



# Brygatynib (Alunbrig<sup>®</sup>) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, październik 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](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Takeda Pharma  
ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma.

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>8</b>
2.1 Populacja .....	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	10
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	18
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	18
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	19
2.2 Opis modelu .....	20
2.3 Perspektywa analizy .....	21
2.4 Horyzont czasowy analizy .....	22
2.5 Długość prowadzenia leczenia .....	22
2.6 Analizowane koszty .....	23
2.6.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku – brygatynib .....	23
2.6.2 Koszt brygatynibu.....	25
2.6.3 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie.....	27
2.7 Scenariusze analizy .....	27
2.7.1 Scenariusz istniejący .....	27
2.7.2 Scenariusze nowe .....	28
<b>3 Wyniki.....</b>	<b>31</b>
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	31
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny .....	31
3.3 Wariant minimalny .....	32
3.4 Wariant maksymalny .....	33
<b>4 Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>35</b>
<b>5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń.....</b>	<b>38</b>
<b>6 Wnioski .....</b>	<b>39</b>
Spis rysunków.....	40

<b>Spis tabel</b> .....	<b>41</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>42</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

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

# Streszczenie

## Cel pracy

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

## Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (05.2020-04.2022). 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 (Obwieszczenie z dnia 23.10.2019), 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 2019-2022 – 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 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. Ze względu na konserwatywne założenie odnośnie równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w ramach modelu ekonomicznego (tj. koszt podania leczenia, koszt leków stosowanych wspomagająco, koszt monitorowania leczenia do progresji choroby, koszt monitorowania i koszt leczenia po progresji choroby, koszt opieki terminalnej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii, co zostało wykazane we wniosku, w którym oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig®. 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **Wnioski**

[Redacted text block]

# 1 Cel analizy

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



## 2 Metodyka

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

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

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

## 2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Alunbrig® zarejestrowany jest:

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

Kryzotynib stosowany od II linii leczenia ALK+ NDRP, refundowany jest w Polsce od 11.2016 roku – refundacja w ramach programu lekowego B.6. [*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*]. Od 01.2019, kryzotynib refundowany jest również w I linii leczenia ALK+ NDRP – refundacja w ramach tego samego programu lekowego, tj. B.6. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w 2017 roku kryzotynib stosowało 61 pacjentów [IV kwartał 2017], natomiast w 2018 roku – 75 pacjentów [IV kwartał 2018]. W przypadku kryzotynibu stosowanego w I linii leczenia, nie dysponowano żadnymi danymi NFZ odnośnie pacjentów stosujących kryzotynib w ramach I linii leczenia – refundacja dopiero od 01.2019 roku (wg danych ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2019 roku, kryzotynib stosowało 99 pacjentów – dane podane łącznie dla I oraz kolejnych linii leczenia [II kwartał 2019]). Ponadto wprowadzenie refundacji kryzotynibu w I linii leczenia, wpłynie na liczebność pacjentów stosujących kryzotynib od II linii leczenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, niemożliwe było oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana korzystając ze sprawozdawczości NFZ.

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

---

\* Eksperci raportowali liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia alektynibem lub certynibem, które podobnie jak brygatynib oraz kryzotynib są inhibitorami ALK, a przytaczane analizy weryfikacyjne, dotyczyły ich refundacji w I linii leczenia ALK+ NDRP.

progresja – zatem jest to populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany brygatynib.

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

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

\* Średnia wartość z maksymalnych wartości raportowanych w analizach weryfikacyjnych.

## 2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

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

W pierwszym kroku wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA alektynibu oraz w AWA cerytynibu (informacje przedstawione w rozdziale 2.1.1) przyjęto, że liczba pacjentów kwalifikujących się rocznie do leczenia kryzotynibem będzie wynosić średnio 212<sup>†</sup> (180-230) pacjentów – patrz Tab. 1. Ze względu na niewielki roczny przyrost nowych zachorowań na NDRP tj. 0,68% (dane KRN – patrz arkusz „Populacja”) oraz informacje podane przez

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

eksperta w AWA kryzotyrib [AWA kryzotyrib ROS1] odnośnie wysycenia rynku w kierunku diagnozowania EGFR (inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR są już od dawna dostępne na polskim rynku i w pierwszej kolejności przeprowadza się diagnostykę w kierunku EGFR, dopiero w przypadku negatywnego wyniku przeprowadza się diagnostykę w kierunku ALK – zatem istnieje zależność pomiędzy diagnozowaniem EGFR a diagnozowaniem ALK), w ramach niniejszej analizy przyjęto stałą populację w kolejnych latach analizowanego horyzontu, tj. taką samą liczebność pacjentów w I. jak i II. roku analizy.

