



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

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

Warszawa, sierpień 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

Niniejszy dokument stanowi uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny rządowej względem wymagań minimalnych.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego	11
Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	11
Załącznik 2. Analiza kliniczna	14
Opis abstraktów zidentyfikowanych przez analityków AOTMiT	14
Załącznik 3. Analiza ekonomiczna	19
Streszczenie	20
1 Wprowadzenie	22
1.1 Komparator	22
1.2 Typ analizy ekonomicznej	22
1.3 Cena przedmiotowej technologii	22
1.4 Ustalanie ceny progowej	23
2 Metodyka analizy	24
2.1 Ogólna charakterystyka	24
2.2 Parametry kliniczne	24
2.3 Zdarzenia niepożądane	24
2.4 Założenia modelu analizy ilorazu kosztów i efektów	24
2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów	24
2.5.1 Koszty alektynibu	25
2.5.2 Koszt podania leczenia	25
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby	26
2.5.4 Koszty monitorowania i leczenia po progresji choroby	26
2.5.5 Koszty opieki terminalnej	27
2.5.6 Koszty leków stosowanych wspomagająco	28
2.6 Zestawienie parametrów	30
2.7 Zakres analizy wrażliwości	33
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	33
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	37
2.8 Walidacja modelu	37
2.8.1 Walidacja wewnętrzna	37
2.8.2 Walidacja konwergencji	37
3 Wyniki	39
3.1 Perspektywa NFZ	39
3.1.1 Wyniki analizy podstawowej	39
3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	40
3.2 Perspektywa wspólna	49

4	Ograniczenia	50
5	Dyskusja	51
6	Wnioski końcowe	52
Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych		53
	Metodyka przeglądu	53
	Wyniki przeglądu.....	54
	Omówienie włączonych badań	55
Aneks 2. Omówienie załączonych plików MS Excel		57
Aneks 3. Wyniki z perspektywy wspólnej		58
	Wyniki analizy podstawowej.....	58
	Scenariuszowa analiza wrażliwości	59
Bibliografia		68
Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet		69
Streszczenie		70
1	Metodyka	72
1.1	Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	72
1.2	Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	73
1.3	Długość prowadzenia leczenia	73
1.4	Analizowane koszty	74
1.4.1	Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku – brygatynib	74
1.4.2	Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie.....	77
1.5	Scenariusze analizy	78
1.5.1	Scenariusz istniejący	78
1.5.2	Scenariusze nowe	78
2	Wyniki	79
2.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	79
2.2	Wariant najbardziej prawdopodobny	79
2.3	Wariant minimalny	82
2.4	Wariant maksymalny	86
3	Ograniczenia i dyskusja	90
4	Analiza racjonalizacyjna	92
Bibliografia		93
Spis rysunków		94
Spis tabel		95

Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
AEK	analiza efektywności klinicznej
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet
BoR	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>).
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
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
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
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>
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
ToT	czas leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)

Odpowiedź na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.35.2019.EL.2

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.4331.35.2019.EL.2 poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie uwag w nim zawartych.

- 1. Analiza kliniczna nie zawiera współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do populacji polskiej (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

Dane epidemiologiczne dotyczące współczynników zapadalności oraz rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku zawarto w dokumencie analizy problemu decyzyjnego – rozdział 2.5, str. 15-17, tabela nr 6. Dane przedstawione w tabeli nr 6 (liczba chorych pacjentów z danym wskazaniem klinicznym tj. rozpowszechnienie stanu klinicznego oraz liczba nowych zachorowań/rok tj. zapadalność) opracowano na podstawie informacji przedstawionych w analizach weryfikacyjnych dla leków Zykadia® (certynib) oraz Alecensa® (alektynib) – dane podane przez ekspertów klinicznych.

- 2. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych (z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania) (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego wymieniono i opisano jedynie niektóre z możliwych do zastosowania w ocenianej populacji substancji czynnych z katalogu chemioterapii zawartego w Obwieszczeniu MZ z dnia 27.12.2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018 poz. 123).*

Odpowiadając na prośbę Analityków AOTMiT, w załączniku 1 przedstawiono opis wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w kodzie ICD-10: C34 Nowotwór złośliwy (oskrzele główne) w przypadku katalogu chemioterapii oraz refundowanych we wnioskowanym wskazaniu w przypadku programów lekowych. Przy czym należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem i zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 27.06.2019, od 01.07.2019 we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest alektynib. W przypadku wcześniej przygotowanej analizy (analiza ekonomiczna ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019]), jako technologie opcjonalne dla brygatynibu uwzględniono wówczas wskazane przez ekspertów schematy chemioterapii systemowej stosowane w NDRP. Wynikało to z faktu, że żadna z technologii celowanych (tj. brygatynib, certynib, alektynib), zarejestrowanych do stosowania w populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK, u których doszło do progresji w trakcie terapii kryzotynibem nie była wtedy refundowana w Polsce. W związku z refundacją alektynibu od 1 lipca 2019, powyższa substancja obecnie stanowi właściwą technologię opcjonalną dla brygatynibu. Szczegółową charakterystykę alektynibu przedstawiona jest w rozdziale 4.3.2. w złożonym w styczniu dokumencie analizy problemu decyzyjnego.

- 3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej w przeglądzie wskazuje*

na pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego do leczenia brygatynibem kwalifikować się będą pacjenci z gruczolakorakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka.

Dla niedrobnokomórkowego raka płuca wyróżnia się następujące podtypy: gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*), płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*) i bez ustalonego podtypu (NOS, ang. not *otherwise specified*). Mutację ALK obserwuje się w praktyce przede wszystkim w nowotworach o utkaniu gruczolowym. Przyjęcie jako kryterium włączenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, stanowi zatem uproszczenie (pozarne poszerzenie) definicji populacji docelowej względem wnioskowanego wskazania. W praktyce nie przyczyniło się ono do wykluczenia badań, w których uwzględniono pacjentów z gruczolakorakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka. Należy podkreślić, że zarówno w badaniach stanowiących główne źródło danych dla brygatynibu (ALTA i Study 101), jak i badaniach stanowiący główne źródło danych dla alektynibu (ALUR, NP28761 oraz NP28673) uwzględniono populację pacjentów zgodną z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego pod względem typu histologicznego NDRP, tj. 98% pacjentów z badania ALTA, 96% pacjentów z badania Study 101, 100% pacjentów z badania ALUR, 94% pacjentów z badania NP28761 oraz 96% pacjentów z badania NP28673 stanowili pacjenci z gruczolakorakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka.

- 4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla charakterystyki technologii z charakterystyką technologii wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Definicja interwencji w przeglądzie wskazuje na: „brygatynib stosowany po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia kryzotynibem (...)”, natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, do leczenia brygatynibem kwalifikowani będą pacjenci m.in. z progresją po zastosowaniu kryzotynibu - zapisy programu lekowego nie obejmują natomiast pacjentów z nietolerancją na kryzotynib.*

Uwzględnienie jako kryterium włączenia dla wnioskowanej interwencji zapisu „brygatynib stosowany po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia kryzotynibem (...)” stanowi pomyłkę edytorską. Prawidłowo w tabeli z kryteriami włączenia powinien pojawić się zapis: „brygatynib stosowany w populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem”. Przeprowadzony przegląd spełnia powyżej wymienione kryterium, tj. w przypadku badania ALTA (badanie stanowiące główne źródło danych dla brygatynibu), w kryteriach włączenia pacjentów pojawił się zapis odnośnie potwierdzonej przez badacza progresji choroby w trakcie leczenia kryzotynibem. W przypadku badania Study 101 (badanie również wykorzystane jako źródło danych odnośnie skuteczności brygatynibu), w kryteriach włączenia nie pojawia się wprost sformułowanie odnośnie progresji po zastosowaniu kryzotynibu, przy czym w publikacji do badania Study 101 zaznaczono, że w ramach kohorty pacjentów nr 2 oraz kohorty pacjentów nr 5 (w analizie uwzględniono wyniki raportowane dla pacjentów włączonych do powyższych kohort) uwzględniano pacjentów leczonych wcześniej kryzotynibem i dodatkowo w przypadku kohorty pacjentów nr 5 jako kryterium stosowano obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (CNS), który jak

zaznaczono w publikacji do badania Study 1010 [Gettinger 2016], jest pierwszym miejscem progresji u około jednej czwartej do połowy pacjentów otrzymujących kryzotynib.

