

Analiza Ekonomiczna

Lorviqua[®] (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 7 lipca 2020 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	15
2.4 Efekty zdrowotne	17
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lorviqua oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	20
3.1 Metodyka	20
3.1.1 Cel	20
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	20
3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych	21
3.1.4 Źródła danych wtórnych	21
3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	22
3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA	23
4 Metodyka analizy ekonomicznej	26
4.1 Strategia analityczna	26
4.2 Technika analityczna	27
4.3 Perspektywa analizy	29
4.4 Horyzont czasowy	29
4.5 Długość cyklu modelu	29
4.6 Dyskontowanie	30
4.7 Struktura modelu ekonomicznego	30
4.8 Parametry kliniczne modelu	32
4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej	32

4.8.2	Opis porównania pośredniego metodą MAIC	33
4.8.2.1	Porównanie PFS	37
4.8.2.2	Porównanie OS	38
4.8.3	Analiza przeżycia	40
4.8.3.1	Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)	41
4.8.3.2	Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS).....	43
4.8.3.3	Krzywa czasu trwania leczenia (ToT).....	45
4.8.4	Zdarzenia niepożądane.....	47
4.9	Użyteczności stanów zdrowia	49
4.9.1	Przegląd systematyczny użyteczności.....	49
4.9.2	Użyteczności przyjęte w modelu	54
4.10	Analiza kosztów	56
4.10.1	Koszty lekowe lorlatynibu	56
4.10.2	Koszty lekowe alektynibu i cerytynibu	58
4.10.3	Koszty chemioterapii (cisplatyna + pemetreksed).....	60
4.10.4	Koszty administracji leczenia.....	61
4.10.5	Koszty diagnostyki oraz monitorowania.....	62
4.10.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	63
4.10.7	Koszty związane z kolejną linią leczenia	67
4.10.8	Koszty opieki końca życia	68
5	Walidacja modelu.....	68
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	68
5.2	Walidacja konwergencji	69
5.3	Walidacja zewnętrzna	69
6	Zestawienie parametrów modelu.....	71
6.1	Analiza podstawowa	71
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	74
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	76
7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	78
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	79
7.2	Wyniki analizy podstawowej.....	81
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	81

7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	82
7.3	Wyniki analizy progowej	83
7.4	Analiza wrażliwości	85
7.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	85
7.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	86
7.4.1.1	Wariant bez uwzględnienia RSS	90
7.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	95
7.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	95
7.4.2.1	Wariant bez uwzględnienia RSS	101
7.5	Analiza wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji	106
8	Ograniczenia analizy	108
9	Dyskusja.....	111
10	Wnioski końcowe	113
11	Załączniki.....	115
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	115
11.2	Proponowany program lekowy.....	116
11.3	Badanie rynku leczenia NDRP ██████████	120
11.4	Ceny za miligram substancji dla leków uwzględnionych w analizie	122
11.5	Tablice trwania życia.....	123
11.6	Deterministyczna analiza wrażliwości – informacje dodatkowe.....	126
11.6.1	Wyniki całkowite	127
11.6.2	Wyniki analizy progowej	128
11.6.2.1	Porównanie z alektynibem	128
11.6.2.1	Porównanie z cerytynibem.....	129
11.6.2.2	Porównanie z chemioterapią	130
	Spis Tabel	131
	Spis Wykresów	133
	Piśmiennictwo.....	135

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie skorygowane doбором populacji (z ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPS	Czas przeżycia po progresji choroby (z ang. <i>Post-Progression Survival</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
tab.	Tabletki
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i>)
LOR	lorlatynib

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

CTH	chemioterapia
p.p.	punkt procentowy
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania lorlatynibu (produkt leczniczy Lorviqua) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Lorviqua 100 mg, 30 tabletek powlekanych (kod EAN: 05415062348147),
- Lorviqua 25 mg, 90 tabletek powlekanych (kod EAN: 05415062343531),

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego

(APD Lorviqua 2020), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy tyrozynowej ALK, u których wcześniej zastosowano leczenie z wykorzystaniem inhibitora ALK II generacji. Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również z populacją badania klinicznego II fazy *NCT01970865*.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie lorlatynibu (produkt leczniczy Lorviqua) w monoterapii chorych na zaawansowanego raka płuca. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto chemioterapię, reprezentowaną w analizie ekonomicznej przez schemat pemetreksed + cisplatyna oraz dwa dostępne w ramach programu lekowego inhibitory kinazy ALK drugiej generacji: alektynib (produkt leczniczy Alecensa®) i cerytynib (produkt leczniczy Zykadia®)

