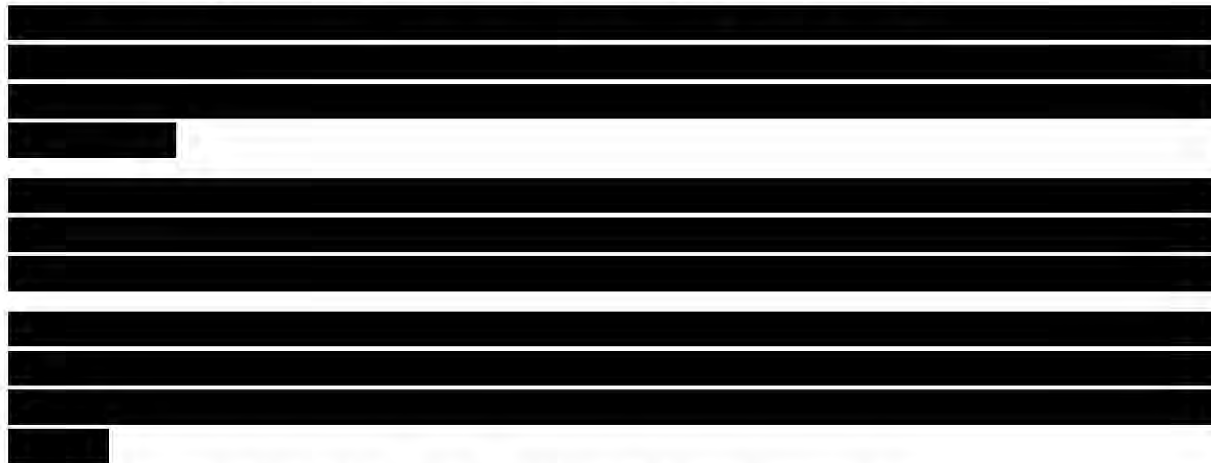
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Alunbrig® (brygatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (11.2019-10.2021). Analizę kosztów terapii lekiem Alunbrig® (brygatynib) przeprowadzono na tle kosztów chemioterapii systemowej. Zgodnie z brzmieniem wnioskowanego wskazania (pacjenci z ALK+ NDRP, po progresji podczas leczenia kryzotynibem), szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku rozpoczęto od oszacowania liczby pacjentów leczonych obecnie/kwalifikujących się w kolejnych latach do leczenia kryzotynibem, a następnie oszacowaniu liczby pacjentów, u których nastąpi progresja podczas leczenia kryzotynibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, kryzotynib od 11.2016 roku refundowany jest od II linii leczenia ALK+ NDRP, natomiast od 01.2019 uzyskał również refundację w I linii leczenia. Refundacja kryzotynibu w I linii leczenia, wpłynie na zmniejszenie populacji stosującej kryzotynib od II linii leczenia, co zostało uwzględnione w analizowanym modelu, tj. w modelu oddzielnie analizowano populację kwalifikującą się od 01.2019 roku do I linii leczenia kryzotynibem oraz populację leczoną w 2017-2018 roku w ramach II+ linii oraz kwalifikującą się do leczenia w ramach II+ linii w kolejnych latach tj. w latach 2019-2021 – lata, w których kryzotynib dostępny jest już od I linii leczenia. Pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujący się do dalszego aktywnego leczenia, w modelu włączani są dynamicznie do leczenia brygatynibem/chemioterapią. Populację docelową oszacowano na podstawie danych przedstawionych w analizach weryfikacyjnych dla alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu, danych raportowanych w sprawozdaniach NFZ, danych DGL, danych literaturowych odnośnie krzywych PFS i OS dla pacjentów leczonych kryzotynibem w I i kolejnych liniach leczenia oraz danych podanych przez ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leczenia, koszty monitorowania leczenia do progresji choroby, koszty leczenia i monitorowania leczenia po progresji choroby, koszty leków stosowanych wspomagająco, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej – dane uzyskane z analizy ekonomicznej. W celu zaadresowania długości trwania terapii analizowanymi interwencjami, w modelu zaimplementowano dane z analizy ekonomicznej odnośnie odsetka pacjentów leczonych aktywnie w danym cyklu analizy. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano koszty leczenia pacjentów włączanych do programu lekowego przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji kwalifikującej się do

I oraz do II+ linii leczenia kryzotynibem a także odsetkiem pacjentów kwalifikujących się po progresji podczas leczenia kryzotynibem do dalszego aktywnego leczenia. W analizie przedstawiono wariant, w którym brygatynib jest refundowany w ramach nowej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.



