



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

Analiza ekonomiczna

Warszawa, październik 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Takeda Pharma
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy.....	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	12
2.3 Parametry kliniczne.....	13
2.3.1 Źródła danych klinicznych	13
2.3.2 Ekstrapolacja danych.....	14
2.3.3 Zdarzenia niepożądane	24
2.4 Założenia modelu analizy ilorazu kosztów i efektów	24
2.4.1 Mapowanie wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30.....	25
2.4.2 Podsumowanie wartości użyteczności wykorzystanych w modelu	30
2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów	31
2.5.1 Koszt brygatyribu.....	31
2.5.2 Koszt alektynibu	32
2.6 Zestawienie parametrów	33
2.7 Zakres analizy wrażliwości	33
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	33
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	36
2.8 Walidacja modelu	36
2.8.1 Walidacja wewnętrzna	36
2.8.2 Walidacja zewnętrzna.....	37
2.8.3 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
4	Ograniczenia	47
5	Dyskusja.....	49
6	Wnioski końcowe	50
Aneks 1. Przegląd użyteczności	51	51
Metodyka przeglądu	51	51
Wyniki przeglądu	52	52
Omówienie włączonych badań	53	53
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....	58	58
Metodyka przeglądu	58	58
Wyniki przeglądu	59	59
Omówienie włączonych badań	60	60
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....	62	62
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....	65	65
Spis rysunków.....	68	68
Spis tabel	69	69
Bibliografia	70	70

Wykaz skrótów i akronimów

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

ToT
WHO

czas leczenia (ang. *time on treatment*)

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

Streszczenie

Cel

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

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

- 90 mg x 7 tabletek + 180 mg x 21 tabletek – opakowanie przeznaczone na pierwsze 4 tygodnie terapii;
- 30 mg x 28 tabletek – opakowanie przeznaczone na kolejne tygodnie terapii.

Metoda



W ramach niniejszej analizy porównano koszty leczenia brygatynibem oraz alektynibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie z dnia 23.10.2019), 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 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. Podobne podejście zastosowano również we wcześniejszych analizach, w których oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig®. Powyższe podejście zostało pozytywnie ocenione przez analityków Agencji.

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). Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej tj. analiza minimalizacji kosztów, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizowanego modelu (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 sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

Wyniki

Perspektywa NFZ

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

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

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

- 90 mg x 7 tabletek + 180 mg x 21 tabletek – opakowanie przeznaczone na pierwsze 4 tygodnie terapii;
- 30 mg x 28 tabletek – opakowanie przeznaczone na kolejne tygodnie terapii.

1.2 Komparatory

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. Z dniem 1 lipca 2019 roku finansowaniem z budżetu płatnika publicznego został objęty alektynib (Obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2019) i zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu (Obwieszczenie MZ z dnia 23.10.2019) jest nadal refundowany we wnioskowanym wskazaniu. W świetle wytycznych oraz aktualnej praktyki medycznej za jedyną właściwą technologię opcjonalną dla brygatynibu należy uznać alektynib.

1.3 Populacja

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

Dane demograficzne wykorzystane w analizie, opracowano na podstawie informacji raportowanych w badaniu ALTA, oceniającym brygatynib we wnioskowanej populacji pacjentów – patrz Tab. 1. Dane zawarte w Tab. 1 wykorzystano w celu oszacowania wartości użyteczności oraz prawdopodobieństwa zgonu (wiek oraz % mężczyzn wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu raportowanego w tablicach trwania życia dla polskiej populacji) – patrz Tab. 1. Szczegółowe informacje w tym zakresie przedstawiono w rozdziałach zamieszczonych poniżej.

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

Tab. 1. Dane demograficzne wykorzystane w analizie.

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

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*.

1.4 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 założono konserwatywnie o równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Podobne podejście zastosowano również we wcześniejszych analizach, w których oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig®. Powyższe podejście zostało pozytywnie ocenione przez analityków Agencji [AWA Alunbrig 2019].

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

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.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy

powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 54,79 lat), horyzont ten został ograniczony do 14,03 lat (99% pacjentów w ramieniu brygatynibu umiera w ciągu 14,03 lat), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

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

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

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

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

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

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

1.7 Cena przedmiotowej technologii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz danych odnośnie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji Polski. W analizie wykorzystano model typu AUC (ang. *area under the curve*) oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. 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. W zakresie wartości użyteczności (dane wykorzystane w analizie ilorazu kosztów i efektów) w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie ALTA, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 używanego w badaniu ALTA (w badaniu Study 101 nie oceniano jakości życia pacjentów). Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej tj. analiza minimalizacji kosztów, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizowanego modelu (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].

2.2 Opis modelu

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

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

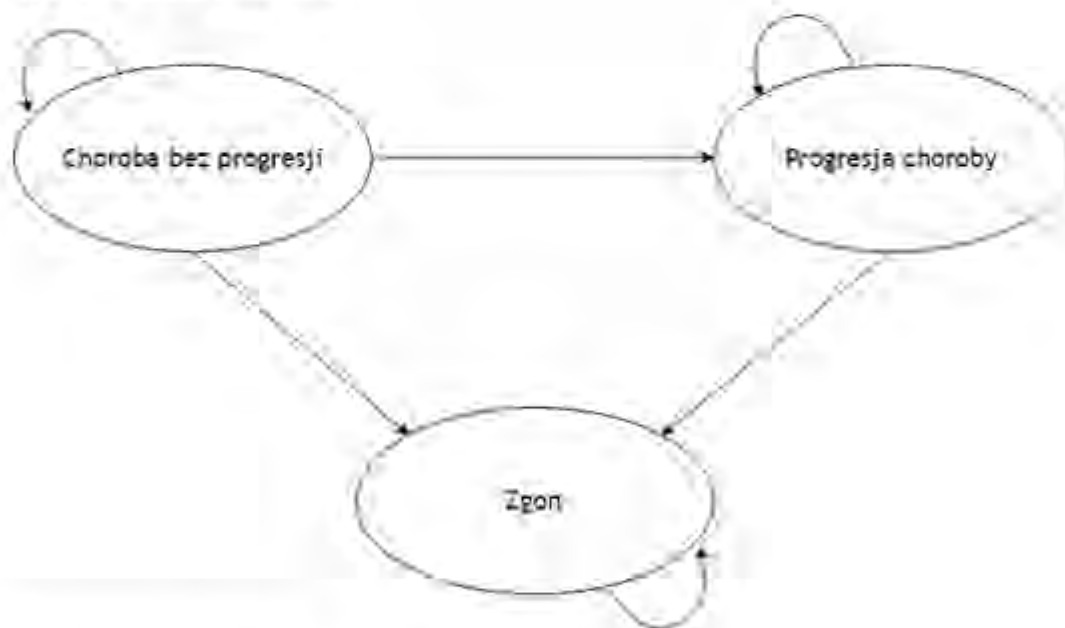
Odsetki pacjentów leczonych brygatynibem jak i alektynibem, znajdujących się w danym stanie zdrowia oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS, pochodzących z badań ALTA i Study 101.

Stany zdrowia zaprojektowano w taki sposób, aby odzwierciedlały najistotniejsze czynniki dla pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją w genie ALK, w tym: czy pacjent reaguje na leczenie lub utrzymuje stabilną postać choroby (choroba bez progresji) oraz czy u pacjenta wystąpiła progresja choroby, która wpływa na jego jakość życia i koszty zarządzania chorobą. W zerowym cyklu modelu, wszyscy pacjenci znajdują się w stanie choroby bez progresji.

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

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

Rys. 1. Schemat modelu.