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia (użyteczności stanów zdrowia).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono preferowaną przez AOTMiT techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły odpowiednio: lata życia skorygowane o jakość (QALY). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia lorlatynibu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z badania II fazy *NCT01970865*, jedynej próby klinicznej dla

wnioskowanej interwencji włączonej do analizy efektywności klinicznej leku Lorviqua (AKL Lorviqua 2020).

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji choroby (PFS) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD) z badania NCT01970865, testując najważniejsze modele wykorzystywane standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny oraz uogólniony gamma. W analizie podstawowej wykorzystano krzywą uogólnioną gamma zarówno dla krzywej OS jak i krzywej PFS. Na potrzeby modelowania efektywności klinicznej komparatorów przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MAIC (z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*), w którym wyznaczono wartości hazardów względnych dla krzywych przeżycia.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 20 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na minimalne koszty pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą PPP.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, a także comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami NFZ o ilości i wartości refundacji substancji czynnych. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania lorlatynibu, alektynibu i cerytynibu, koszty diagnostyki

i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty chemioterapii oraz koszty opieki końca życia.

Cenę zbytu netto produktu Lorviqua (przyjętą w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka) ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, przyjęto obowiązywanie instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ceny jednostkowe komparatorów (leków cerytynib, alektynib) wyznaczono w oparciu o odnalezione informacje dotyczące warunków rozstrzygniętych przetargów na dostawy leków onkologicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania lorlatynibu we wskazaniu raka płuca, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających lorlatynib.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów

działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania lorlatynibu zamiast komparatora wynosi:

- Względem standardowej chemioterapii: [REDACTED]
- Względem alektynibu: [REDACTED]
- Względem cerytynibu: [REDACTED]

Efekt zdrowotny netto terapii lorlatynibem, przypadający na jednego chorego, wynosi 1,90 QALY. W przypadku leczenia z zastosowaniem alektynibu wyniósł on 1,18 QALY, cerytynibu 0,73 QALY, zaś chemioterapii 0,52 QALY.

Całkowity koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego w przeliczeniu na pojedynczą terapię wynosi:

- Dla lorlatynibu: [REDACTED]
- Dla alektynibu: [REDACTED]
- Dla cerytynibu: [REDACTED]
- Dla standardowej chemioterapii: [REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania lorlatynibu zamiast komparatora wynosi:

- Względem standardowej chemioterapii: [REDACTED]
- Względem alektynibu: [REDACTED]
- Względem cerytynibu: [REDACTED]

Całkowity koszt leczenia z wykorzystaniem lorlatynibu w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi [REDACTED].

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazała na względną stabilność wyników modelu w porównaniach lorlatynib vs. cerytynib oraz lorlatynib vs. chemioterapia. W przypadku porównania z alektynibem zaobserwowano odchylenia wyników względem analizy podstawowej. [REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej były zgodne z wynikami analizy podstawowej. Wartości średnie inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych wyznaczone na podstawie 5 000 iteracji modelu nie odbiegały znacząco od wartości wyznaczonych w wariancie podstawowym. [REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w monoterapii zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK stanowi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] jednakże należy podkreślić znaczący dodatkowy efekt kliniczny lorlatynibu (QALY), uzyskiwany w docelowej populacji chorych w zaawansowanym stadium nieuleczalnej choroby.

Interpretując wyniki analizy ekonomicznej należy zwrócić uwagę na fakt, że lorlatynib jest pierwszym dostępnym w Polsce inhibitorem kinazy ALK trzeciej generacji, o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w populacji pacjentów po progresji w trakcie leczenia obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi (inhibitorami ALK II generacji), i jego zastosowanie mogłoby wygenerować istotną korzyść kliniczną dla pacjentów, w postaci nie tylko rozszerzenia wyboru strategii leczenia na obecnie istniejących etapach, ale także zapewnienia ciągłości leczenia po wyczerpaniu wszystkich aktualnie dostępnych strategii leczenia.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania lorlatynibu (produkt leczniczy Lorviqua) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lorviqua:

- Lorviqua (lorlatynib), 30 tabletek powlekanych a 100 mg, kod EAN: 05415062348147,
- Lorviqua (lorlatynib), 90 tabletek powlekanych a 25 mg, kod EAN: 05415062343531.