W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem, a w konsekwencji niepewności odnośnie liczebności populacji docelowej. Od 11.2016 roku kryzotynib refundowany jest od II linii leczenia ALK+ NDRP, a od 01.2019 uzyskał również refundację w I linii. Refundacja kryzotynibu od I linii, wpłynie na zmianę liczebności populacji stosującej tę substancję w ramach II+ linii leczenia. Ze względu na niedawną refundację kryzotynibu w I linii, w trakcie tworzenia analizy nie dysponowano danymi NFZ odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w ramach I linii, a także nie dysponowano danymi odnośnie liczby pacjentów kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem w ramach kolejnych linii w sytuacji gdy kryzotynib dostępny jest od I linii. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w celu oszacowania liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem, wykorzystano dane ekspertów klinicznych przedstawione w analizach weryfikacyjnych dla alektynibu oraz cerytynib – obie analizy pochodzą z 2018 roku, więc można uznać je za aktualne źródło danych. Ze względu na brak adekwatnych danych odnośnie % pacjentów kwalifikujących się do I lub do II+ linii leczenia kryzotynibem, w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane odnośnie rozkładu pacjentów leczonych kryzotynibem w przypadku populacji ROS1+ NDRP. Przyjęto, że w przypadku ALK+ NDRP rozkład pacjentów będzie kształtować się na podobnym poziomie. Niepewności odnośnie liczby pacjentów leczonych/kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w ramach I/II+ linii leczenia testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. W ramach wszystkich wariantów scenariusza nowego przyjęto, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, brygatynib już od I roku

przejmie cały rynek – założenie konserwatywne. Powyższe założenie z pewnością przyczynia się do zawyżenia kosztów ponoszonych na refundację wnioskowanej substancji. Powyższe założenie wydaje się niepewne również ze względu na możliwą refundację alektynibu oraz cerytynib we wnioskowanym wskazaniu. W 2018 roku, obie powyżej wymienione substancje uzyskały pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, przy czym nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie jako potencjalne komparatory dla brygatynibu, ze względu na fakt, że w trakcie tworzenia analizy nie były dostępne na liście refundacyjnej tj. nie dysponowano danymi odnośnie ich ceny za opakowanie. W przypadku ich refundacji, docelowa populacja pacjentów najprawdopodobniej zostanie podzielona między trzy substancje tj. brygatynib, alektynib i cerytynib.

- Wykorzystanie danych z modelu ekonomicznego – dane odnośnie odsetka pacjentów aktywnie leczonych/umierających w danym cyklu analizy. Przy czym należy podkreślić, że wobec braku danych odnośnie efektywności praktycznej wnioskowanej technologii (w toku przeszukiwania baz danych w analizie klinicznej, nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu efektywności praktycznej zastosowania brygatynibu w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK), takie podejście jest jedynym rozwiązaniem.

5 Analiza racjonalizacyjna

5.1 Założenia analizy

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

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

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

3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

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

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

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

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

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

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

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

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku

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

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

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

1. *Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:*
 - 1) *stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;*
 - 2) *stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;*
 - 3) *podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;*
 - 4) *gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.*

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

1. *Wnioskodawca może złożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosek o:*

- 1) objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- 2) podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;
- 3) obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;
- 4) ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;
- 5) skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.

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

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

5.2 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu brygatynib (Alunbrig®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

5.3 Metodyka

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 5.1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W niniejszej analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla

dazatynibu, Patent dla produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) wygasa w listopadzie 2019 roku [GaBI 2017], w związku z czym należy spodziewać się generowania oszczędności już od pierwszy rok analizowanego horyzontu czasowego w BIA.

Dazatynib jest stosowany w programie lekowym i jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie założono, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Logicznym następstwem wprowadzenia tańszych odpowiedników jest ograniczenie wydatków szpitali, związanych z zakupem leków, a ze strony NFZ – ograniczenie wydatków refundacyjnych (w analizie założono, że szpitale nie będą kupowały leku po cenie wyższej niż limit finansowania). W Tab. 18 przedstawiono koszt opakowania obecnych preparatów dazatynibu oraz prognozę rocznej sprzedaży opakowań – informacje opracowane na podstawie danych przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu MZ i październikowym DGL. W Tab. 19 przedstawiono prognozę limitów refundacji odpowiedników dazatynibu przy założeniu 25% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów dazatynibu. Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego do horyzontu analizy wpływu na budżet.

Tab. 18. Koszt opakowania obecnych preparatów dazatynibu – na podstawie danych z DGL.

Tab. 19. Prognozowany koszt opakowania dazatynibu przy założeniu 25% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów dazatynibu.

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

5.4 Wyniki analizy

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

Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego z uwzględnieniem RSS (II i III/IV linia).