5. *Analiza kliniczna nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Analitycy Agencji zidentyfikowali 9 abstraktów konferencyjnych zawierających wyniki uzupełniające do badań ALTA oraz Study 101.*

Odpowiadając na prośbę Analityków AOTMiT, opisano wyniki zawarte w 9 abstraktach konferencyjnych. Wyniki przedstawione w formie tabelarycznej wraz z opisem przyczyn nieuwzględnienia w analizie przedstawiono w załączniku 2 do niniejszej odpowiedzi.

6. *Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).*
7. *Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera opisu założeń, na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*
8. *Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, tzn. w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).*
9. *Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, tzn. w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).*

10. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2., tj. w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie nie przedstawiono „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź na podpunkty 6-10:

Wytyczne praktyki klinicznej w przypadku pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie terapii kryzotynibem w jednoznaczny sposób zalecają zmianę leczenia na inny inhibitor ALK. W chwili złożenia niniejszego wniosku żaden z inhibitorów ALK nie był jednak refundowany we wnioskowanym wskazaniu, dlatego złożona pierwotnie dokumentacja [AE Alunbrig 2019] uwzględniała porównanie ze schematami chemioterapii systemowej stosowanymi w NDRP. Z dniem 1 lipca 2019 roku sytuacja ta uległa zmianie i finansowaniem z budżetu płatnika publicznego został objęty alektynib (Obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2019), co całkowicie zmienia podejście do komparatora w przedłożonych analizach. W świetle wytycznych oraz aktualnej praktyki medycznej za jedyną właściwą technologię opcjonalną należy uznać alektynib. Z tego powodu pierwotnie złożona dokumentacja ulega dezaktualizacji w zakresie innych rozważanych komparatorów. W przypadku analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet za obowiązującą należy uznać wyłącznie dokumentację przekazaną w odpowiedzi na uwagi minimalne.

W rozważanym wskazaniu w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano przewagę kliniczną brygatynibu nad alektynibem [AEK Alunbrig 2019]. Mając jednak na uwadze, że brak jest takich dowodów płynących z badań bezpośrednio porównujących obie molekuly oraz przychylając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów oraz przedstawiono wyniki analizy ilorazu kosztów i efektów (CER) dla porównania brygatynibu względem alektynibu.

11. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy. Wnioskodawca wskazał niespełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej, natomiast wymagane jest wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).

W załączniku 4 skorygowano opis uzasadniający refundację brygatynibu w ramach nowej grupy limitowej.

12. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach takich jak: dane osobowe autorów opinii eksperckich. W analizie problemu decyzyjnego, analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet nie podano

danych osobowych ekspertów, na których opinie się powołano (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiadając na prośbę Analityków AOTMiT, poniżej przedstawiono dane osobowe ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano w ramach przygotowywanych analiz:

[REDACTED]

Ponadto, uprzejmie proszę o:

- przekazanie arkusza kalkulacyjnego MS Excel dla analizy ekonomicznej w języku polskim, tj. języku urzędowym obowiązującym na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Ustawa z dnia 7 października 1999 r. o języku polskim - Dz. U.z 2018 r. poz. 931.). Prośba dotyczy przetłumaczenia treści arkuszy zawierających opisy i instrukcje, a nie stanowiących elementów formuł (m. in.: arkusze ORR, Efficacy, HRQL, Costs, OWSA).*

Szczegółowy opis struktury modelu (arkusz *Introduction*) przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej (rozdział 2.2.), natomiast opis działania modelu tj. informacje odnośnie danych zawartych w poszczególnych arkuszach modelu oraz sposobu przeprowadzenia uwzględnionych analiz wrażliwości przedstawiono w aneksie 4 analizy ekonomicznej (dokumenty złożone w styczniu 2019). Ponadto, należy zauważyć, że model ekonomiczny był implementowany w MS Excel w języku angielskim i jego tłumaczenie byłoby niewskazane ze względu na możliwe usterki w działaniu makr zaimplementowanych w modelu tj. makra często w swoim kodzie bazują na konkretnych nazwach arkuszy/konkretnych nazwach komórek.

[REDACTED]

[REDACTED]

- *uwzględnienie w analizie ekonomicznej jako komparatora alektynibu, w związku z rozpoczęciem jego finansowania od dnia 1 lipca br. w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).*

Analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na budżet uzupełniono o porównanie brygatynibu względem alektynibu. Wyniki przedstawiono w Załączniku 3 oraz Załączniku 4 (patrz poniżej).

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego

Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

W przedstawiono opis interwencji refundowanych aktualnie w kodzie ICD10: C34 (w przypadku katalogu chemioterapii) oraz w ramach wnioskowanego wskazania (w przypadku programów lekowych) – dane opracowano na podstawie informacji przedstawionych w Obwieszczeniu MZ z dnia 27.06.2019.

Tab. 1. Technologie opcjonalne refundowane w kodzie ICD10: C34 w ramach katalogu chemioterapii oraz refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii – refundacja w ramach kodu ICD10: C34			
Karboplatyna	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe		
	Carboplatin Accord		
	Carboplatin Pfizer		
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	1008.0, Cisplatinum	bezpłatny
	Cisplatinum Accord		
Cyklofosamid	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	bezpłatny
		1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	
Docetaksel	Docetaxel - Ebewe	1013.0, Docetaxelum	bezpłatny
	Docetaxel Accord		
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatny
	Adriblastina PFS		
	Doxorubicinum Accord		
Epirubicyna	Epirubicin - Ebewe	1015.0, Epirubicinum	bezpłatny
	Epirubicin Accord		
	Farmorubicin PFS		
Etopozyd	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatny
	Etopozyd Accord		
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatny
	Gemsol		

Ifosfamid	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatny
Irynotekan	Campto	1025.0, Irinotecanum	bezpłatny
	Irinotecan Accord		
	Irinotecan Kabi		
Lanreotyd	Somatuline Autoge	1026.0, analogi somatostatyny	bezpłatny
Metotreksat	Methotrexat - Ebewe	1028.3, Methotrexatum p.o	bezpłatny
		1028.2, Methotrexatum inj.	
Mitomycyna	Mitomycin Accord	1029.0, Mitomycinum	bezpłatny
	Mitomycin C Kyowa		
Oktreotyd	Sandostatin	1026.0, analogi somatostatyny	bezpłatny
	Sandostatin LAR		bezpłatny
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi	1032.0, Paclitaxelum	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe		
	Paclitaxelum Accord		
Pemetreksed	Pemetreksed Adamed	1034.0, Pemetreksed	bezpłatny
	Pemetrexed Accord		
	Pemetrexed Alvogen		
	Pemetrexed Fresenius Kabi		
	Pemetrexed Glenmark		
	Pemetrexed Sandoz		
	Pemetrexed Zentiva		
Topotecan	Hycamtin	1038.2, Topotecanum p.o.	bezpłatny
	Topotecan medac	1038.1, Topotecanum inj.	
	Topotecanum Accord		
Winkrystyna	Vincristine Teva	1041.0, Vincristinum	bezpłatny
Winorelbina	Navelbine	1042.1, Vinorelbinum inj	bezpłatny
	Navirel		
	Neocitec		
	Vinorelbine Accord		
	Navelbine	1042.2, Vinorelbinum p.o.	
Leki stosowane w ramach programu lekowego – refundacja w ramach wnioskowanego wskazania			

Alektynib	Alecensa	1190.0, Alectinib	bezpłatny
-----------	----------	-------------------	-----------

Załącznik 2. Analiza kliniczna

Opis abstraktów zidentyfikowanych przez analityków AOTMiT

Tab. 2. Abstrakty zidentyfikowane przez analityków AOTMiT.