Wnioskowane jest objęcie refundacją w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)”. Proponowane zapisy programu lekowego uwzględniające rozszerzenie go o lorlatynib przedstawiono w Załączniku 11.2 (str. 116).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2020*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Lorviqua ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia lorlatynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)” przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 11.2, str. 116). Wśród głównych wymagań kwalifikacyjnych należy wyróżnić między innymi przebytą przez pacjenta ścieżkę leczenia, w ramach której:

- Pacjent przebył wcześniej leczenie alektynibem bądź cerytynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka płuca, LUB
- Pacjent przebył wcześniej leczenie kryzotynibem (poprzedzone dowolną liczbą linii chemioterapii), a następnie po progresji przybył leczenie innym inhibitorem kinazy ALK (w warunkach polskich – alektynibem bądź cerytynibem).

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją kohort **EXP3B** (wcześniejsze leczenie jednym inhibitorem ALK, z wyłączeniem kryzotynibu), **EXP4** (wcześniejsze leczenie dwoma różnymi inhibitorami kinazy ALK) oraz **EXP5** (wcześniejsze leczenie trzema różnymi inhibitorami kinazy ALK) badania klinicznego II fazy *NCT01970865*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Wszyscy pacjenci w wymienionych kohortach posiadali rearanżację genu kinazy ALK. Z pozostałych ważniejszych kryteriów włączenia wymienić należy chorobę mierzalną według kryteriów RECIST oraz dobry stan sprawności (ECOG 0-2). Główną publikacją dotyczącą badania *NCT01970865* jest publikacja *Solomon 2018*.

2.2 Oceniana interwencja

Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogeny ROS1. Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), u których doszło do progresji choroby:

- Po leczeniu alektynibem lub cerytynibem, jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*), LUB
- Po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2020*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

2.3 Komparatory

Na etapie analizy problemu decyzyjnego, za główny komparator dla lorlatynibu uznano standardową chemioterapię, która jest wskazywana w wytycznych klinicznych jako terapia z wyboru po progresji w trakcie leczenia inhibitorami kinazy ALK II generacji. W warunkach polskich za podstawowy schemat chemioterapii uznano **pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną**. Za komparatory dodatkowe uznano natomiast dwa obecnie refundowane inhibitory kinazy ALK II generacji: **alektynib** oraz **cerytynib**. Ze względu na szerokie zapisy programu lekowego dotyczące tych dwóch interwencji istnieje w warunkach polskich możliwość ich sekwencjonowania, tj. zastosowania cerytynibu po progresji choroby w trakcie leczenia alektynibem na wcześniejszym etapie leczenia lub odwrotnie.

Należy jednak podkreślić, że dopuszczona przez program lekowy sekwencyjność stosowania inhibitorów ALK II generacji nie jest postępowaniem będącym szeroko stosowaną na świecie praktyką kliniczną, co więcej wykracza ona również poza zapisy rejestracyjne obu tych leków (*APD Lorviqua 2020*). Niemniej, zgodnie z obecnymi warunkami refundacji mogą zaistnieć sytuacje, w których powyższe technologie będą stosowane na tym samym etapie leczenia co lorlatynib. [REDACTED]