2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Źródła danych klinicznych

Ze względu na przyjęcie założenia odnośnie równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, zarówno w przypadku brygatynibu jak i alektynibu, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu były badania ALTA (n=110) oraz Study 101 (n=25). W przypadku badania ALTA wykorzystano dane pacjentów z ramienia B (pacjenci z tego ramienia stosowali

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

2.3.2 Ekstrapolacja danych

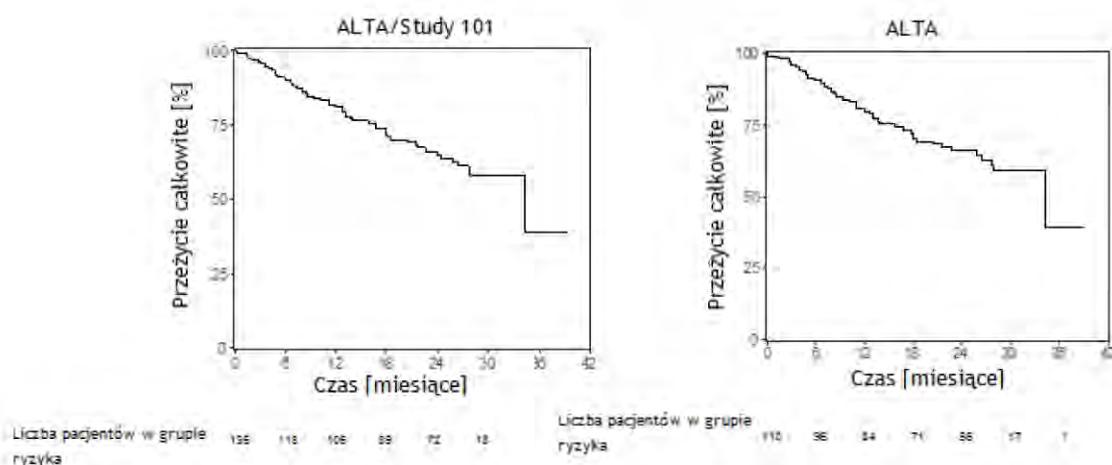
Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych. Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano siedem rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, gamma, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma). W celu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

2.3.2.1 Przeżycie całkowite

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

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

Rys. 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS.



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

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

Tab. 3. Statystyki dopasowania danych do OS.

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

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

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

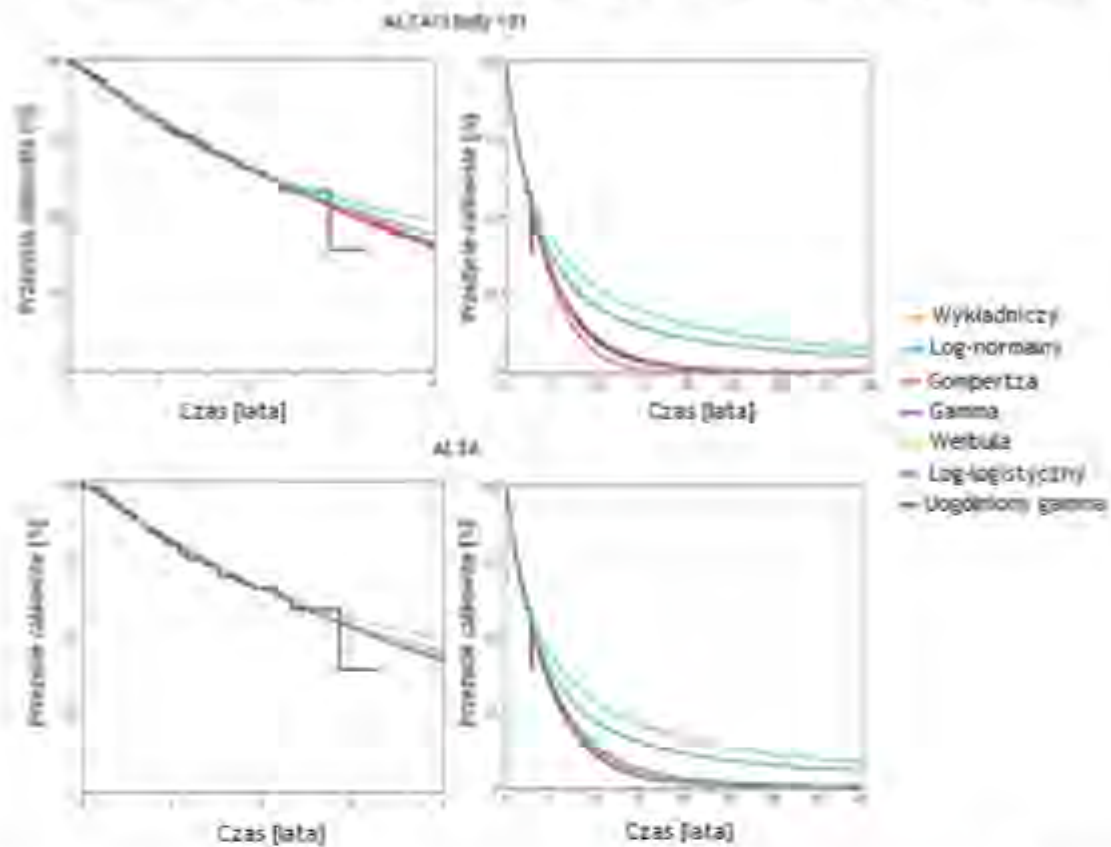
Tab. 4. Prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów stosujących brygatynib (ALTA/Study 101).

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

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

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

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



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

Model zawiera opcję ograniczenia przewidywanego czasu przeżycia w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu

uwzględniono tablice trwania życia dla polskiej populacji [GUS 2018]. W przypadku wszystkich analizowanych modeli parametrycznych dla OS prawdopodobieństwa przeżycia oszacowane w wyniku ekstrapolacji danych nie przewyższają prawdopodobieństw przeżycia w ogólnej populacji (również w przypadku krzywych log-logarytmicznej i log-normalnej, w przypadku których uzyskano najwyższe prawdopodobieństwa przeżycia, nie przekroczyły one wartości przedstawionych w tablicach trwania życia). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, opcja ograniczenia przewidywanego czasu przeżycia w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej, nie wpływa na uzyskiwane wyniki.

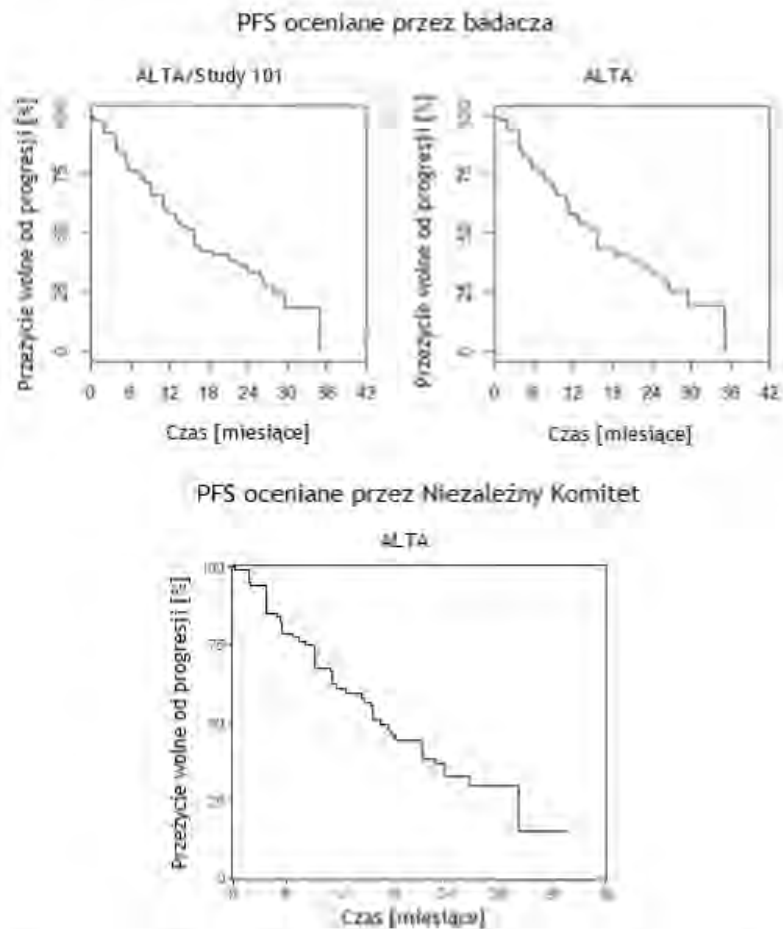
W analizie podstawowej założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla brygatynibu, jak i alektynibu, tj. krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji obowiązują w całym horyzoncie czasowym analizy. W ramach analizy wrażliwości testowano trzy scenariusze, w przypadku których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

2.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji

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

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

Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.