Kod badania	Referencja	Wyniki	Komentarz
Ahn 2017	Ahn M et al., Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase 2 trial, <i>Journal of thoracic oncology</i> , November 2017, Volume 12, Issue 11, Supplement 2, Pages S1755-S1756, DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.350	<p>Publikacja dotyczy wyników badania ALTA. Wyniki oceniane przez badacza (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (n, 97,5% CI): 55 (44-66) • DoR (mediana m-cy, 95% CI): 13,8 (10,2-17,5) • PFS (mediana m-cy, 95% CI): 15,6 (11,1-19,4) • OS (mediana m-cy, 95% CI): 27,6 (27,6-NR) • prawdopodobieństwo rocznego OS (%): 80 (71-87) <p>Wyniki oceniane przez niezależny komitet (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (n, 95% CI): 55 (45-64) • DoR (mediana m-cy, 95% CI): 14,8 (12,6-NR) • PFS (mediana m-cy, 95% CI): 16,7 (11,6-NR) 	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy; została opublikowana przed publikacjami pełno tekstowymi i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w pełno tekstowych publikacjach.
Camidge 2017	Camidge D.R. et al., Hypertension with brigatinib: experience in ALTA, a randomized phase 2 trial in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC, November 2017 Volume 12, Issue 11, Supplement 2, Page S1893, DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.658	<p>Publikacja dotyczy wyników badania ALTA i koncentruje się na tematyce nadciśnienia. Do 21.02.2017 r. nadciśnienie tętnicze zgłaszano jako TEAE u 27% pacjentów stosujących BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą i jako TEAE stopnia 3 u 8%; nie odnotowano nadciśnienia 4. stopnia. 2% pacjentów czasowo przerwało leczenie, a 1% zmniejszyło dawkę z powodu nadciśnienia; żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia BRG z powodu nadciśnienia.</p> <p>Wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym średni czas do wystąpienia pierwszego TEAE zw. z nadciśnieniem wynosił 2,1 m-ca. Wśród pacjentów z wyjściowym skurczowym BP <120 mmHg (n = 48), 42% miało max wzrost do 140-159 mmHg (10%, <120 mmHg do ≥160 mmHg); wśród pacjentów z wyjściowym rozkurczowym BP <80 mmHg (n = 72), 35% miało max wzrost do 90-99 mmHg (8%, <80 mmHg do ≥ 100 mmHg).</p>	Publikacja dotyczy jednego ze zdarzeń niepożądanych - brak wartości porównawczej.

		<p>Wśród pacjentów z TEAE zw. z nadciśnieniem tętniczym (n = 30), 80% rozpoczęło stosowanie nowego leku przeciwnadciśnieniowego podczas badania.</p> <p>Wśród pacjentów z TEAE zw. z nadciśnieniem tętniczym i bez wywiadu w kierunku nadciśnienia tętniczego (n = 20), 70% rozpoczęło stosowanie nowego leku przeciwnadciśnieniowego podczas badania.</p> <p>Zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów z TEAE zw. z nadciśnieniem tętniczym obejmowały: dusznicę bolesną u 1 pacjenta bez wywiadu nadciśnienia tętniczego; oraz u pacjentów z wywiadem nadciśnienia tętniczego, retinopatię nadciśnieniową (n = 1), chromanie przestankowe (n = 1) i zwężenie tętnicy obwodowej (n = 1).</p>	
Hochmair 2018	Hochmair M. et al., Updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase 2 trial of brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC, <i>Oncol Res Treat</i> 2018; 41(suppl 4): 271	<p>Publikacja dotyczy wyników badania ALTA.</p> <p>Wyniki na dzień 21.02.2017 r.</p> <p>Wyniki oceniane przez badacza (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (n, 97,5% CI): 55 (44-66) • DoR (mediana m-cy, 95% CI): 13,8 (10,2-17,5) • PFS (mediana m-cy, 95% CI): 15,6 (11,1-19,4) • OS (mediana m-cy, 95% CI): 27,6 (27,6-NR) • prawdopodobieństwo rocznego OS (%): 80 (71-87) <p>Wyniki oceniane przez niezależny komitet (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (n, 95% CI): 55 (45-64) • DoR (mediana m-cy, 95% CI): 14,8 (12,6-NR) • PFS (mediana m-cy, 95% CI): 16,7 (11,6-NR) 	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: opublikowano w niej wyniki na dzień 21.02.2017, a więc przed publikacjami uwzględnionymi w analizie i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w analizie.
Bazhenova 2016	Bazhenova L. et al., Brigatinib (BRG) in patients (Pts) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) in a phase 1/2 trial, <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 6): vi416-vi454, 2016	<p>Publikacja dotyczy wyników badania Study 101.</p> <p>Wyniki na dzień 16.11.2015 r.</p> <p>Wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących uprzednio kryzotynib, przyjmujących BRG w dawce 180 mg qd z wprowadzeniem w dawce 90 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (n; %; 95% CI): 20; 80; 59-93 • CR (n; %): 2; 8 • PR (n; %): 18; 72 • potwierdzone ORR (n; %; 95% CI): 19; 76; 55-91 • DCR (CR + PR + SD - n; %): 22; 88 	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: została opublikowana przed publikacjami pełno tekstowymi i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w pełno tekstowych publikacjach.

Bazhenova 2017	Bazhenova L.A. et al., Brigatinib (BRG) in anaplastic lymphoma kinase (ALK)- positive nonsmall cell lung cancer (NSCLC): long-term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 28, Supplement 5, September 2017: 479-80	<p>Publikacja dotyczy wyników badania Study 101.</p> <p>Wyniki na dzień 21.02.2017 r.</p> <p>Wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących uprzednio kryzotynib, przyjmujących BRG w dawce 180 mg qd z wprowadzeniem w dawce 90 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone ORR (n; %; 95% CI): 19; 76; 55-91 • mediana czasu trwania odpowiedzi (m-ce; 95% CI): 14,9; 7,9-33,3 • mediana PFS (m-ce; 95% CI): 16,3; 9,2-28,1 • prawdopodobieństwo PFS po roku (%; 95% CI): 62; 40-78 • mediana OS (m-ce; 95% CI): 29,5; 21,4-NR • prawdopodobieństwo OS po roku (%; 95% CI): 84; 63-94 • prawdopodobieństwo OS po 2 latach (%; 95% CI): 64; 42-79 	Wyniki pokrywają się ze zidentyfikowanym i włączonym do niniejszej analizy abstraktem konferencyjnym: Bazhenova L, Gettinger SN, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, Tsang Shaw A, Weiss GJ, Haney J, Rivera VM, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Updates from a phase 1/2 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017 35:15_suppl, e20682-e20682.
Ou 2017	Ou S-H.I. et al., Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases in the pivotal randomized phase 2 ALTA trial, 2017; <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35, no. 15_suppl	<p>Publikacja dotyczy wyników badania ALTA.</p> <p>Analizowano pacjentów z wyjściowymi przerzutami do OUN.</p> <p>Wyniki oceniane przez badacza (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=110):</p> <p>potwierdzone iORR, n/N (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacj. z mierzalnymi przerzutami do OUN: 12/18 (67) • pacj. z mierzalnymi, aktywnymi przerzutami do OUN: 11/15 (73) • potwierdzona CR u pacj. z wyłącznie niemierzalnymi przerzutami do OUN: 10/55 (18) • mediana iPFS u pacj. z jakimikolwiek wyjściowymi przerzutami do OUN (m-ce; 95% CI): 18,4; 12,8-NR; n=73 • mediana czasu trwania odpowiedzi w OUN (m-ce; 95% CI): NR; 9,3-NR; n=22 	Część wyników pokrywa się z wynikami w publikacji Kim 2017 włączonej do analizy, reszta nie może być użyta w porównaniu ze względu na brak danych dla komparatorów.
Ahn 2017	Ahn M-J. et al., Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial, 2017; <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35, no. 15_suppl	<p>Publikacja dotyczy wyników badania ALTA.</p> <p>Wyniki na dzień 31.05.2016 r.</p> <p>Wyniki oceniane przez badacza (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (n, 97,5% CI): 55 (44-65) • DoR (mediana m-cy, 95% CI): 13,8 (9,2-NR) • PFS (mediana m-cy, 95% CI): 15,6 (11,1-NR) • prawdopodobieństwo rocznego OS (%): 82 (72-88) <p>Wyniki oceniane przez niezależny komitet (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (n, 95% CI): 54 (44-63) 	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: została opublikowana przed publikacjami pełno tekstowymi i nie wnosi nic ponad informacje zawarte w pełno tekstowych publikacjach.