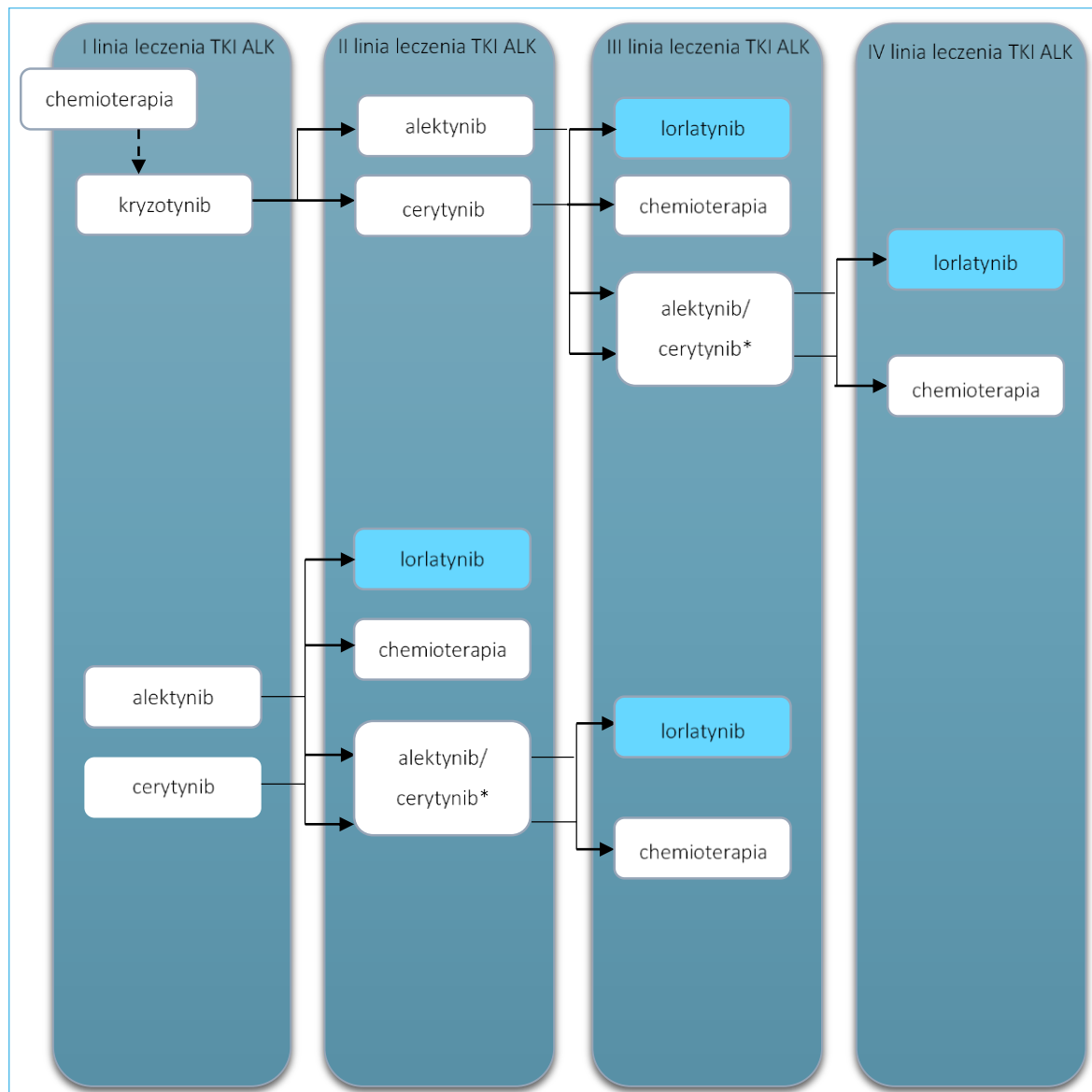
[REDACTED]

Ścieżki terapii zgodne z zapisami proponowanego opisu programu lekowego i prowadzące do zastosowania u pacjentów lorlatynibu przedstawiono na poniższym schemacie.

Lorviqua® (lorlatynib)

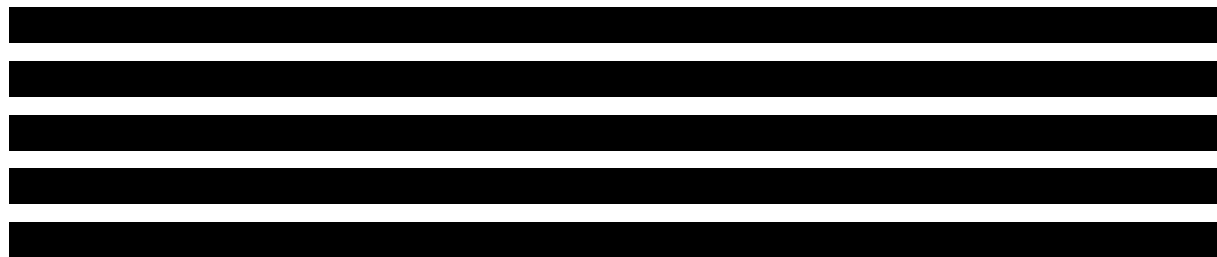
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykres 1. Możliwe ścieżki terapii w II i III linii leczenia zaawansowanego raka płuca (NDRP, ALK+).