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

**Tab. 2. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do danej linii leczenia kryzotyribem.**

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

Populację pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotyribem analizowano od stycznia 2019 roku. Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone powyżej, liczbę pacjentów włączonych do leczenia kryzotyribem w I linii w kolejnych latach analizy określano na 169 (144-187) pacjentów. W przypadku kryzotyribu stosowanego od II linii, analizę populacji rozpoczęto od stycznia 2017 roku<sup>‡</sup>. Liczbę pacjentów leczonych kryzotyribem w 2017 oraz 2018 roku określono na podstawie informacji przedstawionych w sprawozdaniach NFZ za IV kwartał 2017 roku oraz IV kwartał 2018 roku [IV kwartał 2017, IV kwartał 2018], tj. odpowiednio 61 oraz 41 pacjentów. W przypadku 2018 roku, liczbę pacjentów włączonych do programu lekowego w tym roku, oszacowano na podstawie danych za IV kwartał 2017 oraz

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

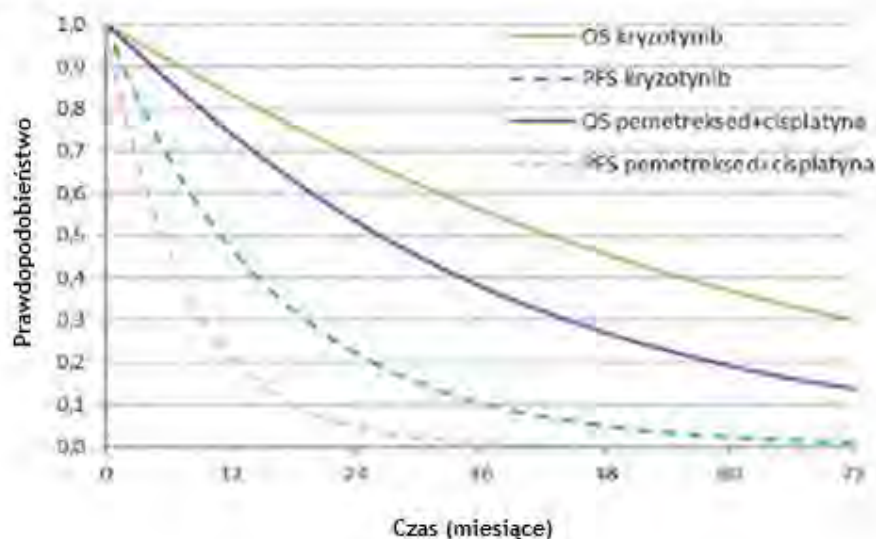
2018 roku tj. na podstawie informacji przedstawionych w sprawozdaniach NFZ za IV kwartał 2018 roku, wiadomo, że w tym roku w programie leczonych było 75 pacjentów, natomiast w wyniku uwzględnienia krzywych przeżycia wolnego od progresji oszacowano, że 34 pacjentów z 2017 roku pozostało w programie lekowym w 2018, różnica (75-34), daje 41 nowych pacjentów włączonych w 2018 roku. W przypadku kolejnych lat analizy (2019-2022 – lata, w których kryzotynib będzie stosowany od I linii leczenia), zgodnie z informacjami przedstawionymi w Tab. 2, przyjęto, że do leczenia kryzotynibem od II linii będzie kwalifikować się 20% pacjentów z ogólnej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem tj. 42 (36-46) pacjentów. Dane odnośnie populacji stosującej kryzotynib przedstawiono w Tab. 3. W przypadku pacjentów leczonych/kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w modelu przyjęto stopniowe (liniowe) włączanie pacjentów w ciągu roku, tj. w każdym cyklu (co miesiąc) danego roku włączana do leczenia jest identyczna liczba pacjentów.

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

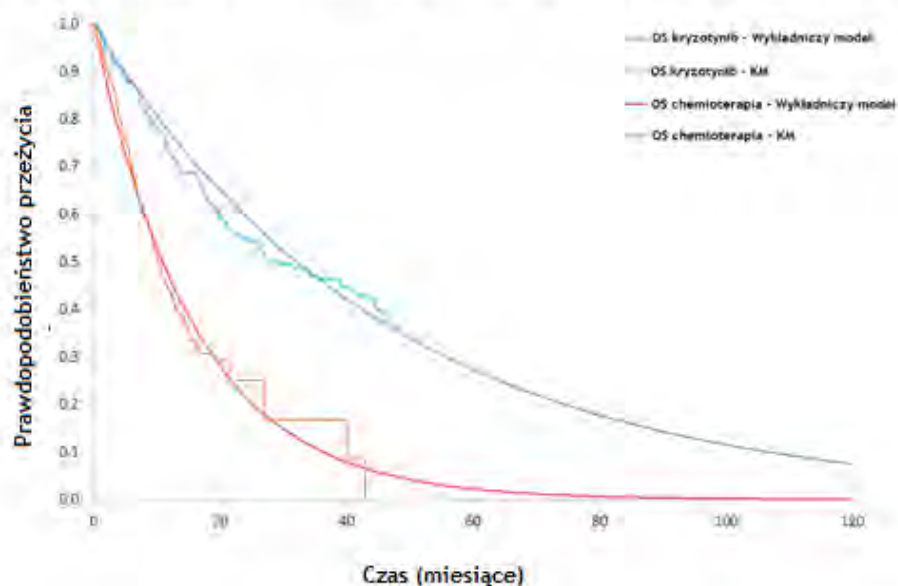
Wariant	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Źródło
<b>Populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem</b>							
Najbardziej prawdopodobny			212				AWA alektynib i AWA cerytynib
Minimalny			180				
Maksymalny			230				
<b>Populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w I linii</b>							
Najbardziej prawdopodobny	-	-	169	169	169	169	80% z pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem, AWA kryzotynib ROS1
Minimalny	-	-	144	144	144	144	
Maksymalny	-	-	184	184	184	184	
<b>Populacja pacjentów włączonych/kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii</b>							
Najbardziej prawdopodobny	61	41	42	42	42	42	2017 rok: sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2017 roku; 2018 rok: sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2018 roku + dane odnośnie liczby pacjentów włączonych w 2017 roku, a którzy pozostali w leczeniu w 2018 roku (krzywa PFS dla kryzotynibu stosowanego w II linii leczenia); 2019-2022 rok: 20% z pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem, AWA kryzotynib ROS1
Minimalny			36	36	36	36	
Maksymalny			46	46	46	46	