		<ul style="list-style-type: none"> • DoR (mediana m-cy, 95% CI): 15,6 (9,7-NR) • PFS (mediana m-cy, 95% CI): 15,6 (11,6-NR) 	
Langer 2017	Langer C. et al., Overall survival (OS) after disease progression (PD) on brigatinib in patients with crizotinib-refractory ALK+NSCLC in ALTA, 2017; Journal of Thoracic Oncology, Vol. 12, No. 11S2, November, Abstracts S1893-4	<p>Publikacja dotyczy wyników badania ALTA. Analiza post-hoc.</p> <p>Wyniki na dzień 21.02.2017 r.</p> <p>Pacjenci z PD w trakcie stosowania BRG (BRG 180 mg qd z dawką wprowadzającą; N=38):</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczne OS po PD (%; 95% CI): 66 (44-99) • nieskorygowany HR (95% CI): 0,25 (0,11-0,57) • skorygowany HR* (95% CI): 0,45 (0,18-1,16) 	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: analiza post hoc.
Camidge 2017	Camidge D.R. et al., Depth of target lesion response to brigatinib and its association with outcomes in patients with ALK+ NSCLC in the alta trial, 2017; Journal of Thoracic Oncology, Vol. 12, No. 11S2: S1892-S2068	<p>Publikacja dotyczy wyników badania ALTA. Wyniki na dzień 21.02.2017 r.</p> <p>Największy odsetek zmniejszenia zmian docelowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak (n=18, 9%): <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana PFS, m-ce (95% CI): 3,7 (1,9-11,0) ○ mediana OS, m-ce (95% CI): 8,3 (4,7-NR) ○ roczne OS, % (95% CI): 48 (22-99) • 1%-25% (n=40, 20%): <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana PFS, m-ce (95% CI): 9,3 (4,0-21,2) ○ mediana OS, m-ce (95% CI): NR (14,5-NR) ○ roczne OS, % (95% CI): 75 (58-99) • 26%-50% (n=60, 30%): <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana PFS, m-ce (95% CI): 12,8 (9,2-15,7) ○ mediana OS, m-ce (95% CI): NR (NR-NR) ○ roczne OS, % (95% CI): 82 (70-99) • 51%-75% (n = 44, 22%): <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana PFS, m-ce (95% CI): 11,1 (7,4-18,2) ○ mediana OS, m-ce (95% CI): 27,6 (20,2-NR) ○ roczne OS, % (95% CI): 77 (62-99) • 76%-100% (n=39, 19%): <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana PFS, m-ce (95% CI): 19,5 (12,6-NR) ○ mediana OS, m-ce (95% CI): NR (22,3-NR) ○ roczne OS, % (95% CI): 92 (78-99) 	Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: wyniki przedstawiono łącznie dla obu schematów dawkowania BRG.

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); N - liczba wszystkich pacjentów uwzględnionych podczas oceny danego punktu końcowego; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); ORR - (ang. *objective response rate*) obiektywny wskaźnik odpowiedzi; DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*).

* Skorygowano o czas trwania wcześniejszej ekspozycji na kryzotyrib, liczbę wcześniejszych schematów leczenia (1, 2 lub ≥ 3), czas do oceny PD przez badacza, PD z powodu tylko nowych zmian chorobowych (tak / nie) oraz stan sprawności ECOG w PD (0, 1 lub ≥ 2).

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna

W ramach niniejszego dokumentu uwzględniono rozdziały, które uległy zmianie względem dokumentu analizy ekonomicznej ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019].

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 rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotyribem.

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 leczenia brygatynibem oraz alektynibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie z dnia 27.06.2019), od 1 lipca we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest alektynib (Alecensa®). W świetle wytycznych praktyki klinicznej w przypadku pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie terapii kryzotyribem w jednoznaczny sposób zalecana jest zmiana leczenia na inny inhibitor ALK, dlatego w związku z obecną sytuacją refundacyjną, za jedyną właściwą technologię opcjonalną należy uznać alektynib.

W rozważanym wskazaniu w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano przewagę kliniczną brygatynibu nad alektynibem. Mając jednak na uwadze, że brak jest takich dowodów płynących z badań bezpośrednio porównujących obie molekuly oraz przychyłając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W dokumencie przedstawiono również wyniki analizy ilorazu kosztów i efektów.

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 dożywotni 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. W modelu przyjęto, że obie substancje charakteryzują się taką samą skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa, w związku z czym jako główne źródło danych parametryzacji wykorzystano dane pochodzące z 2 badań dla brygatynibu – ALTA (ramię B) i Study 101 (ramię 90mg/180mg). Taką samą skuteczność dla obu molekul zaadresowano w modelu poprzez przyjęcie HR na poziomie 1 dla porównania w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu leczenia, natomiast dla pozostałych punktów końcowych przyjmowano tożsame wartości dla brygatynibu i alektynibu. W szacunkach dotyczących ilorazu kosztów i efektów przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Szacunki ilorazu kosztów i efektów oparto na wartościach użyteczności dla pacjentów uwzględnionych w badaniu 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). 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. 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 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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1 Wprowadzenie

1.1 Komparator

Wytyczne praktyki klinicznej w przypadku pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie terapii kryzotyningiem w jednoznaczny sposób zalecają zmianę leczenia na inny inhibitor ALK. W chwili złożenia niniejszego wniosku żaden z inhibitorów ALK nie był jednak refundowany we wnioskowanym wskazaniu, dlatego złożona pierwotnie dokumentacja [AE Alunbrig 2019] uwzględniała porównanie ze schematami chemioterapii systemowej stosowanymi w NDRP. Z dniem 1 lipca 2019 roku sytuacja ta uległa zmianie i finansowaniem z budżetu płatnika publicznego został objęty alektynib (Obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2019), co całkowicie zmienia podejście do komparatora w przedłożonych analizach. W świetle wytycznych oraz aktualnej praktyki medycznej za jedyną właściwą technologię opcjonalną należy uznać alektynib.

1.2 Typ analizy ekonomicznej

W rozważanym wskazaniu w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano przewagę kliniczną brygatynibu nad alektynibem [AEK Alunbrig 2019]. Mając jednak na uwadze, że brak jest takich dowodów płynących z badań bezpośrednio porównujących obie molekuly oraz przychylając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej).

1.3 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Alunbrig®: 90 mg x 7 tabletek, 90 mg x 28 tabletek, 180 mg x 28 tabletek w opakowaniu.

Wnioskowana jest refundacja brygatynibu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011].

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatów Alunbrig® przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Ceny preparatu Alunbrig®.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu opisanego we wcześniejszym dokumencie (analiza ekonomiczna ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019]). W modelu przyjęto, że obie substancje charakteryzują się taką samą skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa, w związku z czym jako główne źródło danych parametryzacji wykorzystano dane pochodzące z 2 badań dla brygatynibu – ALTA (ramię B) i Study 101 (ramię 90mg/180mg). Taką samą skuteczność dla obu molekuł zaadresowano w modelu poprzez przyjęcie HR na poziomie 1 dla porównania w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu leczenia, natomiast dla pozostałych punktów końcowych przyjmowano tożsame wartości dla brygatynibu i alektynibu.

2.2 Parametry kliniczne

Jak wspomniano w rozdziale 2.1, głównym źródłem danych klinicznych na podstawie którego parametryzowano skuteczność brygatynibu i alektynibu były wyniki badania ALTA i Study 101. Dane te w szczegółowy sposób opisano w rozdziale 2.3.2. w dokumencie analizy ekonomicznej ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019].

2.3 Zdarzenia niepożądane

Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej zakładający porównywalny profil bezpieczeństwa obu substancji, w modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych.