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

Dopasowanie każdego modelu parametrycznego do danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji oceniono za pomocą algorytmu opisanego w dokumencie *NICE Decision Support*

Unit [Latimer 2013] – patrz informacje przedstawione w rozdziale 2.3.2. Statystyki AIC i BIC dla poszczególnych analizowanych modeli parametrycznych przedstawiono w Tab. 5.

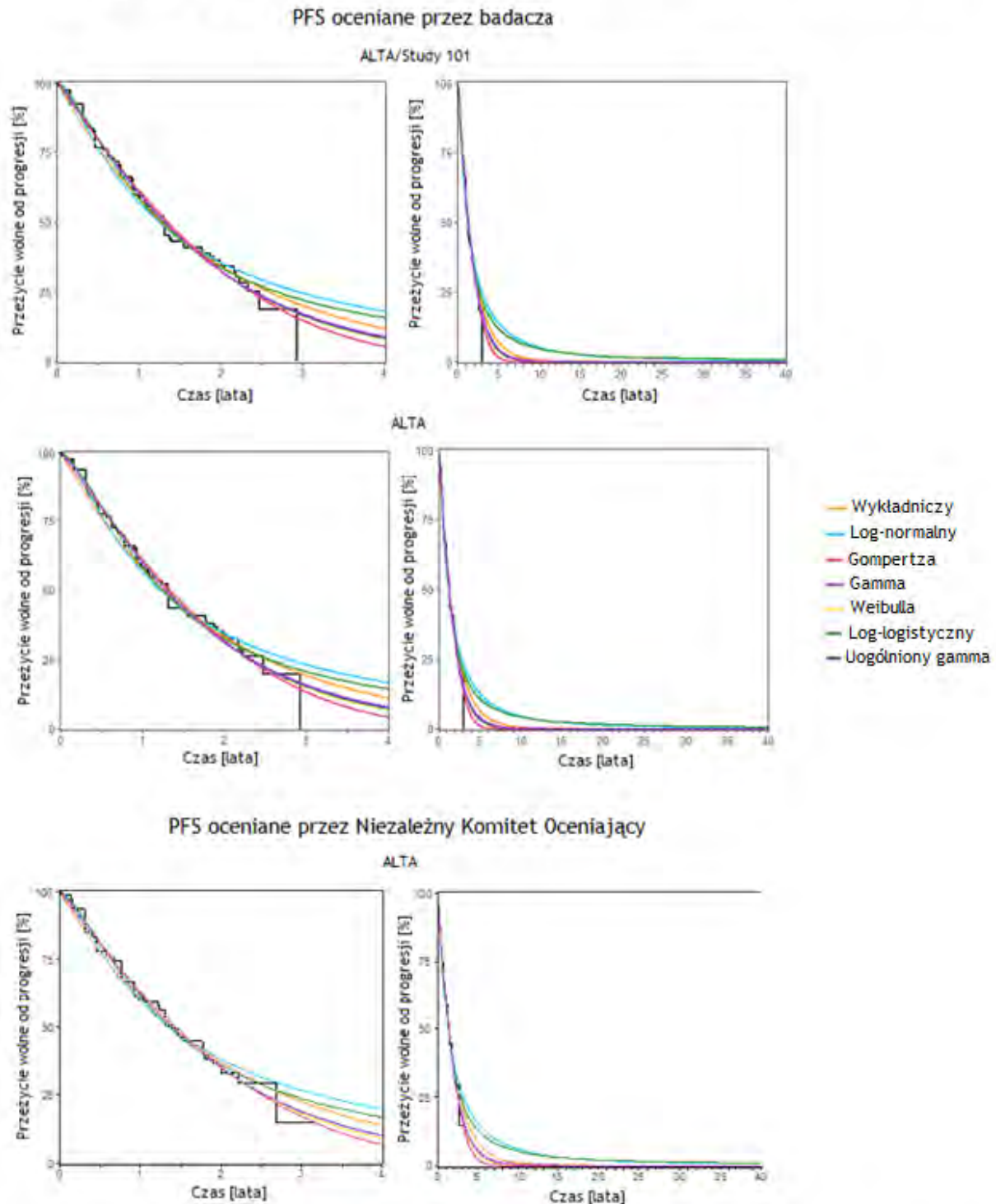
Tab. 5. Statystyki dopasowania danych do PFS.

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

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

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

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



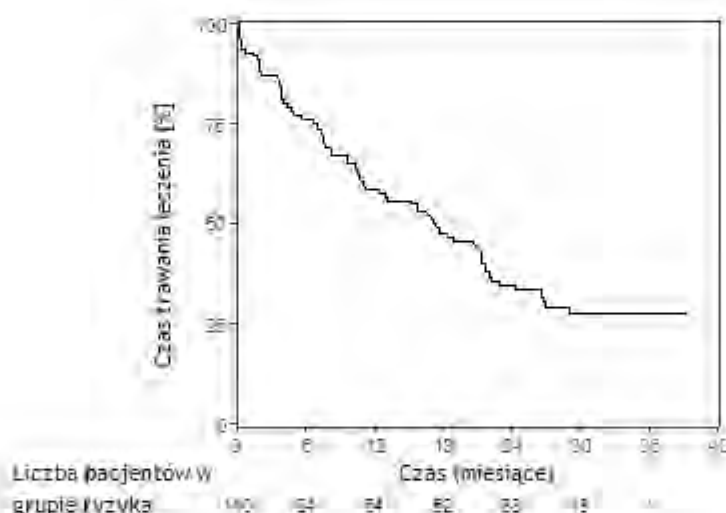
Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz Tab. 3), przy czym istniały wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi krzywymi. W każdym

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

2.3.2.3 Czas leczenia

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

Rys. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT.



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

leczenia pacjentów w analizowanym modelu, uwzględniono opcję w przypadku której czas leczenia pacjenta nie może przekroczyć czasu przeżycia wolnego od progresji. Nie testowano innych scenariuszy odnośnie czasu leczenia pacjentów brygatynibem (tj. zastosowanie krzywej ToT z badania ALTA ograniczonej jedynie czasem przeżycia pacjentów lub leczenie pacjentów przez 1,53 miesiące po progresji choroby), ponieważ wszystkie były niezgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

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

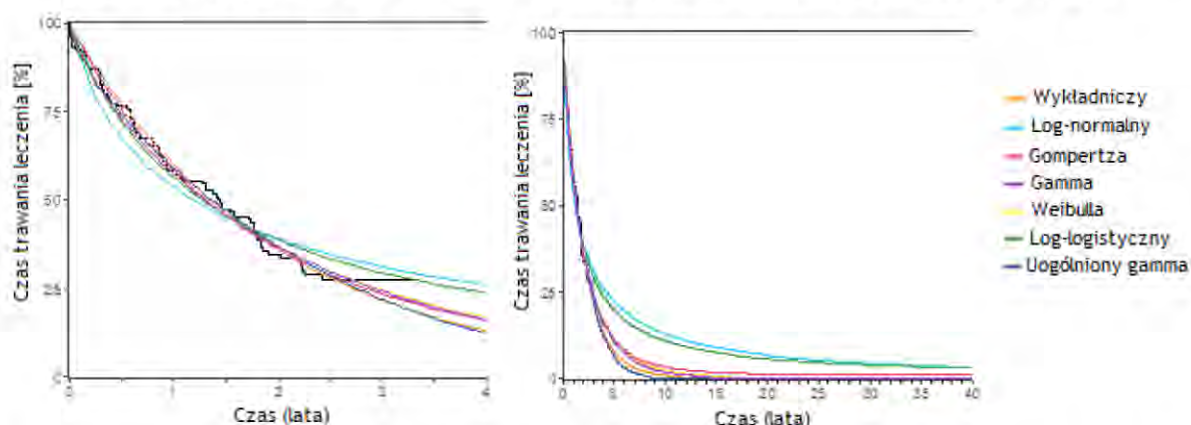
Tab. 6. Statystyki dopasowania danych do ToT.