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

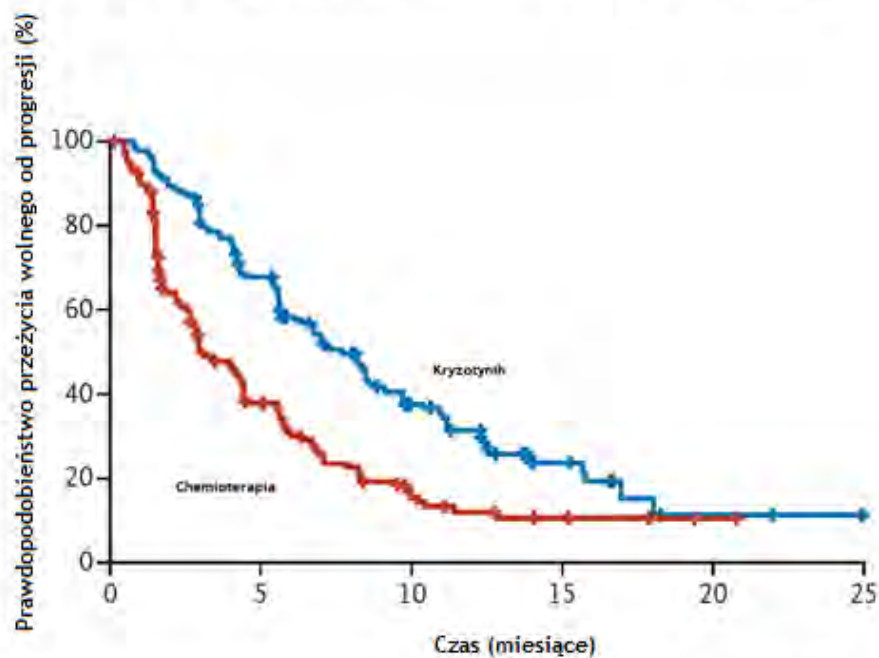
**Rys. 1. Wymodelowane krzywe OS i PFS dla kryzotynibu stosowanego w I linii leczenia ALK+ NDRP.**



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



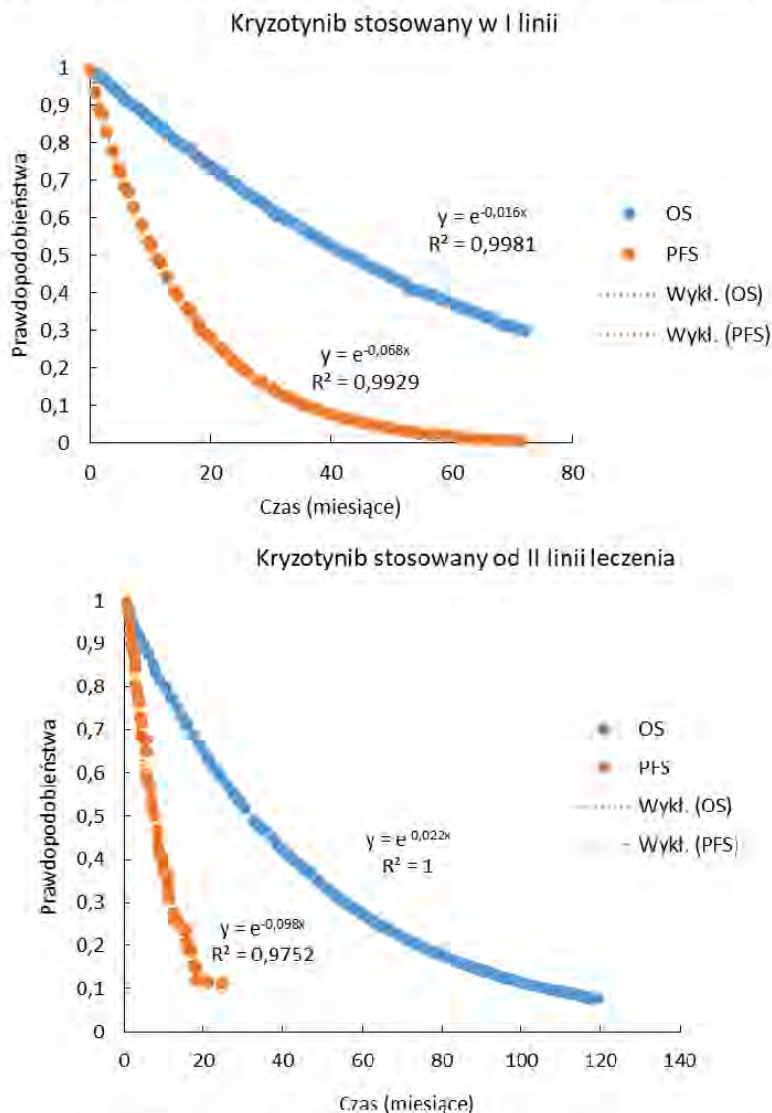
Rys. 3. Krzywa PFS dla kryzotynibu stosowanego od II linii leczenia.