2.4 Założenia modelu analizy ilorazu kosztów i efektów

W szacunkach dotyczących ilorazu kosztów i efektów przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

Szacunki ilorazu kosztów i efektów oparto na wartościach użyteczności dla pacjentów uwzględnionych w badaniu ALTA. Szczegółowe informacje odnośnie wartości użyteczności uwzględnionych w modelu opisano w rozdziale 2.4. oraz aneksie 1 we wcześniejszym dokumencie (analiza ekonomiczna ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019]).

2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów

Wykonano aktualizację parametrów kosztowych w oparciu o najnowsze Obwieszczenie MZ (Obwieszczenie z dnia 27.06.2019), dane z aktualnego komunikatu DGL (dane z marca 2019 roku) oraz dane pochodzące z najnowszych Zarządzeń Prezesa NFZ. W trakcie tworzenia analizy dostępne były dane z kwietnia 2019, przy czym w DGLu kwietniowym nie raportowano liczby zrefundowanych opakowań, co uniemożliwiło wykorzystanie tego komunikatu w analizie. W rozdziale 2.5 dokumentu analizy ekonomicznej ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig

2019], przedstawiono szczegółowy opis szacowania poszczególnych kategorii kosztowych. W poniższych podrozdziałach przedstawiono jedynie tabelki z aktualnymi wartościami.

2.5.1 Koszty alektynibu

Koszty ponoszone na terapię alektynibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu MZ z dnia 27.06.2019. Alektynib wszedł na listę refundacyjną od 1 lipca br., dlatego nie mógł być jeszcze uwzględniony w najnowszym komunikacie DGL.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL [ChPL Alecensa], zalecana dawka alektynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wynosi 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 1200 mg).

W ramach scenariusza podstawowego uwzględniono intensywność dawkowania alektynibu, która ze względu na przerwy w leczeniu oraz redukcję dawek leku w badaniach NP28673 (97%) [Ou 2016] i NP28761 (92%) [Shaw 2016] wyniosła 95,07% (średnia ważona liczebnością pacjentów uwzględnionych w danym badaniu). W ramach analiz wrażliwości testowano intensywność dawkowania na poziomie 100%.

Oszacowanie kosztów ponoszonych na leczenia alektynibem podsumowano w Tab. 4

Tab. 4. Koszt ponoszony na leczenia alektynibem.

2.5.2 Koszt podania leczenia

Alektynib podobnie jak 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. Podobnie jak w przypadku brygatynibu, w ramach analizy wrażliwości testowano koszt podania alektynibu na poziomie 108,16 PLN/cykl (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu).

W Tab. 5 podsumowano koszty podania leków uwzględnionych w analizie.

Tab. 5. Koszty podania (tabela nr 23).

Substancja czynna	Wariant analizy	Kod świadczenia	Koszt jednego podania	Liczba świadczeń w cyklu	Koszt/cykl [PLN]	Źródło
brygatynib	podstawowa	brygatynib nie generuje kosztów podania				

Substancja czynna	Wariant analizy	Kod świadczenia	Koszt jednego podania	Liczba świadczeń w cyklu	Koszt/cykl [PLN]	Źródło
	wrażliwości	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1	108,16	zał. nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL [Tekst ujednolicony (data publikacji: 08.04.2019)]
alektynib	podstawowa	alektynib nie generuje kosztów podania				
	wrażliwości	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1	108,16	zał. nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL [Tekst ujednolicony (data publikacji: 08.04.2019)]

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby

Koszty ponoszone na monitorowanie leczenia do progresji choroby, zarówno w przypadku terapii alektynibem, jak i 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).

W Tab. 6. podsumowano koszty monitorowania leczenia do progresji choroby.

Tab. 6. Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby w przypadku terapii brygatynibem oraz alektynibem (tabela nr 24).

Numer i opis procedury	Roczny ryczałt [PLN]	Koszt/cykl [PLN]	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (5.08.08.0000011)	3 927,00	301,25	zał. nr 1l do zarządzenia nr 75/2018/DGL [Tekst ujednolicony (data publikacji: 08.04.2019)]

2.5.4 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 alektynib.

W Tab. 7 podsumowano koszty ponoszone na leczenie pacjentów po progresji choroby.

Tab. 7. Koszty postępowania z pacjentami po progresji choroby (tabela nr 28).

Kategoria	Częstotliwość/cykl*	% pacjentów wymagających danej formy leczenia	Kwota/cykl perspektywa** NFZ [PLN]	Kwota/cykl perspektywa** wspólna [PLN]	Źródło	Średnia wartość/cykl – perspektywa NFZ	Średnia wartość/cykl – perspektywa wspólna
Wizyta u onkologa połączona z RTG	1,97	40%		95,58	zał. nr 5a oraz zał. nr 7 do zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ	1 381,99	1 401,69
TK	0,933	28%		109,74	1B do Zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ		
Radioterapia paliatywna	-	30%		843,60	zał. nr 1d do zarządzenia Nr 38/2019/DSOZ		
Farmakoterapia	Deksametazon	28	30%	8,20	Obwieszczenie z dnia 27.06.2019 oraz DGL marzec		
	NLPZ	28	75%	6,26			
	Opioidy	28	25%	49,94			
	Bisfosfony	21,63	14%	18,88			
	Antybiotyki	14	20%	2,98			
	Emetyki	6	30%	15,07			
Tlenoterapia domowa	28	40%		128,69	zał. nr 1 do zarządzenia Nr 83/2019/DSOZ		
Dieta przemysłowa	28	4%		103,04	zał. nr 1 do zarządzenia Nr 83/2019/DSOZ		

* 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.

2.5.5 Koszty opieki terminalnej

Przyjęto takie same koszty opieki terminalnej, zarówno w przypadku pacjentów leczonych wcześniej brygatynibem, jak i pacjentów stosujących alektynib.

W Tab. 8 podsumowano koszty ponoszone na opiekę terminalną.

Tab. 8. Koszty opieki terminalnej (tabela nr 30).

Kategoria	Kwota [PLN]	Źródło	Średni koszt opieki terminalnej [PLN]
Analiza podstawowa – 8-tygodniowy koszt opieki terminalnej			
Hospicjum	Domowe	3 146,64	7 221,14
	Stacjonarne	25 015,79	
Hospitalizacje + hospicjum domowe		7 297,50	
		Grupy JGP, zał. nr 1a do zarządzenia nr 77/2019/DSOZ	

Kategoria	Kwota [PLN]	Źródło	Średni koszt opieki terminalnej [PLN]
Analiza wrażliwości – 4-tygodniowy koszt opieki terminalnej			
Hospicjum	Domowe	1 573,32	3 914,29
	Stacjonarne	12 507,89	
Hospitalizacje + hospicjum domowe		5 724,18	
		zał. nr 1 do zarządzenia nr 74/2018/DSOZ	
		Grupy JGP, zał. nr 1a do zarządzenia nr 77/2019/DSOZ	

2.5.6 Koszty leków stosowanych wspomagająco

Przyjęto takie same koszty leków stosowanych wspomagająco, zarówno w przypadku pacjentów leczonych wcześniej brygatynibem, jak i pacjentów stosujących alektynib. Koszty opracowano na podstawie informacji przedstawionych w Obwieszczeniu z dnia 27.06.2019 oraz danych DGL za marzec 2019.

W Tab. 9 podsumowano koszty ponoszone na leki stosowane wspomagająco.

Tab. 9. Koszty leków stosowanych wspomagająco (tabela nr 31).