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

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

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

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



Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz Tab. 3),

natomiast najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku zastosowania modelu gamma (najniższa wartość AIC + BIC). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach scenariusza podstawowego, testowano model gamma.

2.3.3 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.

W zakresie wartości użyteczności w modelu uwzględniono kilka źródeł danych:

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

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano jedno badanie, w którym raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK oraz po uprzednim nieskutecznym leczeniu kryzotynibem – Kwata 2019 – publikacja, w której analizowano pacjentów z badania ALTA. W Kwata 2019 omówiono dwa algorytmy dotyczące mapowania wartości użyteczności z kwestionariusza EORTC-QLQ-C3 na kwestionariusz EQ-5D. Ze względu na fakt, że w Kwata 2019 nie przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia idealnie odpowiadającym stanom uwzględnionym w modelu (tj. przeżycie bez progresji choroby i progresja choroby), a jedynie raportowano średnią zmianę wartości użyteczności względem wartości wyjściowej dla pacjentów znajdujących się w danej kategorii ECOG (tj. pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie vs pacjenci ze stabilną chorobą), w niniejszej analizie nie wykorzystano danych z publikacji Kwata 2019. W przypadku pozostałych zidentyfikowanych badań, przedstawione wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z NDRP, w niektórych opracowaniach populacja była ograniczona do pacjentów z rearanżacją w genie ALK. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane przez autorów modelu (wartości użyteczności oszacowane na podstawie mapowania kwestionariusza wykorzystanego w badaniu ALTA). W ramach analiz wrażliwości testowano wariant, w którym wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu Nafees 2008 oraz Chouaid 2013.

2.4.1 Mapowanie wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30

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

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

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

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

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

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

standardowe cechy wyjściowe pacjentów. Szczegółowe informacje odnośnie czynników uwzględnionych w analizowanych modelach HRQoL przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Podsumowanie założeń modelu HRQoL dopasowanego do danych z badania ALTA.

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

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

Wyniki uzyskane z czterech analizowanych modeli regresji przedstawiono w Tab. 8. W przypadku uwzględnienia ORR: stan sprawności wg ECOG na poziomie 2, doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3/4, wzrost wieku, płeć męska, obecność przerzutów do mózgu, obecność przerzutów do kości, otrzymanie wcześniejszej chemioterapii i wydłużenie czasu od otrzymania poprzedniej terapii kryzotynibem wykazują tendencję do negatywnego wpływu na HRQoL. W przypadku BoR, te same czynniki jak w przypadku ORR (z wyjątkiem obecności przerzutów do kości) przyczyniają się do obniżenia HRQoL.

Tab. 8. Podsumowanie wyników z poszczególnych analizowanych modeli regresji.

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

Parametr	Model ORR (dwie kategorie)	Model BoR (dwie kategorie)	Model ORR (cztery kategorie)	Model BoR (cztery kategorie)
Wcześniejsza chemioterapia (wartość referencyjna - Nie) Tak	-0,0045	-0,0047	-0,0039	-0,0051
Obecność aktywnych zmian w mózgu (wartość referencyjna - Nie) Tak	0,0427	0,0555	0,0425	0,0562
Czas od poprzedniej terapii kryzotynibem do terapii brygatynibem (miesiące)	-0,0049	-0,0020	-0,0050	-0,0019

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

W Tab. 9 podsumowano wartości użyteczności uzyskane w wyniku mapowania danych z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. W celu oszacowania wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych kategorii odpowiedzi wykorzystano wyraz wolny (patrz Tab. 8) oraz współczynniki demograficzne związane z każdą z uwzględnionych zmiennych analizowanych w modelach HRQoL (patrz rozdział 1.3, Tab. 1). Każdą poszczególną zmienną oszacowaną w modelu HRQoL (patrz Tab. 8) przemnożono przez odpowiadający jej współczynnik demograficzny z badania ALTA (patrz Tab. 1), a następnie w celu oszacowania wartości użyteczności, uzyskaną w ten sposób wartość dodano do wyrazu wolnego (wartości użyteczności oszacowane dla poszczególnych analizowanych kategorii odpowiedzi podsumowano w arkuszu „HRQoL”, komórki B24:D32). W przypadku modeli HRQoL opartych na 4 kategoriach odpowiedzi BoR lub 4 kategoriach odpowiedzi ORR, w przypadku użyteczności dla PFS, wartości użyteczności uzyskane dla poszczególnych kategorii odpowiedzi (tj. odpowiedź całkowita, częściowa, stabilna choroba) przemnożono przez prawdopodobieństwa wystąpienia danej odpowiedzi (dane z arkusza „ORR”, komórki B119:H124). W modelu, w zakresie ostatecznych wartości użyteczności dla PFS oraz PD, uwzględniono również dekrement związany ze wzrostem wieku pacjentów, który niezależnie od analizowanego modelu wyniósł -0,002. Powyższy dekrement przemnażano przez wiek pacjentów, w danym horyzoncie analizy, zaczynając od wieku wejściowego na poziomie: 54,79 lat.

Tab. 9. Wartości użyteczności w zależności od analizowanej kategorii odpowiedzi.

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

Kategoria	ORR (dwie kategorie)	BoR (dwie kategorie)	ORR (cztery kategorie)	BoR (cztery kategorie)
Stabilna choroba			0,903	0,918
Progresja choroby			0,842	0,734
Ostateczne wartości użyteczności*				
Choroba wolna od progresji	0,773	0,757	0,773	0,757
Progresja choroby	0,712	0,576	0,712	0,576

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

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

Ze względu na ograniczone dane odnośnie pacjentów z badania ALTA znajdujących się w stanie progresji choroby, w modelu uwzględniono kilka opcji szacowania wartości użyteczności dla pacjentów znajdujących się w tym stanie. W badaniu ALTA obserwowano pacjentów do czasu przerwania leczenia, a dostępne dane związane z progresją choroby dotyczyły pacjentów, u których niedawno wystąpiła progresja, więc jakość ich życia może być wyższa niż pacjentów znajdujących się w późniejszym etapie progresji. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu oprócz szacowania wartości użyteczności dla stanu progresji choroby na podstawie danych z badania ALTA, uwzględniono również opcję szacowania powyższej wartości na podstawie danych z badań Nafees 2008 oraz Chouaid 2013, tj. do wartości użyteczności oszacowanej dla pacjentów znajdujących się w stanie braku progresji (wartość oszacowana w wyniku mapowania kwestionariusza EORTC-QLQ-C30) dodawane są dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem progresji z badania Nafees 2008 lub Chouaid 2013 (w przypadku modelu HRQoL opartego na 4 kategoriach odpowiedzi ORR lub 4 kategoriach odpowiedzi BoR, dekrementy związane z wystąpieniem progresji, dodawane są do wartości użyteczności dla stabilnej choroby). W analizie podstawowej wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji choroby oszacowano na podstawie publikacji Chouaid 2013, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności dla stanu progresji choroby z publikacji Nafees 2008 oraz z badania ALTA – patrz Tab. 10.

Tab. 10. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem progresji.

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

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

2.4.2 Podsumowanie wartości użyteczności wykorzystanych w modelu

W Tab. 11 podsumowano wartości użyteczności, które wykorzystano w ramach analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości.

Tab. 11. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu.