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

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

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



Żyjący pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem, w danym miesiącu analizowanego horyzontu czasowego (tj. maj 2020-kwiecień 2022) włączani są do leczenia brygatynibem (tj. w modelu liczba żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem w maju 2020 roku, uwzględniona jest jako liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia brygatynibem w maju 2020 roku, analogiczny zabieg zastosowano w przypadku kolejnych miesięcy analizowanego horyzontu). Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę, od stycznia 2019 roku jest prowadzony program umożliwiający stosowanie brygatynibu przed refundacją, tzw. NPP (ang. *Named Patient Program*), natomiast od lipca 2019. we wnioskowanym wskazaniu, refundowany jest alektynib, dzięki czemu pacjenci z progresją choroby podczas leczenia kryzotynibem, tj.



żyjący pacjenci, u których progresja nastąpiła od 2017 roku do kwietnia 2020 otrzymają brygatynib stosowany przed rozpoczęciem właściwego programu lekowego lub alektynib refundowany od lipca br. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, grupa żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem (pacjenci, u których progresja wystąpiła w latach 01.2017-04.2020) nie została uwzględniona jako populacja kwalifikująca się do leczenia brygatynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego. W Tab. 4 podsumowano liczebność pacjentów, z progresją podczas leczenia kryzotynibem w latach maj 2020-kwiecień 2021, kwalifikujących się do leczenia brygatynibem oraz alektynibem.

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

Wariant	Liczebność populacji		Źródło
	I rok (05.2020-04.2021)	II rok (05.2021-04.2022)	
<b>Kryzotynib stosowany w I linii</b>			
Najbardziej prawdopodobny	80	81	Dane przedstawione w Tab. 3, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia progresji oraz prawdopodobieństwa przeżycia, krzywe z Rys. 4
Minimalny	68	69	
Maksymalny	87	88	
<b>Kryzotynib stosowany od II linii</b>			
Najbardziej prawdopodobny	14	11	Dane przedstawione w Tab. 3, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia progresji oraz prawdopodobieństwa przeżycia, krzywe z Rys. 4
Minimalny	10	8	
Maksymalny	15	12	

Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi przez ekspertów klinicznych, nie wszyscy pacjenci po progresji podczas leczenia kryzotynibem kwalifikują się do dalszego aktywnego leczenia. Jak raportowano w przeprowadzonym badaniu ankietowym (dane przekazane przez ekspertów klinicznych wykorzystane we wcześniejszych analizach, w których oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig<sup>®</sup>, powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA Alunbrig 2019]), około 43% pacjentów otrzymuje leczenie objawowe, a pozostali pacjenci kwalifikują się do dalszej chemioterapii. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, liczbę pacjentów po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego leczenia brygatynibem/alektynibem przemnożono przez odsetek pacjentów kwalifikujących się do aktywnego leczenia – dane podane przez ekspertów tj. 50% (40%-70%)<sup>§</sup>.

<sup>§</sup> Jeden z ekspertów podał, że 20% pacjentów oprócz leczenia objawowego bądź chemioterapii kwalifikuje się do radioterapii oraz jeden z ekspertów raportował, że 10% kwalifikuje się do

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

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

Wariant	Liczebność populacji		Źródło
	I rok (05.2020-04.2021)	II rok (05.2021-04.2022)	
<b>Brygatynib/alektynib stosowane w II linii</b>			
Podstawowy	40	41	Żyjący pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem – patrz Tab. 4 po uwzględnieniu odsetka pacjentów kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia, tj. 50% w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, 40% w wariantcie minimalnym i 70% w wariantcie maksymalnym
Minimalny	27	28	
Maksymalny	61	62	
<b>Brygatynib/alektynib stosowane w II-IV linii</b>			
Podstawowy	7	5	Żyjący pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem – patrz Tab. 4 po uwzględnieniu odsetka pacjentów kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia, tj. 50% w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, 40% w wariantcie minimalnym i 70% w wariantcie maksymalnym
Minimalny	4	3	
Maksymalny	11	8	
<b>SUMA</b>			
Podstawowy	47	46	-
Minimalny	31	31	
Maksymalny	72	70	

chemioterapii wielolekowej. Powyższe dane nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL produktów leczniczych pemetreksedu, docetakselu, gemcytabiny, winorelbiny, paklitakselu, leczenie skojarzone z cisplatyną stosowano jest jako leczenie pierwszego rzutu. Ponadto w AWA dla cerytynibu i AWA dla alektynibu, jako schematy stosowane aktualnie po progresji leczenia kryzotynibem, eksperci wskazali chemioterapię stosowaną w monoterapii.