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	4,8860	5,2283	5,45%
Oksykodon + Nalokson	28	11,4329	11,8692	6,36%
Acetaminophen (preparat niedostępny na polskim rynku, przyjęto koszty paracetamolu)	28	0,0000	2,0220	6,36%
Morfina**	28	3,4474	3,6055	7,27%
Tramadol**	28	2,0852	2,2521	5,45%
Gabapentyna	28	2,7705	3,1053	5,45%
Pregabalina	28	7,4830	7,6615	8,18%
Tylenol (preparat niedostępny na polskim rynku, przyjęto koszty paracetamolu)	28	0,0000	2,0220	6,36%
Amoksylicyna + kwas klawulanowy)	14	1,1392	2,5718	10,91%
Amoksylicyna	14	0,9623	1,2340	10,00%
Ceftriakson	7	0,0000	10,3520	6,36%
Cefaleksyna	14	0,0000	6,0200	6,36%
Omeprazole*	28	0,2391	0,5811	6,36%
Pantoprazole*	28	0,2415	0,5901	5,45%
Famotydyna	28	0,2588	0,3802	5,45%

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
Omeprazol*	28	0,2391	0,5811	6,36%
Ranitydyna	28	0,2835	0,3847	7,27%
Pantoprazol*	28	0,2415	0,5901	6,36%
Deksametazon	28	0,9765	1,2828	12,73%
Prednizolon	28	0,5646	1,2772	7,27%
Prednizon**	28	0,5920	0,8186	6,36%
Soldesam (preparat niedostępny na polskim rynku, przyjęto koszty deksametazonu)	28	0,9765	1,2828	7,27%
Metyloprednizolon*	28	0,4162	0,7021	6,36%
Methylpredinsolon*	28	0,4162	0,7021	6,36%
Enoksaparyna	28	3,8294	4,3724	8,18%
Lorazepam	28	0,0000	1,3267	7,27%
Zolpidem	28	0,0000	0,3530	6,36%
Midazolam	1	0,0000	12,2280	5,45%
Ibuprofen	28	0,2025	0,6601	7,27%
Naproksen	28	0,2612	0,6807	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	0,0152	0,1194	6,36%
Hydrokortyzon	28	0,6498	0,9260	5,45%
Kwas foliowy	28	0,0001	0,0059	5,45%
Prochlorperazyina	28	0,0000	3,6000	6,36%
Ondansetron	6	8,3697	9,2625	7,27%
Loperamid	28	0,6467	1,2583	5,45%
Lewetyracetam	28	1,5468	2,2899	7,27%
Średni koszt substancji stosowanych wspomagająco/cykl – perspektywa NFZ [PLN]				92,74
Średni koszt substancji stosowanych wspomagająco/cykl – perspektywa wspólna [PLN]				156,14

* 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.

2.6 Zestawienie parametrów

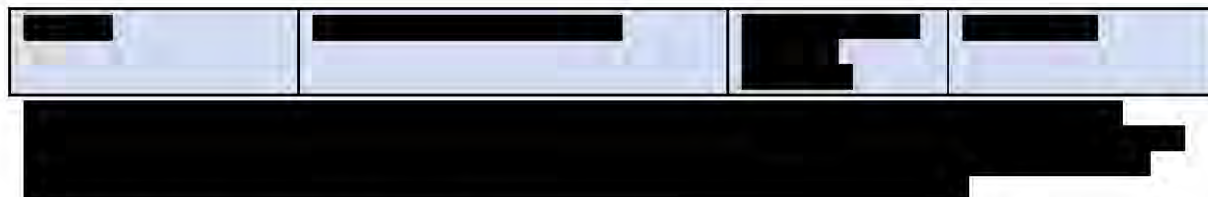
W Tab. 10 przedstawiono aktualne zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu minimalizacji kosztów.

Tab. 10. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Kod	Nazwa	Jednostka	Wartość
Kategoria 1			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 2			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 3			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

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



2.7 Zakres analizy wrażliwości

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, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS, czas trwania korzyści terapeutycznych;
- wartości użyteczności (parametry wpływające na wyniki analizy ilorazu kosztów i efektów);
- parametry kosztowe: intensywność dawkowania, koszt podania brygatynibu i alektynibu, 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. 11. 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 Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6. w AE Alunbrig 2019
B	Horyzont czasowy	Dożywotni 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 leczenia, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ALTA, rozdział 1.6. w AE Alunbrig 2019

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
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. w AE Alunbrig 2019
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. w AE Alunbrig 2019
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. w AE Alunbrig 2019
E2			Weibulla	
E3			Uogólniony gamma	
E4			Gamma	
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. w AE Alunbrig 2019

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
G1	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 w AE Alunbrig 2019
G2			Korzyści terapeutyczne ustają po 10 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określonemu dla BSC	
H1	Wartości użyteczności (parametr wpływający na wyniki CUR)	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	
H2			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
H3			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
H4			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: również na podstawie ALTA	
H5			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Nafees 2008	
H6			Wszystkie użyteczności na podstawie Chouaid 2013	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
H7			Wszystkie użyteczności na podstawie Nafees 2008	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. w AE Alunbrig 2019
I	Intensywność dawkowania brygatynibu i alektynibu		Brygatynib: 100% Alektynib: 100%	W analizie podstawowej przyjęto intensywność dawkowania zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniu ALTA (w przypadku brygatynibu) oraz w badaniach NP28673 i NP28761 (w przypadku alektynibu). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym intensywność dawkowania wynosi 100%, rozdział 2.5.1. w AE Alunbrig 2019 i 2.5.1

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
J	Koszt podania brygatynibu i alektynibu	0,00 PLN	108,16 PLN/cykl	Zarówno brygatynib jak i alektynib są lekami stosowanymi doustnie, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto, że nie generują kosztów podania, wydawane są w ramach monitorowania prowadzonego we wnioskowanym programie lekowym. Ze względu na fakt, że w modelu dostępna była opcja testowania kosztów podania leków doustnych oraz biorąc pod uwagę opinię analityków AOTMiT przedstawioną w AWA dla kryzotynibu [AWA Xalkori 2017] (analitycy zalecali uwzględnienie kosztów podania kryzotynibu, który podobnie jak brygatynib jest lekiem stosowanym doustnie), w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym analizowano koszt podania brygatynibu oraz alektynibu, rozdział 2.5.3. w AE Alunbrig 2019 oraz rozdział 2.5.2
K	Koszt opieki terminalnej	7 221,14 PLN	3 914,29 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 2.5.5

ERG – Evidence Review Group; BoR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); 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*).

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizacja kosztów, odstępiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu podstawiając zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

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

2.8.2 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 [CADTH

2019] i w której dokonano porównania brygatynibu względem alektynibu – patrz aneks 1. W zidentyfikowanej analizie ekonomicznej, dla porównania brygatynibu względem alektynibu, wykonano analizę użyteczności kosztów, natomiast przedmiot niniejszej analizy stanowi analiza minimalizacji kosztów, w związku z czym niemożliwe było porównanie wyników przedstawionych w zidentyfikowanym raporcie z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy. Jedną ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych tj. NICE 2018, wykorzystano jedynie w zakresie oceny struktury wykorzystanego modelu ekonomicznego (w dokumencie NICE 2018 komisja ERG oceniała model wykorzystany również w ramach niniejszej analizy). Szczegółowe informacje opisano w dokumencie analizy ekonomicznej ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2 Perspektywa wspólna

Odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej w głównej części dokumentu, gdyż ponoszone przez pacjentów koszty medyczne są znikome i mają jedynie marginalny wpływ na wyniki analizy. Wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w aneksie 3.

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie (pozostałe ograniczenia wymienione są w rozdziale 4 w dokumencie analizy ekonomicznej ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019]):

- Na potrzeby niniejszej analizy konserwatywnie założono, że brygatynib i alektynib charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym zgodnie z zapisami przedstawionymi w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Warto jednak podkreślić, że w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (dokument ze stycznia 2019 roku [AEK Alunbrig 2019]), przy zastosowaniu różnych metod statycznych umożliwiających pośrednie porównania brygatynibu względem alektynibu (tj. porównanie naiwne oraz porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji [MAIC, ang. *matching adjusted indirect comparison*] oraz metaanalizę sieciową [NMA, ang. *network meta-analysis*]) wykazano istotną statystycznie przewagę brygatynibu nad alektynibem w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Mając jednak na uwadze, że brak jest takich dowodów płynących z badań bezpośrednio porównujących brygatynib i alektynib oraz przychyłając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej obu molekuł i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
- Koszty ponoszone na terapię alektynibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu MZ z dnia 27.06.2019. Wynika to z faktu, że alektynib jest refundowany od 1 lipca br., podczas gdy najbardziej aktualne dane DGL nie zawierają jeszcze tego okresu. Z tego powodu niemożliwe było zaadresowanie w analizie potencjalnie zaproponowanego RSSu dla preparatu Alecensa®.