Źródło	Wartości użyteczności*
Analiza podstawowa	
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,773 Progresja choroby: 0,623 (od wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji odjęto dekrement dla progresji raportowany w badaniu Chouaid 2013)
Analiza wrażliwości	
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Nafees 2008	Brak progresji: 0,773 Progresja choroby: 0,593 (od wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji odjęto dekrement dla progresji raportowany w badaniu Nafees 2008)
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie badania ALTA	Brak progresji: 0,773 Progresja choroby: 0,712
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model BoR z dwiema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,757 Progresja choroby: 0,607 (od wartości użyteczności dla choroby wolnej od progresji odjęto dekrement dla progresji raportowany w badaniu Chouaid 2013)
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model ORR z czterema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,773 Progresja choroby: 0,622 (od wartości użyteczności dla stabilnej choroby odjęto dekrement z badania Chouaid 2013)
Mapowanie wartości użyteczności z badania ALTA, model BoR z czterema kategoriami odpowiedzi, progresja choroby na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,757 Progresja choroby: 0,610 (od wartości użyteczności dla stabilnej choroby odjęto dekrement z badania Chouaid 2013)
Wartości użyteczności na podstawie Chouaid 2013	Brak progresji: 0,740 Progresja choroby: 0,590
Wartości użyteczności na podstawie Nafees 2008	Brak progresji: 0,666 Progresja choroby: 0,473 (od wartości użyteczności dla stabilnej choroby odjęto dekrement raportowany dla progresji)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2 Koszt alektynibu

Koszty ponoszone na terapię alektynibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu MZ z dnia 23.10.2019. W aktualnie publikowanych komunikatach DGL nie jest raportowana liczba zrefundowanych opakowań, co uniemożliwiło wykorzystanie tego komunikatu w analizie oraz oszacowanie potencjalnie zaproponowanego RSSu dla analizowanych produktów leczniczych.

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 [REDACTED]

Tab. 14. Koszt ponoszony na leczenia alektynibem.

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Tygodniowy koszt leczenia z uwzględnieniem intensywności dawkowania [PLN]
Alecensa, kaps. twarde, 150 mg, 224 szt.	22 826,62	23 967,95	23 967,95	5 696,38

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

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

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

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

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. źródło danych dla krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS, czas trwania korzyści terapeutycznych;
- wartości użyteczności;
- parametry kosztowe: intensywność dawkowania.

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

Tab. 15. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

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

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
F	model parametryczny dla PFS	Gompertza	Gamma	W ramach scenariusza podstawowego, podobnie jak w przypadku OS, dla PFS testowano model Gompertza, dzięki czemu krzywe OS i PFS przyjmują taki sam kształt i nie krzyżują się ze sobą, co pozwala uniknąć nieprawdopodobnych wyników. W dokumentacji złożonej do NICE [NICE 2018], komisja ERG sugerowała by w ramach analizy podstawowej w przypadku PFS, zamiast modelu Gompertza wybrać model gamma, który charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych z badania (w przypadku modelu gamma uzyskano najniższą wartość dla statystyk AIC i BIC). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w ramach analizy wrażliwości testowano dopasowanie modelu gamma do danych PFS, rozdział 2.3.2.2
G1	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 określone 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 kończą się w pewnym punkcie czasowym, rozdział 2.3.2.1.
G2			Korzyści terapeutyczne ustają po 10 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla BSC	
H1	Wartości użyteczności	Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Chouaid 2013	Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
H2			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
H3			Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	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.
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	
H7			Wszystkie użyteczności na podstawie Nafees 2008	
I	Intensywność dawkowania brygatynibu i alektynibu	Brygatynib: 88,90% Alektynib: 95,07%	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 i 2.5.2.

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*);

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

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizacja kosztów, odstąpiono 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 zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [AEK Alunbrig 2019], zidentyfikowano tylko jedno badanie w którym oceniano brygatynib stosowany w rzeczywistych warunkach (*real world evidence*) [Hochmair 2018]. Treść powyższego badania przedstawiono jedynie w formie abstraktu, w którym zaznaczono, że w badaniu uwzględniono 235 pacjentów, a horyzont badania obejmował czas od maja 2015 do kwietnia 2018 roku, znacznie krótszy horyzont względem horyzontu uwzględnionego w niniejszej analizie klinicznej.

Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać uwzględnienie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, dotyczących długoterminowych przeżyć w grupie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.3.2.1). Powyższe dane wykorzystano w celu wyboru modelu parametrycznego najlepiej odwzorowującego przeżycie pacjentów z ALK dodatnim NDRP. Uwzględniając dane przekazane przez ekspertów klinicznych uznano, że model Gompertza charakteryzuje się długoterminowymi odsetkami przeżyć najbardziej zbliżonymi do tych raportowanych przez klinicystów.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, w których oceniano brygatynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotylinibem [NICE 2018] oraz [CADTH 2019] – patrz aneks 2.

W analizie CADTH 2019 przedstawiono wyniki dla porównania brygatynibu względem alektynibu, przy czym porównanie przeprowadzono z wykorzystaniem analizy 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.

Na stronie agencji NICE był dostępny raport dostarczony przez wnioskodawcę, w którym wykorzystano model oceniany również w ramach niniejszej analizy. W submisji złożonej do NICE brygatynib porównano jedynie względem cerytynibu, w związku z czym niemożliwe było porównanie wyników przedstawionych w raporcie złożonym do NICE z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy (w niniejszej analizie jako technologię opcjonalną dla brygatynibu uwzględniono alektynib). ERG nie wykryła poważnych błędów w strukturze modelu (zidentyfikowano jedynie drobny błąd w zakresie szacowania czasu leczenia po przekroczeniu progresji, który po skorygowaniu miał niewielki wpływ na ostateczne wyniki, ponadto w polskich warunkach opcja leczenia po przekroczeniu progresji nie jest uwzględniana). ERG potwierdziła, że sposób ekstrapolacji OS przyjęty przez autorów modelu

oraz uwzględnione wartości użyteczności są prawidłowe. W zakresie ekstrapolacji PFS, komisja miała zastrzeżenia donośnie wybranego w analizie podstawowej modelu parametrycznego, tj. modelu Gompertza, sugerując, że w analizie podstawowej powinien zostać wybrany model gamma, w przypadku którego uzyskano najlepsze dopasowanie do danych z badania ALTA/Study 1010. Model gamma, sugerowany przez ERG, testowano w ramach analizy wrażliwości. ERG nie zgodziła się również z założeniem przyjętym przez autorów modelu odnośnie ciągłej korzyści terapeutycznej (w przypadku OS i PFS). Eksperti kliniczni potwierdzili, że przyjęcie założenia odnośnie kontynuacji korzyści terapeutycznych przez kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia jest rozsądne, przy czym podkreślili, że istnieją ograniczone dowody świadczące o długoterminowych korzyściach odnoszonych po zaprzestaniu leczenia i zaznaczyli, że w przypadku leczenia brygatynibem korzyści terapeutyczne po zaprzestaniu leczenia mogą być kontynuowane dłużej względem cerytynibu (ze względu na wyższą skuteczność brygatynibu w ośrodkowym układzie nerwowym). ERG przeprowadziła swoje własne kalkulacje odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych po zaprzestaniu leczenia. W wyniku uwzględnienia obliczeń ERG, uzyskano niewiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów po 3 latach, tj. uzyskano zbyt niskie prawdopodobieństwa przeżycia – komitet do spraw oceny technologii nie zaakceptował podejścia ERG, przy czym podkreślił, że metodyka przedstawiona przez ERG byłaby odpowiednia, jeżeli uzyskanoby wiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym. Pozostałe zarzuty ERG były nieistotne z punktu widzenia oceny w Polsce, tj. sposób uwzględnienia wyników z ITC dla porównania cerytynibu względem brygatynibu w przypadku PFS (powyższa uwaga dotyczy porównania z cerytynibem, a jak wspomniano powyżej, cerytynib w warunkach polskich nie stanowi technologii opcjonalnej dla brygatynibu), modelowanie czasu leczenia po progresji choroby, uwagi dotyczące danych kosztowych.

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- 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 [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 założono konserwatywnie o równoważności klinicznej obu molekuł i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Podobne podejście zastosowano również we wcześniejszych analizach, w których oceniano inne prezentacje preparatu Alunbrig®. Powyższe podejście zostało pozytywnie ocenione przez analityków Agencji [AWA Alunbrig 2019].
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy – horyzont zbliżony do horyzontu badania ALTA.
- W analizie, założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla brygatynibu, jak i alektynibu, co oznacza że krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy. Powyższe założenie zostało zakwestionowane przez komisję ERG. Eksperti kliniczni NICE potwierdzili, że przyjęcie założenia odnośnie kontynuacji korzyści terapeutycznych przez kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia jest zasadne, przy czym podkreślili, że istnieją ograniczone dowody świadczące o długoterminowych korzyściach odnoszonych po zaprzestaniu leczenia. Komisja ERG przeprowadziła swoje własne kalkulacje odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych po zaprzestaniu leczenia. W wyniku uwzględnienia obliczeń ERG, uzyskano niewiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów po 3 latach, tj. uzyskano zbyt niskie prawdopodobieństwa przeżycia – komitet do spraw oceny technologii nie zaakceptował podejścia ERG. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej,

ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym.