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę, z których wynika, że do października 2019 roku do programu NPP włączono 9 pacjentów – patrz Tab. 6.

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

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Pacjenci z NDRP z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem	9	Dane przekazane przez wnioskodawcę

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

## 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

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

Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok (05.2020-04.2021)	II rok (05.2021-04.2022)	
Wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	212 (180-230)		Rozdział 2.1.1, Tab. 1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	47 (31-72)	46 (31-70)	Rozdział 2.1.2, Tab. 5

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok (05.2020-04.2021)	II rok (05.2021-04.2022)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			9 Rozdział 2.1.3, Tab. 6
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

## 2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Alunbrig]). Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto miesięczny cykl analizy – właściwy horyzont modelu zamyka się w 24 cyklach tj. 2 lata. W modelu BIA wykorzystano parametry z analizy ekonomicznej, tj. odsetek pacjentów aktywnie leczonych w danym horyzoncie analizy/odsetek pacjentów żyjących, co pozwoliło na oszacowanie czasu prowadzenia terapii oraz kosztów związanych z prowadzeniem leczenia – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.5. W BIA, w zakresie danych kosztowych również wykorzystano dane z modelu ekonomicznego. Ze względu na konserwatywne założenie odnośnie równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w ramach modelu ekonomicznego (tj. koszt podania leczenia, koszt leków stosowanych wspomagająco, koszt monitorowania leczenia do progresji choroby, koszt monitorowania i koszt leczenia po progresji choroby, koszt opieki terminalnej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii, co zostało wykazane we wniosku, w którym oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig® [AWA Alunbrig 2019] – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 0.

Kalkulator BIA składa się 5 głównych arkuszy:

- „Ustawienia” – arkusz umożliwiający wybranie analizowanej perspektywy, włączenie analizy ze schematem podziału ryzyka (RSS) oraz wybranie wariantu analizy;
- „Populacja” – arkusz z szacunkami liczebności populacji leczonej/kwalifikującej się do leczenia kryzotyribem oraz populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia brygatynibem/alektynibem;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;

- „Wyniki” – arkusz z wynikami analizy;
- „Referencje” – arkusz z referencjami prac wykorzystanych w zakresie szacowania liczebności populacji.

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

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

Arkusze powiązane z arkuszem „Populacja”:

- „Kryzotynib w II linii (2018)” – arkusz, wykorzystany w celu oszacowania liczby pacjentów włączonych do PL w 2018 roku;
- „Krzywe przeżycia” – arkusz, w którym zaimplementowano dane odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer z krzywych OS i PFS dla kryzotynibu stosowanego w I oraz stosowanego od II linii leczenia ALK+ NDRP. Powyższe dane wykorzystano w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem w poszczególnych analizowanych latach;
- „Kryzotynib w I linii” i „Kryzotynib w II linii” – arkusze, w których wyznaczono liczbę pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem, potencjalnie kwalifikujących się do leczenia brygatynibem/alektynibem.

Arkusze z danymi wykorzystywanymi w obliczeniach:

- „Przerwanie leczenia” – arkusz z danymi ekstrahowanymi z analizy CUA tj. dane odnośnie odsetka pacjentów leczonych brygatynibem/alektynibem w danym miesiącu analizy oraz dane odnośnie odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon w danym miesiącu analizy;
- „Udział w rynku” – dane odnośnie udziału w rynku analizowanych leków tj. brygatynibu i alektynibu;
- „Mechanizm” – arkusz pomocniczy zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu.

Arkusze obliczeniowe:

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

## 2.3 Perspektywa analizy

Ze względu na zakładany sposób finansowania brygatynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt

substancji czynnych [brygatynib, alektynib], nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: maj 2020 – kwiecień 2021.

## 2.5 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.

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

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

Miesiąc	Brygatynib		Alektynib	
	% pacjentów leczonych	% zgonów	% pacjentów leczonych	% zgonów
1	100,00%	0,00%	100,00%	0,00%
2	93,26%	1,56%	93,26%	1,56%
3	88,60%	3,10%	88,60%	3,10%
4	84,58%	4,63%	84,58%	4,63%
5	80,96%	6,14%	80,96%	6,14%
6	77,64%	7,63%	77,64%	7,63%
7	74,55%	9,10%	74,55%	9,10%
8	71,66%	10,56%	71,66%	10,56%
9	68,94%	12,00%	68,94%	12,00%
10	66,37%	13,43%	66,37%	13,43%
11	63,93%	14,84%	63,93%	14,84%
12	61,61%	16,23%	61,61%	16,23%
13	59,41%	17,61%	59,41%	17,61%
14	57,30%	18,97%	57,30%	18,97%
15	55,29%	20,31%	55,29%	20,31%
16	53,37%	21,64%	53,37%	21,64%