5 Dyskusja

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.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariantach uwzględniających i nieuwzględniających proponowany przez Wnioskodawcę mechanizm RSS. We wszystkich wariantach analizy podstawowej jak i analizy wrażliwości, brygatynib okazał się tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu alektynibu. Ze względu na zakładany sposób finansowania brygatynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (alektynib) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia do progresji choroby) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w przypadku obu perspektyw uzyskano zbliżone wyniki, tj. w przypadku perspektywy wspólnej koszty terapii brygatynibem były o 0,4% wyższe względem wyników z perspektywy NFZ.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

Aneks 1. 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 kryzotynibem. 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. alektynibu i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER lub CER/CUR;
- 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. 17 i Tab. 18.

Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 26.07.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	AP26113 [Supplementary Concept]	35
#2	brigatinib [Text Word]	105
#3	Alunbrig [Text Word]	3
#4	AP26113[Text Word]	66

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	132
#6	Economics[MeSH Terms]	581 113
#7	Economic*[Text Word]	643 303
#8	cost*[Text Word]	541 993
#9	#6 OR #7 OR #8	1 181 766
#10	#5 AND #9	2

Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 26.07.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	brigatinib	52
#2	Alunbrig	1
#3	AP26113	9
#4	#1 OR #2 OR #3	53
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 7637
#6	Economic*	29 422
#7	cost*	74 780
#8	#5 OR #6 OR #7	85 585
#9	#4 AND #8	1

Wyniki przeglądu

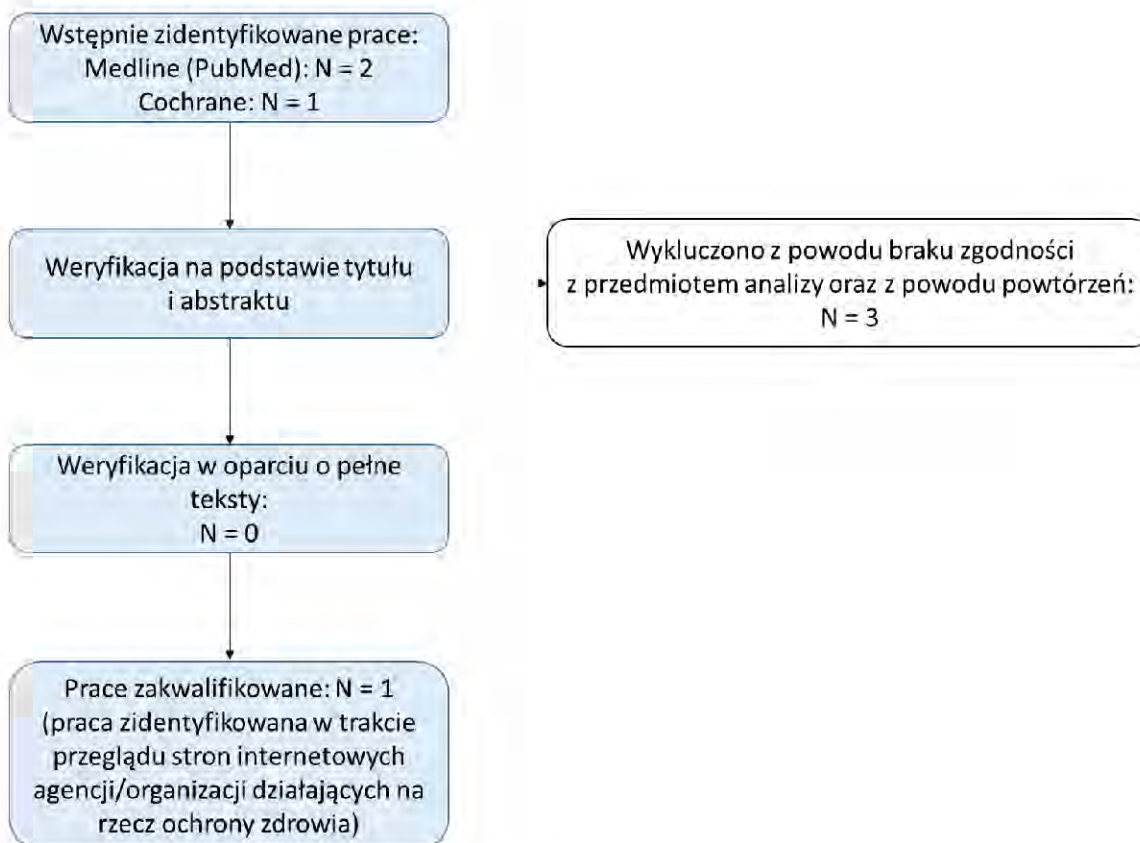
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej spełniającej założone kryteria włączenia.

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. Większość zidentyfikowanych analiz dotyczyła oceny brygatynibu względem cerytynibu [NICE 2018], [SMC 2019], [IQWiG 2019], wyjątek stanowiła analiza przygotowana przez kanadyjską agencję CADTH, w przypadku której po stronie komparatora uwzględniono również alektynib (wyniki z analizy CADTH omówiono poniżej) [CADTH 2019]. Na stronie agencji NICE dostępny był szczegółowy raport dostarczony przez wnioskodawcę, w którym opisano model wykorzystany również w ramach niniejszej analizy. Dane z submisji NICE, wykorzystano przy analizie konwergencji tj. szczególną uwagę zwrócono na wnioski płynące z oceny modelu ekonomicznego przez ERG (ang. *Evidence Review Group*) – rozdział 2.8.3. w dokumencie analizy ekonomicznej ze stycznia 2019 roku [AE Alunbrig 2019].

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Omówienie włączonych badań

W zidentyfikowanej analizie ekonomicznej, dla porównania brygatynibu względem alektynibu stosowanych we wnioskowanej populacji pacjentów, wykonano analizę użyteczności kosztów (przedmiot niniejszej analizy stanowi analiza minimalizacji). W Tab. 19 omówiono wyniki zidentyfikowanej analizy.

Tab. 19. Omówienie wyników zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.

Parametr	CADTH 2019
Wskazanie	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem lub którzy nie tolerowali leczenia kryzotynibem.
Kraj	Kanada
Porównanie	Brygatynib vs <ul style="list-style-type: none"> • alektynib; • cerytynib; • pemetreksed (chemioterapia stosowana w monoterapii).
Perspektywa	Płatnik
Źródło danych klinicznych	Badania: ALTA, Study 1010 w przypadku brygatynibu, brak informacji odnośnie źródeł danych w przypadku alektynibu

Parametr	CADTH 2019
Stany wyróżnione w modelu	Model oparty na oparty na strategii modelowania PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>)
Źródło wartości użyteczności	b.d.
Horyzont obserwacji	Dożywotni (20 lat)
Długość cyklu	b.d.
Wyniki (ICUR/ICER)	Wyniki dostarczone przez wnioskodawcę: inkrement QALY: 2,753 inkrement kosztów: 103 885 \$ ICER: 37 733 \$/QALY Wyniki analityków agencji CADTH: inkrement QALY: 0,730 inkrement kosztów: 89 280 \$ ICER: 122 344 \$/QALY

b.d. – brak danych; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*).

Aneks 2. 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, aktualnie w polskich warunkach, alektynib stanowi technologię opcjonalną dla brygatynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu na brak randomizowanych badań dowodzących wyższości brygatynibu nad alektynibem, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów tj. model zmodyfikowano w taki sposób, aby po stronie brygatynibu i alektynibu uwzględnić takie same dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

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 alektynibu), przygotowano własne makro umożliwiające przeprowadzenie analizy wrażliwości. Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości [oznaczony literami SA (CMA)] umieszczono w arkuszu „Scenario analysis”. Czas takiej analizy to kilka minut.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bibliografia

Poniżej zawarto referencje do danych źródłowych, które nie były wykorzystywane w analizie ekonomicznej ze stycznia 2019 roku.