- Koszty ponoszone na terapię alektynibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu MZ z dnia 23.10.2019. W aktualnie publikowanych komunikatach DGL (komunikaty od kwietnia br., natomiast alektynib uzyskał refundację od lipca br.) nie jest raportowana liczba zrefundowanych opakowań, co uniemożliwiło wykorzystanie tego komunikatu w analizie oraz oszacowanie potencjalnie zaproponowanego RSSu dla analizowanych produktów leczniczych.

5 Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 17.10.2019.

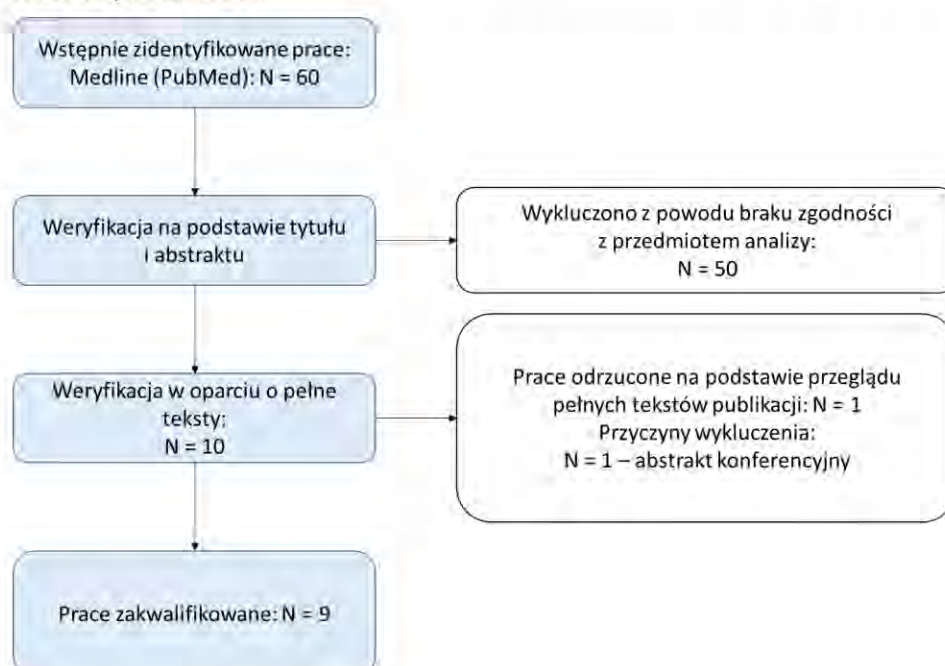
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH Terms]	49 785
#2	Carcinoma, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	49 786
#3	Carcinomas, Non*Small*Cell Lung [Text Word]	1
#4	Lung Carcinoma, Non*Small*Cell [Text Word]	49 786
#5	Lung Carcinomas, Non*Small*Cell [Text Word]	56 634
#6	Non*Small*Cell Lung Carcinomas [Text Word]	969
#7	Nonsmall Cell Lung Cancer [Text Word]	2 523
#8	Non*Small*Cell Lung Carcinoma [Text Word]	51 335
#9	Carcinoma, Non*Small Cell Lung [Text Word]	49 786
#10	Non*Small Cell Lung Cancer [Text Word]	51 971
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	70 086
#12	Euroqol [Text Word]	5 112
#13	EQ-5D [Text Word]	7 290
#14	#12 OR #13	9 605

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 50 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 9 badań, z czego jedno zidentyfikowano w trakcie przeglądu referencji.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 8.

Rys. 8. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 22 oraz Tab. 23 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 22. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

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

Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 Aug;8(8):997-1003.
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2008 Dec;62(3):374-80.
Hurry 2016	Hurry M, Zhou ZY, Zhang J, Zhang C, Fan L, Rebeira M, Xie J. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. <i>J Med Econ.</i> 2016 Oct;19(10):936-44.
Iyer 2013	Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. <i>Lung Cancer.</i> 2013 Aug;81(2):288-93.
Kawata 2019	Kawata AK, Lenderking WR, Eseyin OR, Kerstein D, Huang J, Huang H, Zhang P, Lin HM. Converting EORTC QLQ-C30 scores to utility scores in the brigatinib ALTA study. <i>J Med Econ.</i> 2019 Sep;22(9):924-935.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008;6:84. (z referencji)
Taipale 2017	Taipale K, Winfree KB, Boye M, Basson M, Sleilaty G, Eaton J, Evans R, Chouaid C. A cost-effectiveness analysis of first-line induction and maintenance treatment sequences in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in France. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2017 Aug 16;9:505-518.
Trippoli 2001	Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2001;19(8):855-63.