Miesiąc	Brygatynib		Alektynib	
	% pacjentów leczonych	% zgonów	% pacjentów leczonych	% zgonów
17	51,53%	22,95%	51,53%	22,95%
18	49,76%	24,25%	49,76%	24,25%
19	48,07%	25,53%	48,07%	25,53%
20	46,44%	26,79%	46,44%	26,79%
21	44,33%	28,04%	44,33%	28,04%
22	42,19%	29,28%	42,19%	29,28%
23	40,12%	30,50%	40,12%	30,50%
24	38,12%	31,70%	38,12%	31,70%

## 2.6 Analizowane koszty

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

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

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

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

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

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 15 ustawy - punkt 2), do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.

Brygatynib jest pierwszą i obecnie jedyną substancją o tej nazwie międzynarodowej. Zarówno brygatynib, jak i obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu alektynib



należą do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej skierowanych przeciwko ALK, przy czym jak wykazano w badaniu Zhang 2016, spośród wszystkich analizowanych substancji (w tym alektynibu), jedynie brygatynib wykazał aktywność przeciwko całemu zestawowi mutacji w genie ALK (pozostałe badane substancje wykazały aktywność przeciwko wybranym podgrupom mutacji w genie ALK) [Zhang 2016]. W Zhang 2016 udowodniono, że brygatynib wykazał aktywność wobec 17 wtórnych mutacji w genie ALK. Brygatynib był również jedynym inhibitorem ALK, który wykazywał aktywność wobec mutacji G1202R (badanie in vitro). W Tab. 9 przedstawiono mapę przedklinicznej aktywności inhibitorów ALK przeciwko mutacji w genie ALK typu *native* oraz 17 wtórnym mutacjom w genie ALK związanym z opornością na kryzotynib, cerytynib i/lub alektynib [Kim 2016]. W przypadku pacjentów stosujących brygatynib, w żadnej z analizowanych mutacji średnie stężenie nie przekroczyło  $\geq 2$ -krotnie  $IC_{50}$  [tj. medialne stężenie inhibitora hamujące w 50 % funkcje (ang. *inhibitory concentration*)]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, pomimo, że zarówno brygatynib, jak i alektynib należą do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej skierowanych przeciwko ALK, wykazują aktywność wobec różnych mutacji co świadczy o niewielkich różnicach w ich mechanizmie działania. Ponadto zgodnie z praktyką refundacyjną substancji stosowanych w ramach programów lekowych, leki o zbliżonym mechanizmie działania i porównywalnej skuteczności nie są refundowane w ramach jednej grupy limitowej, np. inhibitory EGFR tj. erlotynib i gefitynib. Mimo, że obie substancje należą do inhibitorów kinazy tyrozynowej I. generacji, refundowane są w tożsamych wskazaniach (tj. w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR) i charakteryzują się porównywalną skutecznością, refundowane są w ramach odrębnych grup limitowych. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej wnioskowana jest refundacja brygatynibu w ramach odrębnej grupy limitowej.

**Tab. 10. Przedkliniczna aktywność inhibitorów ALK,  $IC_{50}$  (nmol/L).**

Mutacja	Alektynib	Brygatynib
Native	25	14
T1151Tins	201	114
L1152R	62	11
L1152P	48	20
C1156Y	67	45
I1171N	724	124
F1174C	31	58
F1174L	44	55
V1180L	46	64
L1196M	597	11
L1196M	133	41
L1198F	84	82
G1202R	695	184

Mutacja	Alektynib	Brygatynib
D1203N	42	79
S1206F	34	43
S1206Y	19	36
E1210K	59	107
G1269A	56	9
Legenda		
Średnie stężenie u pacjentów przekracza IC <sub>50</sub> ≥ 2-krotnie	NIE	
	TAK	

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 15 ustawy - punkt 3) po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, polegającej w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;

Oba podpunkty nie dotyczą brygatynibu, stąd w mocy pozostaje konkluzja, oparta na art. 15 ustawy pkt. 2 ustawy refundacyjnej, o konieczności wyodrębnienia osobnej grupy limitowej.

## 2.6.2 Koszt brygatynibu

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 2.6.3 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie

Ze względu na konserwatywne założenie odnośnie równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w ramach modelu ekonomicznego (tj. koszt podania leczenia, koszt leków stosowanych wspomagająco, koszt monitorowania leczenia do progresji choroby, koszt monitorowania i koszt leczenia po progresji choroby, koszt opieki terminalnej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii, co zostało wykazane we wniosku, w którym oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig® [AWA Alunbrig 2019].

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. 13. omówiono w dokumencie analizy ekonomicznej [AE Alunbrig].

Tab. 13. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.


## 2.7 Scenariusze analizy

### 2.7.1 Scenariusz istniejący

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

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

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem w latach 2019-2022;
- liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii w latach 2019-2022;
- odsetek pacjentów będących po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia.