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]						

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

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

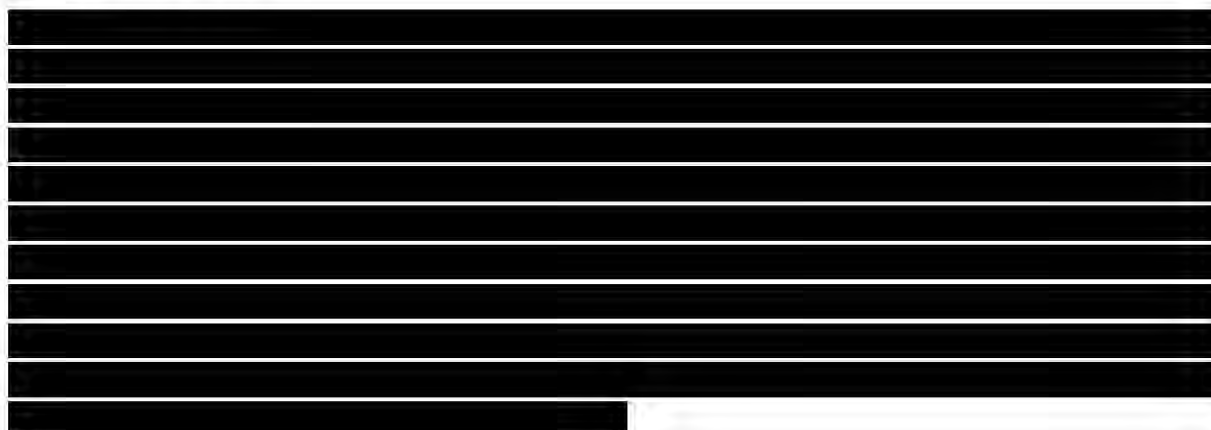
Tab. 21. Roczne koszty refundacji odpowiedników dezytynibu.

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

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

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

7 Wnioski



Spis rysunków

Rys. 1. Wymodelowane krzywe OS i PFS dla kryzotynibu stosowanego w I linii leczenia ALK+ NDRP.	13
Rys. 2. Krzywa OS dla kryzotynibu stosowanego od II linii leczenia.	14
Rys. 3. Krzywa PFS dla kryzotynibu stosowanego od II linii leczenia.	14
Rys. 4. Krzywa PFS i OS z dopasowanym modelem wykładniczym.	15

Spis tabel

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
Tab. 2. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do danej linii leczenia kryzotynibem.	11
Tab. 3. Pacjenci leczeni/kwalifikujący się do leczenia kryzotynibem.	12
Tab. 4. Liczebność populacji z progresją podczas leczenia kryzotynibem.	16
Tab. 5. Liczebność populacji docelowej włączanej rocznie do leczenia.	17
Tab. 6. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	18
Tab. 7. Prognozowana liczebność pacjentów kwalifikowanych do leczenia brygatynibem i chemioterapią.....	18
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	19
Tab. 9. Dane z modelu ekonomicznego wykorzystane w BIA.	22
Tab. 10. Koszt preparatów Alunbrig® (bez RSS).....	24
Tab. 11. Koszt preparatów Alunbrig® (z RSS).....	25
Tab. 12. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.	26
Tab. 13. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.	27
Tab. 14. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	29
Tab. 15. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (II + III/IV linia).....	31
Tab. 16. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	34
Tab. 17. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	38
Tab. 18. Koszt opakowania obecnych preparatów dazatynibu – na podstawie danych z DGL.....	49
Tab. 19. Prognozowany koszt opakowania dazatynibu przy założeniu 25% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów dazatynibu.	49
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego z uwzględnieniem RSS (II i III/IV linia).	50
Tab. 21. Roczne koszty refundacji odpowiedników dezytynibu.	52

Bibliografia

- AE Alunbrig** Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2019.
- AEK Alunbrig** Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
- AWA alektynib** Wniosek o objęcie refundacją leku Alectensa (aletynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5658-149-2018-zlc>, dostęp online: 2019.01.23.
- AWA cerytynib** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (cerytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)” (I linia leczenia), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5599-122-2018-zlc>, dostęp online: 2019.01.23.
- AWA kryzotynib I linia** 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/component/content/article/855-zlecenia-2017/materialy-2017/4987-063-2017-zlc>, dostęp online: 2019.01.23.
- AWA kryzotynib II linia** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD10 C34)”, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/AWA/151_AWA_OT_4351_13_XALKORI_kryzotynib_rak_pluca_2013-08-29.pdf, dostęp online: 2019.01.24.
- AWA kryzotynib ROS1** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD10 C34)”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5185-150-2017-zlc>, dostęp online: 2019.01.23.
- drugpatentwatch** <https://www.drugpatentwatch.com/p/tradename/Sprycel>, dostęp online: 2019.01.25.
- GaBI 2017** Overview of the patent expiry of (non-)tyrosine kinase inhibitors approved for clinical use in the EU and the US. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal), 2017;6(2):89-96. <http://gabi-journal.net/overview-of-the-patent-expiry-of-non-tyrosine-kinase-inhibitors-approved-for-clinical-use-in-the-eu-and-usa.html>, dostęp online: 2019.01.25.
- II kwartał 2018** Uchwała Nr 16/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2018 r.
- IV kwartał 2016** Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.

- IV kwartał 2017** Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
- NICE 2016** OS - Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer, NICE.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta422/history>, dostęp online: 2019.01.24.
- 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.
- Shaw 2013** Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2385-94.