Tab. 23. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

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

Omówienie włączonych badań

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

Tab. 24. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Blackhall 2014	<p>Analiza post-hoc badania PROFILE 1007, dotyczącego uprzednio leczonych pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK, porównującego kryzotynib z chemioterapią. Wyniki raportowane przez pacjentów oceniano przed rozpoczęciem leczenia, w 1. dniu każdego cyklu i po zakończeniu leczenia. Ogólny stan zdrowia mierzono za pomocą wizualnej skali analogowej EuroQol-5D, a wskaźniki stanu użyteczności zdrowotnej oceniano przy użyciu systemu opisowego EuroQol-5D.</p>	<p>Wyjściowa miara użyteczności EQ-5D: średnia (SD): pacjenci przyjmujący kryzotynib: 0,73 (0,24) pacjenci przyjmujący chemioterapię: 0,70 (0,26) pacjenci przyjmujący pemetreksed: 0,73 (0,24) pacjenci przyjmujący docetaksel: 0,67 (0,29) Miara użyteczności EQ-5D w trakcie terapii: średnia (SD): pacjenci przyjmujący kryzotynib: 0,82 (0,01) pacjenci przyjmujący chemioterapię: 0,73 (0,02) pacjenci przyjmujący pemetreksed: 0,74 (0,02) pacjenci przyjmujący docetaksel: 0,66 (0,04)</p>
Chouaid 2013	<p>Prospektywne badanie jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP przeprowadzone w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji. HRQOL oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQol (EQ-5D) i narzędzia EQ-5D, oceniano także wyniki EQ-VAS.</p>	<p>Wartości użyteczności EQ-5D: średnia (SD): w całej populacji: 0,66 (0,29) pacjenci bez progresji, leczenie 1. linii: 0,71 (0,24) progresja choroby, leczenie 1. linii: 0,67 (0,20) pacjenci bez progresji, leczenie 2. linii: 0,74 (0,18) progresja choroby, leczenie 2. linii: 0,59 (0,34) pacjenci bez progresji, leczenie 3/4. linii: 0,62 (0,29) progresja choroby, leczenie 3/4. linii: 0,46 (0,38) progresja choroby: 0,70 (0,25) pacjenci bez progresji: 0,58 (0,32)</p>
Doyle 2008	<p>Celem badania było opisanie wartości użyteczności dla zaawansowanego, przerzutowego NDRP, a także określenie wartości utraty użyteczności związanej z określonymi objawami choroby. W badaniu zastosowano metodę standard gamble i skalę VAS. Wartości użyteczności wyliczono przy użyciu EQ-5D.</p>	<p>Wartości użyteczności EQ-5D VAS: odpowiedź na leczenie: 0,712 stabilna choroba: 0,626 stabilna choroba i kaszel: 0,580 stabilna choroba i duszność: 0,576 stabilna choroba i ból: 0,557 stabilna choroba i kaszel, duszność oraz ból: 0,461</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Hurry 2016	Ocena efektywności kosztowej certynibu w porównaniu z terapiami alternatywnymi u pacjentów, którzy przerwali leczenie kryzotynibem w niedrobnokomórkowym raku płuca z rearanżacją w genie ALK z perspektywy kanadyjskiej publicznej opieki zdrowotnej. Wartości użyteczności opracowano na podstawie badań jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP przeprowadzonych w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji. Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza EuroQoL (EQ-5D) i wizualnej skali analogowej.	Wartości użyteczności EQ-5D VAS: pacjenci leczeni certynibem: 0,629 pacjenci leczeni pemetrekselem: 0,626 pacjenci leczeni docetakselem: 0,621 pacjenci leczeni BSC: 0,620
Iyer 2013	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (stadium IIIB/IV) we Francji i Niemczech, którzy zostali rekrutowani do wielośrodkowego badania przekrojowego. Do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem użyto skali VAS, FACT-L i pięciowymiarowego kwestionariusza EuroQoL (EQ-5D).	Wartości użyteczności EQ-5D: średnia (SD): w całej populacji: 0,58 (0,35) leczeni pierwszą linią: 0,63 (0,31) leczeni drugą linią: 0,53 (0,38)
Kawata 2019	Pacjenci z badania ALTA tj. populacja zgodna z wnioskowaną. W publikacji omówiono dwa algorytmy dotyczące mapowania wartości użyteczności z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 tj.: algorytm Khan 2016: umożliwiający mapowanie wyników EORTC-QLQ-C30 na użyteczności EQ-5D-5L oraz Longworth 2014: umożliwiający mapowanie wyników EORTC-QLQ-C30 na użyteczności EQ-5D-3L. Wartości użyteczności raportowano dla pacjentów leczonych w danym cyklu oraz dodatkowo przedstawiono zmianę wartości użyteczności względem wartości wyjściowej dla danej kategorii ECOG.	Algorytm Khan 2016: Sprawność wg ECOG – pogorszenie (progresja choroby): <ul style="list-style-type: none"> • 3. cykl leczenia: 0,62; • 5. cykl leczenia: 0,76; Sprawność wg ECOG – brak zmiany lub polepszenie (stabilna choroba): <ul style="list-style-type: none"> • 3. cykl leczenia: 0,78; • 5. cykl leczenia: 0,79. Algorytm Longworth 2014: Sprawność wg ECOG – pogorszenie (progresja choroby): <ul style="list-style-type: none"> • 3. cykl leczenia: 0,67; • 5. cykl leczenia: 0,75; Sprawność wg ECOG – brak zmiany lub polepszenie (stabilna choroba): <ul style="list-style-type: none"> • 3. cykl leczenia: 0,79; • 5. cykl leczenia: 0,80.
Nafees 2008	Celem tego badania było uzyskanie wartości użyteczności w UK dla różnych stadiów NDRP i różnych toksyczności stopnia III/IV powszechnie związanych z leczeniem chemioterapią. Określono także wartości dekrementu użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi.	Wartości użyteczności EQ-5D VAS: stabilna choroba bez toksyczności: 0,653 progresja choroby: 0,473 odpowiedź na leczenie: 0,673 odpowiedź na leczenie + biegunka: 0,626

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
		<p>odpowiedź na leczenie + zmęczenie: 0,599</p> <p>odpowiedź na leczenie + gorączka neutropeniczna: 0,582</p> <p>odpowiedź na leczenie + utrata włosów: 0,628</p> <p>odpowiedź na leczenie + nudności/wymioty: 0,624</p> <p>odpowiedź na leczenie + neutropenia: 0,583</p> <p>odpowiedź na leczenie + wysypka: 0,640</p> <p>stabilna choroba + zmęczenie: 0,580</p> <p>stabilna choroba + gorączka neutropeniczna: 0,563</p> <p>stabilna choroba + utrata włosów: 0,608</p> <p>stabilna choroba + nudności/wymioty: 0,605</p> <p>stabilna choroba + neutropenia: 0,563</p> <p>stabilna choroba + wysypka: 0,621</p> <p>Dekreenty użyteczności:</p> <p>neutropenia: -0,08973</p> <p>gorączka neutropeniczna: -0,09002</p> <p>zmęczenie: -0,07346</p> <p>nudności i wymioty: -0,04802</p> <p>biegunka: -0,0468</p> <p>utrata włosów: -0,04495</p> <p>wysypka: -0,03248</p>
Taipale 2017	Analiza kosztowej efektywności pierwszej linii leczenia indukcyjnego i leczenia podtrzymującego u pacjentów z zaawansowanym niepląskonabłonkowym NDRP we Francji.	Wartości za opracowaniem Nafees 2008
Trippoli 2001	Celem badania było określenie jakości życia i wartości użyteczności u pacjentów z NDRP za pomocą kwestionariuszy SF-36 i EuroQOL, a także ocena wpływu niektórych zmiennych klinicznych na jakość życia i użyteczność oraz ocena korelacji między pomiarami uzyskanymi za pomocą 2 kwestionariuszy.	<p>Wartości użyteczności EQ-5D: średnia (SD):</p> <p>mężczyźni: 0,58 (0,34)</p> <p>kobiety: 0,67 (0,16)</p> <p>po operacji: 0,56 (0,27)</p> <p>nieoperowani: 0,59 (0,35)</p> <p>stosujący chemioterapię: 0,59 (0,32)</p> <p>niestosujący chemioterapii: 0,57 (0,39)</p> <p>stosujący radioterapię: 0,53 (0,30)</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
		niestosujący radioterapii: 0,60 (0,34) z przerzutami: 0,53 (0,36) bez przerzutów: 0,68 (0,24) wiek < 65. r.ż.: 0,64 (0,31) wiek ≥ 65. r.ż.: 0,54 (0,34) < 12 m-cy od diagnozy: 0,61 (0,34) ≥ 12 m-cy od diagnozy: 0,50 (0,30)

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

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania brygatynibu w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu 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. 25 i Tab. 26.

Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 17.10.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	AP26113 [Supplementary Concept]	40
#2	brigatinib [Text Word]	115
#3	Alunbrig [Text Word]	3
#4	AP26113[Text Word]	70

#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	143
#6	Economics[MeSH Terms]	585 899
#7	Economic*[Text Word]	650 799
#8	cost*[Text Word]	551 059
#9	#6 OR #7 OR #8	1 197 457
#10	#5 AND #9	2

Tab. 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 26.07.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	brigatinib	58
#2	Alunbrig	1
#3	AP26113	10
#4	#1 OR #2 OR #3	59
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 935
#6	Economic*	30 031
#7	cost*	76 298
#8	#5 OR #6 OR #7	87 377
#9	#4 AND #8	2

Wyniki przeglądu

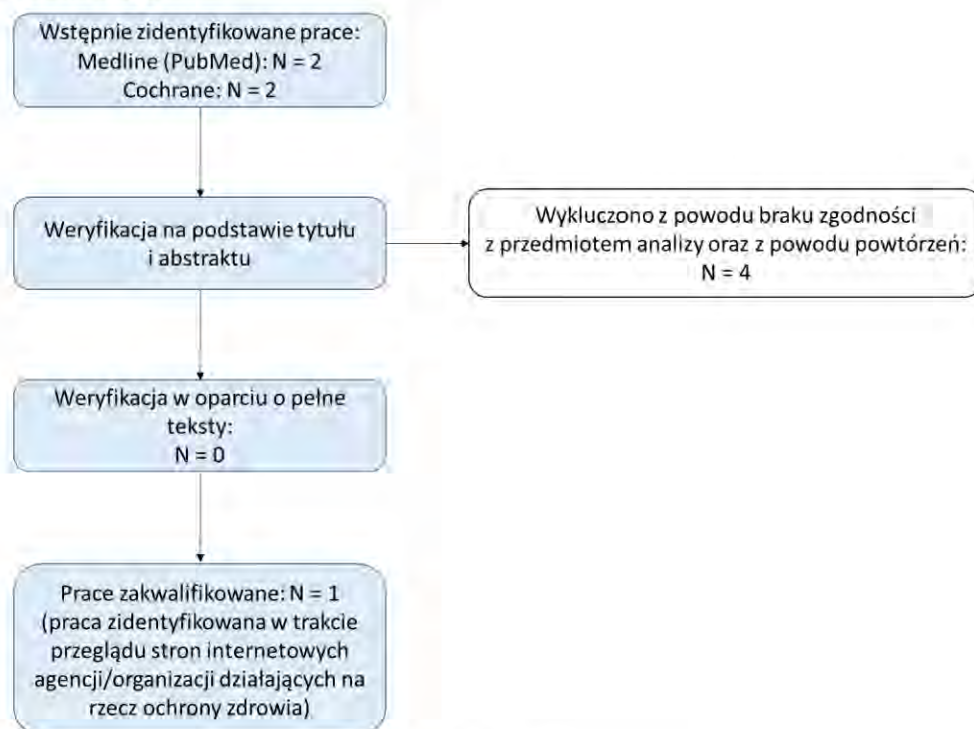
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej spełniającej założone kryteria włączenia.