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

**Tab. 14. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.**



### 2.7.2 Scenariusze nowe

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

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie brygatynibu. Założono, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej brygatynib przejmie 50% rynku.

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

- liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem w latach 2019-2022;
- liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii w latach 2019-2022;
- odsetek pacjentów będących po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza istniejącego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 15. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1).

**Tab. 15. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.**

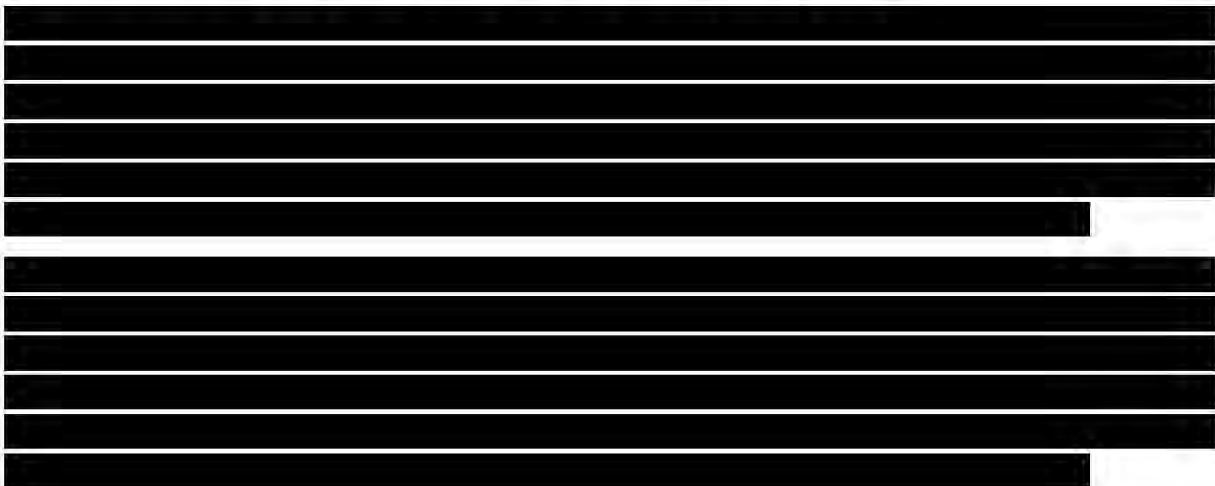
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3 Wyniki

#### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ



#### 3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny



Tab. 16. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (II + III/IV linia).

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



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

### 3.3 Wariant minimalny

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

**3.4Wariant maksymalny**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

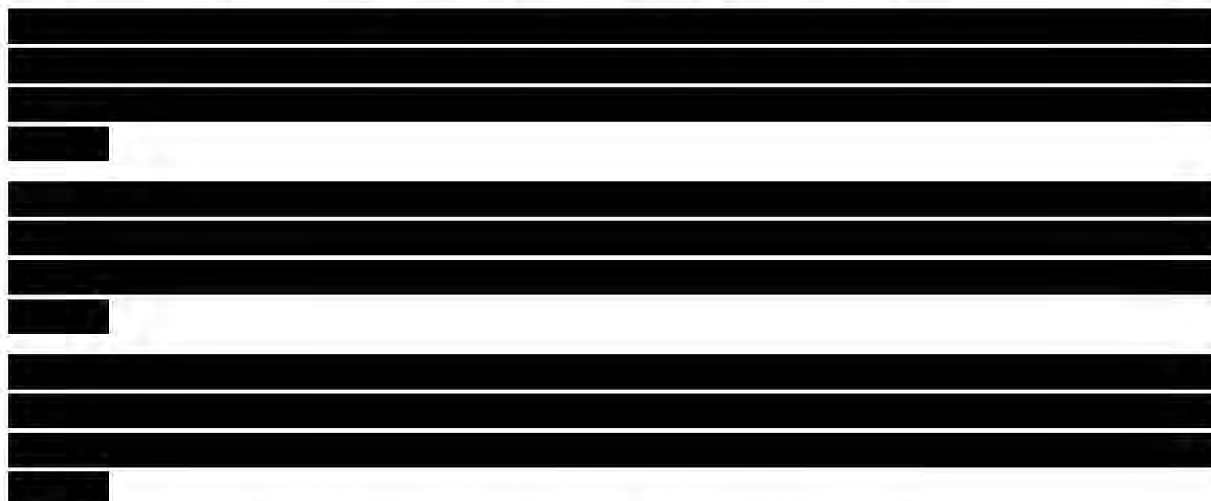


## 4 Ograniczenia i dyskusja

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (05.2020-04.2022). 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 (Obwieszczenie z dnia 23.10.2019), 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 2019-2022 – 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 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. Ze względu na konserwatywne założenie odnośnie równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w ramach modelu ekonomicznego (tj. koszt podania leczenia, koszt leków stosowanych wspomagająco, koszt monitorowania leczenia do progresji choroby, koszt monitorowania i koszt leczenia po progresji choroby, koszt opieki terminalnej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii, co zostało wykazane we wniosku, w którym oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig®. 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 objęta scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano koszty leczenia pacjentów włączanych do programu lekowego przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny,

minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji kwalifikującej się do I oraz do II+ linii leczenia kryzotynibem a także odsetkiem pacjentów kwalifikujących się po progresji podczas leczenia kryzotynibem do dalszego aktywnego leczenia. W analizie przedstawiono wariant, w którym brygatynib jest refundowany w ramach nowej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.