- AE Alunbrig 2019** Brigatinib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK, Analiza ekonomiczna, Warszawa 2019.
- AEK Alunbrig 2019** Brigatinib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2019.
- CADTH 2019** <https://www.cadth.ca/brigatinib-alunbrig-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-details>, dostęp online: 2019.07.30.
- ChPL Alecensa** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 2019.07.30.
- IQWiG 2019** <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2019/a19-08-brigatinib-nsclc-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.11275.html>, dostęp online: 2019.07.30.
- Ou 2016** Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV, Mekhail T, Spira A, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Monnet A, Zeaiter A, Kim DW. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016
- Shaw 2016** Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter A, Bordogna W, Balas B, Puig O, Henschel V, Ou SI; study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):234-242.
- SMC 2019** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-full-submission-smc2147/>, dostęp online: 2019.07.30.

Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet

W ramach niniejszego dokumentu uwzględniono rozdziały, które uległy zmianie względem dokumentu analizy wpływu na budżet ze stycznia 2019 roku [BIA Alunbrig 2019].

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 terapii alektynibem. 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/alektynibem. 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 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]

[REDACTED]

1 Metodyka

1.1 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, w przypadku brygatynibu będzie tożsama jak populacja docelowa wskazana we wniosku. W przypadku wszystkich analizowanych wariantów scenariusza nowego założono, że [REDACTED]

W Tab. 25 przedstawiono szacunki rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia i technologia opcjonalna będą stosowane przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją brygatynibu.

Tab. 25. Prognozowana liczebność pacjentów kwalifikowanych do leczenia brygatynibem i alektynibem.

Wariant	Substancja	Liczebność populacji		Źródło
		I rok (11.2019- 10.2020/)	II rok (11.2020- 10.2021/)	
Brygatynib/alektynib stosowane w II linii				
Najbardziej prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
Najbardziej prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-

Wariant	Substancja	Liczebność populacji		Źródło
		I rok (11.2019-10.2020/)	II rok (11.2020-10.2021/)	
Najbardziej prawdopodobny	██████	██	██	
Minimalny	██████	██	██	
	██████	██	██	
Maksymalny	██████	██	██	
	██████	██	██	

1.2 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1.-2.1.3. w dokumencie analizy wpływu na budżet ze stycznia 2019 roku [BIA Alunbrig 2019] oraz rozdziale 1 niniejszego dokumentu zestawiono w Tab. 26.

Tab. 26. 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 w BIA Alunbrig 2019
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1		Rozdział 2.1.3., Tab 6. w BIA Alunbrig 2019
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	Brygatynib: 28 Alektynib: 28	Brygatynib: 29 Alektynib: 29	Rozdział 1, Tab. 25
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	Brygatynib: 20 Alektynib: 20	Brygatynib: 20 Alektynib: 20	Rozdział 1, Tab. 25
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	Brygatynib: 42 Alektynib: 42	Brygatynib: 43 Alektynib: 43	Rozdział 1, Tab. 25

1.3 Długość prowadzenia leczenia

Ze względu na przeprowadzoną w ramach analizy ekonomicznej analizę minimalizacji kosztów również w celu oszacowania wpływu na budżet założono, że obie substancje charakteryzują się taką samą skutecznością oraz takim samym profilem bezpieczeństwa, tj. w zakresie % pacjentów leczonych w danym cyklu oraz w zakresie % zgonów zarówno dla brygatynibu, jak i alektynibu w modelu uwzględniono takie same wartości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.4.2 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych (brygatynib, alektynib);
- 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, które ze względu na przyjęcie porównywalnego profilu bezpieczeństwa dla brygatynibu i alektynibu wynoszą 0 PLN.

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. 29. omówiono w dokumencie analizy ekonomicznej [AE Alunbrig 2019].

Tab. 29. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Koszt podania brygatynibu/cykl	0,00
Koszt podania alektynibu/cykl	0,00
Koszt monitorowania leczenia brygatynibem/cykl (do progresji choroby)	301,25
Koszt monitorowania leczenia alektynibem/cykl (do progresji choroby)	301,25
Koszt monitorowania i leczenia po progresji choroby/cykl	1 381,99
Koszt leków stosowanych wspomagająco/cykl	92,74
Koszt opieki terminalnej/koszt 8 tygodni	7 221,14
Koszt leczenia AEs dla brygatynibu/cykl	0,00
Koszt leczenia AEs dla alektynibu/cykl	0,00

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

* W tabeli przedstawiono jedynie koszty ponoszone z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zbliżone wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej uzyskane w analizie ekonomicznej, w BIA przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ. Przy czym w modelu BIA, zaimplementowano również koszty ponoszone z perspektywy wspólnej i w ramach ustawień modelu uwzględniono opcję umożliwiającą zdefiniowanie analizowanej perspektywy tj. perspektywy NFZ lub perspektywy wspólnej.

1.5 Scenariusze analizy

1.5.1 Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie brygatynibem, a jedynie stosowany jest alektynib.

1.5.2 Scenariusze nowe

[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]

3 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 alektynibu. 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/alektynibem. 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 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Analiza racjonalizacyjna

Ze względu na fakt, że refundacja brygatyńbu wiąże się z oszczędnościami po stronie budżetu płatnika publicznego nie wykonano analizy racjonalizacyjnej.

Bibliografia

**BIA Alunbrig
2019**

Brigatinib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK, Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2019.

Zhang 2016

Zhang S, Anjum R, Squillace R, Nadworny S, Zhou T, Keats J, Ning Y, Wardwell SD, Miller D, Song Y, Eichinger L, Moran L, Huang WS, Liu S, Zou D, Wang Y, Moheemad Q, Jang HG, Ye E, Narasimhan N, Wang F, Miret J, Zhu X, Clackson T, Dalgarno D, Shakespeare WC, Rivera VM. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res.* 2016 Nov 15;22(22):5527-5538.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	55
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Technologie opcjonalne refundowane w kodzie ICD10: C34 w ramach katalogu chemioterapii oraz refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.....	11
Tab. 2. Abstrakty zidentyfikowane przez analityków AOTMiT.....	14
Tab. 3. Ceny preparatu Alunbrig®	22
Tab. 4. Koszt ponoszony na leczenia alektynibem.	25
Tab. 5. Koszty podania (tabela nr 23).....	25
Tab. 6. Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby w przypadku terapii brygatynibem oraz alektynibem (tabela nr 24).....	26
Tab. 7. Koszty postępowania z pacjentami po progresji choroby (tabela nr 28).	27
Tab. 8. Koszty opieki terminalnej (tabela nr 30).....	27
Tab. 9. Koszty leków stosowanych wspomagająco (tabela nr 31).....	28
Tab. 10. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	30
Tab. 11. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	33
Tab. 12. Wyniki analizy podstawowej: brygatynib vs alektynib, perspektywa NFZ.	39
Tab. 13. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena bez RSS, perspektywa NFZ.....	42
Tab. 14. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.....	44
Tab. 15. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena z RSS, perspektywa NFZ.....	45
Tab. 16. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.....	47
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 26.07.2019.	53
Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 26.07.2019. ...	54
Tab. 19. Omówienie wyników zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.	55
Tab. 20. Wyniki analizy podstawowej: brygatynib vs alektynib, perspektywa wspólna.	58
Tab. 21. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena bez RSS, perspektywa wspólna.....	61
Tab. 22. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa wspólna.....	63
Tab. 23. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena z RSS, perspektywa wspólna.....	64
Tab. 24. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa wspólna.	66

Tab. 25. Prognozowana liczebność pacjentów kwalifikowanych do leczenia brygatynibem i alektynibem.....	72
Tab. 26. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	73
Tab. 27. Dane z modelu ekonomicznego wykorzystane w BIA.....	74
Tab. 28. Przedkliniczna aktywność inhibitorów ALK, IC ₅₀ (nmol/L).....	76
Tab. 29. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.	77
Tab. 30. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	78
Tab. 31. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (II + III/IV linia).....	79
Tab. 32. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	83
Tab. 33. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	86