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] oraz [G-BA 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.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 9.

Rys. 9. 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. 27 omówiono wyniki zidentyfikowanej analizy.

Tab. 27. Omówienie wyników zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.

Parametr	CADTH 2019
Wskazanie	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanzacją 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
Stany wyróżnione w modelu	Model oparty na oparty na strategii modelowania PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>)
Źródło wartości użyteczności	b.d.

Parametr	CADTH 2019
Horyzont obserwacji	Dożywotni (20 lat)
Długość cyklu	b.d.
Wyniki (ICUR/ICER)	<p>Wyniki dostarczone przez wnioskodawcę: inkrement QALY: 2,753 inkrement kosztów: 103 885 \$ ICER: 37 733 \$/QALY</p> <p>Wyniki analityków agencji CADTH: inkrement QALY: 0,730 inkrement kosztów: 89 280 \$ ICER: 122 344 \$/QALY</p>

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

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

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

[REDACTED]

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

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

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

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

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

typ analizy tj. minimalizację kosztów, w analizie nie wykorzystano danych raportowanych w powyższym arkuszu;

- „ORR” – arkusz, w którym podsumowano dane z zakresu odpowiedzi na leczenie dla brygatynibu oraz dla analizowanych komparatorów;
- „AEs” – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń w ramieniu brygatynibu oraz w ramieniu analizowanych komparatorów. Ponadto w powyższym arkuszu zawarto również koszty ponoszone na leczenie poszczególnych AEs – ze względu na przyjęty typ analizy tj. minimalizację kosztów, w analizie nie wykorzystano danych raportowanych w powyższym arkuszu;
- „HRQL” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
- „Cost” – arkusz podsumowujący dane kosztowe dla wszystkich analizowanych kategorii;
- „Dane wejściowe – Polska” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w Polsce (w niniejszej analizie uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego);
- „Komunikat DGL” – podsumowanie danych z aktualnych komunikatów DGL;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem fioletowym):
 - „Results” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
 - „OWSA” – arkusz z wykresem tornado, podsumowujący wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości;
 - „PSA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – ze względu na przyjęty typ analizy tj. minimalizację kosztów, w analizie nie wykorzystano danych raportowanych w powyższym arkuszu;
 - „SA” i „SA (2)” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
- arkusze obliczeniowe (nieoznaczone żadnym kolorem):
 - „Brigatinib” – główne obliczenia dla ramienia brygatynibu na podstawie wyników pochodzących z badań ALTA oraz Study 101;
 - „Alectinib” – główne obliczenia dla ramienia alektynibu na podstawie wyników pochodzących z badań ALTA oraz Study 101.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: „Scenario analysis”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr. Ze względu na przyjęty typ analizy tj. minimalizację kosztów, w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono PSA a jedynie wykonano scenariuszową (jednokierunkową) analizę wrażliwości.

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.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.	13
Rys. 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS.....	15
Rys. 3. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS – całkowite przeżycie w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.	17
Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.	19
Rys. 5. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS – przeżycie wolne od progresji w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.	21
Rys. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla ToT.	22
Rys. 7. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla ToT – czas leczenia w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja do 40 lat.....	23
Rys. 8. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	52
Rys. 9. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	60

Spis tabel

Tab. 1. Dane demograficzne wykorzystane w analizie.....	9
Tab. 2. Ceny preparatu Alunbrig®.....	10
Tab. 3. Statystyki dopasowania danych do OS.....	15
Tab. 4. Prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów stosujących brygatynib (ALTA/Study 101).....	16
Tab. 5. Statystyki dopasowania danych do PFS.....	20
Tab. 6. Statystyki dopasowania danych do ToT.....	23
Tab. 7. Podsumowanie założeń modelu HRQoL dopasowanego do danych z badania ALTA.....	26
Tab. 8. Podsumowanie wyników z poszczególnych analizowanych modeli regresji.....	27
Tab. 9. Wartości użyteczności w zależności od analizowanej kategorii odpowiedzi.....	28
Tab. 10. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem progresji.....	29
Tab. 11. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu.....	30
Tab. 12. Koszt preparatów Alunbrig® (bez RSS).....	32
Tab. 13. Koszt preparatów Alunbrig® (z RSS).....	32
Tab. 14. Koszt ponoszony na leczenia alektynibem.....	33
Tab. 15. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	34
Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej: brygatynib vs alektynib, perspektywa NFZ.....	39
Tab. 17. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena bez RSS, perspektywa NFZ.....	41
Tab. 18. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.....	43
Tab. 19. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena z RSS, perspektywa NFZ.....	44
Tab. 20. Wyniki analizy scenariuszowej: brygatynib vs alektynib – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.....	46
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 17.10.2019.....	51
Tab. 22. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.....	52
Tab. 23. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.....	53
Tab. 24. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.....	54
Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 17.10.2019.....	58
Tab. 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 26.07.2019. ...	59
Tab. 27. Omówienie wyników zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.....	60
Tab. 28. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.....	62

Bibliografia

- AEK Alunbrig 2019** Brigatinib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- 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, dostęp online: 2019.10.17.
- CADTH 2019** <https://www.cadth.ca/brigatinib-alunbrig-non-small-cell-lung-cancer-nslc-details>, dostęp online: 2019.10.17.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8(8):997-1003.
- ChPL Alecensa** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 2019.10.17.
- ChPL Alunbrig** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig®: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 2019.10.18.
- Duruiseaux 2017** Duruiseaux M, Besse B, Cadranet J, Perol M, Mennecier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-17.
- EMA Alunbrig** Alunbrig, International non-proprietary name: brigatinib. Assessment report. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp online: 2019.01.28.
- G-BA 2019** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/434/#nutzenbewertung-mobile>, dostęp online: 2019.10.17.
- GUS 2018** Tablice trwania życia w 2017 roku, GUS: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, dostęp online: 2018.11.26.
- Hochmair 2018** Hochmair M, Naber J, Schwab S, Setinek U, Krenbek D, Holzer M, Fabikan H, Watzka S, Koger R, Fazekas A, Bitterlich E, Valipour A, Burghuber O. Real-Life Experience with Brigatinib in Pretreated EML4-ALK Translocated NSCLC Patients. Volume 13, Issue 10, Supplement, Page S799.
- Huber 2018** Huber RM, Kim D-W, Ahn M-J, Langer CJ, Tiseo M, West H, Groen H, Reckamp KL, Hochmair MJ, Leigh NB, Holmskov Hansen K, Gettinger SN, Paz-Ares LG, Kim ES, Smit EF, Kim SW, Reichmann W, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 9061-9061.
- IQWiG 2019** <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-08-brigatinib-nslc-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.11275.html>, dostęp online: 2019.10.17.

Khan 016	Khan I, Morris S, Pashayan N, et al. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in nonsmall cell lung cancer patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2016; 14:60.
Latimer 2013	Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.
Longworth 2014	Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. <i>Health Technology Assessment</i> . 2014.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008;6:84.
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10268/documents , dostęp online: 2019.10.18.
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. <i>J Clin Oncol</i> . 2016.
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 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. <i>Lancet Oncol</i> . 2016 Feb;17(2):234-242.
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-full-submission-smc2147/ , dostęp online: 2019.10.17.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
WHO DDD	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ , dostęp online: 2019.10.18.