W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

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

I/II+ linii leczenia testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym. Niepewności dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem, wynikają również z faktu, że od lipca br., refundację w pierwszej linii leczenia pacjentów z ALK+ NDRP uzyskał alektynib, w związku z czym populacja pacjentów kwalifikujących się do I jak i kolejnych linii leczenia kryzotynibem (kryzotynib nie może być stosowany po alektynibie) będzie z każdym rokiem ulegała zmniejszeniu.

- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. W ramach wszystkich analizowanych wariantów przyjęto, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, brygatynib już od I roku przejmie 50% rynku, 50% udział brygatynibu utrzyma się również w 2. roku refundacji tj. założono równomierny podział rynku między brygatynibem i alektynibem. Słuszność przyjęcia powyższego założenia, znajduje potwierdzenie w rozkładzie rynku między erlotynibem i gefitynibem (obie substancje należą do inhibitorów kinazy tyrozynowej I. generacji, refundowane są w tożsamy wskazaniach), w przypadku których, zgodnie z informacjami przedstawionymi w Sprawozdaniu NFZ za IV kwartał 2018 roku, erlotynib stosowało 58% pacjentów, natomiast gefitynib stosowało 42% pacjentów tj. rynek rozłożył się praktycznie równomiernie między obiema analizowanymi substancjami.
- Wykorzystanie danych z modelu ekonomicznego – dane odnośnie odsetka pacjentów aktywnie leczonych/umierających w danym cyklu analizy. Przy czym należy podkreślić, że wobec braku danych odnośnie efektywności praktycznej wnioskowanej technologii (w toku przeszukiwania baz danych w analizie klinicznej, nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu efektywności praktycznej zastosowania brygatynibu w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK), takie podejście jest jedynym rozwiązaniem.

## **5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń**

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

## 6 Wnioski

[REDACTED]



## Spis rysunków

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

## Spis tabel

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
Tab. 2. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do danej linii leczenia kryzotynibem. ....	11
Tab. 3. Pacjenci leczeni/kwalifikujący się do leczenia kryzotynibem. ....	12
Tab. 4. Liczebność populacji z progresją podczas leczenia kryzotynibem. ....	16
Tab. 5. Liczebność populacji docelowej włączanej rocznie do leczenia. ....	17
Tab. 6. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. ....	18
Tab. 7. Prognozowana liczebność pacjentów kwalifikowanych do leczenia brygatynibem i alektynibem. ....	18
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	19
Tab. 9. Dane z modelu ekonomicznego wykorzystane w BIA. ....	22
Tab. 10. Przedkliniczna aktywność inhibitorów ALK, IC <sub>50</sub> (nmol/L). ....	24
Tab. 11. Koszt preparatów Alunbrig® (bez RSS). ....	26
Tab. 12. Koszt preparatów Alunbrig® (z RSS). ....	26
Tab. 13. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet. ....	27
Tab. 14. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego. ....	28
Tab. 15. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego. ....	29
Tab. 16. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (II + III/IV linia).....	31
Tab. 17. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.....	33
Tab. 18. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego. ....	34

## Bibliografia

- AE Alunbrig** Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AWA alektynib** Wniosek o objęcie refundacją leku Alectensa (aletynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5658-149-2018-zlc>, dostęp online: 2019.10.21.
- AWA Alunbrig 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” Analiza weryfikacyjna. Warszawa, 2019.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/132/AWA/132\\_awa\\_ot.4331.35.2019\\_alunbrig\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/132/AWA/132_awa_ot.4331.35.2019_alunbrig_bip.pdf), dostęp online: 2019.10.21.
- AWA cerytynib** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (cerytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)” (I linia leczenia), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5599-122-2018-zlc>, dostęp online: 2019.10.21.
- AWA kryzotynib I linia** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/content/article/855-zlecenia-2017/materialy-2017/4987-063-2017-zlc>, dostęp online: 2019.10.21.
- AWA kryzotynib II linia** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD10 C34)”, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/151/AWA/151\\_AWA\\_OT\\_4351\\_13\\_XALKORI\\_kryzotynib\\_rak\\_pluca\\_2013-08-29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/AWA/151_AWA_OT_4351_13_XALKORI_kryzotynib_rak_pluca_2013-08-29.pdf), dostęp online: 2019.10.21.
- AWA kryzotynib ROS1** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD10 C34)”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5185-150-2017-zlc>, dostęp online: 2019.10.21.
- IV kwartał 2018** Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
- II kwartał 2019** Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.
- IV kwartał 2017** Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
- NICE 2016** OS - Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer, NICE.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta422/history>, dostęp online: 2019.01.24.

- Ou 2018** Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT. Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Shaw 2013** Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
- 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, Mohemmad 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.