*W zależności od inhibitora zastosowanego w poprzedniej linii leczenia: alectynib -> cerytynib, lub cerytynib -> alectynib

Jako reprezentatywny dla grupy chemioterapii wybrano schemat **cisplatyna + pemetreksed**.



Wykorzystanie dominującego w pierwszej linii leczenia schematu chemioterapii motywowane jest faktem, że u rozważanej grupy pacjentów będzie to pierwsza zasto-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

sowana u nich standardowa chemioterapia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona ocena efektywności lorlatynibu na potrzeby globalnego modelu ekonomicznego w postaci porównania pośredniego skorygowanego doбором populacji (MAIC, z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) porównywała lorlatynib z chemioterapią na podstawie badań *Novello 2018* oraz *Shaw 2017*, w których w ramieniu chemioterapii stosowano pemetreksed oraz docetaksel. Z perspektywy kosztowej najwłaściwszym postępowaniem wydaje się być przyjęcie za reprezentatywny schematu, który ma największy udział w rynku i który będzie w praktyce zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku refundacji zamiast ewentualnego ograniczenia się do schematów występujących w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego. Dwulekowa terapia skojarzona cisplatyną i pemetreksedem może potencjalnie być bardziej skuteczna od monoterapii docetakselem lub pemetreksedem, z którymi porównywano lorlatynibu w porównaniu pośrednim, co uwzględniono w analizie przyjmując odpowiedni współczynnik korygujący (szczegóły opisano w Rozdziale 4.8.3, str. 40).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC na podstawie badania II fazy dla lorlatynibu (*NCT01970865, Solomon 2016*) oraz następujących badań dla komparatorów:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

- Alektynib: badanie RCT III fazy *ALUR* (publikacja *Novello 2018*), badania II fazy *Shaw 2016* oraz *Ou 2016*,
- Cerytynib: badania RCT III fazy *ASCEND-9* (publikacja *Horinouchi 2017*) i *ASCEND-1* (*Kim 2016*), badania II fazy *Crino 2016* (*ASCEND-2*) oraz badań *Metro 2017*, *Bendaly 2017* i *Shaw 2017*
- Chemioterapia: badanie RCT III fazy *ALUR* (publikacja *Novello 2018*) oraz badanie RCT III fazy *ASCEND-5* (*Shaw 2017*),

Wykorzystanie metody MAIC pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego zawierającego lorlatynib, pomimo iż jedyne obecnie dostępne badanie II fazy jest badaniem jednoramiennym, nie zawierającym grupy kontrolnej.

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lorviqua oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Lorviqua (lorlatynib) nie jest finansowany ze środków publicznych (*MZ 18/02/2020*).

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Lorviqua ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)”. Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie lorlatynib.

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego wynika z następujących przesłanek:

- Obecnie refundowane są trzy inhibitory kinazy ALK: kryzotynib (w ramach grupy „1151.0, Kryzotynib”), alektynib (w ramach grupy „1190.0, Alektynib”) oraz cerytynib (w ramach grupy „1197.0, Cerytynib”). Pomimo podobnego mechanizmu działania leki te zostały wyodrębnione w osobnych grupach limitowych.

- Wnioskuje się o refundację lorlatynibu w ramach programu lekowego. Historycznie wszystkie substancje czynne refundowane w ramach programach lekowych leczenia raka płuca posiadają własne, odrębne grupy limitowe.
- Obecnie brak jest innych substancji refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (leczenie zaawansowanego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, po wcześniejszym leczeniu kryzotybinem i innym inhibitorem kinazy ALK lub inhibitorem ALK drugiej generacji).

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Lorviqua będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	Lorlatynib	Lorlatynib
Dawka	100 mg	25 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	30 tabletek	90 tabletek
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■
Grupa limitowa ⁴⁾	Nowa odrębna grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Lorviqua	
Podstawa limitu	■	■
PDD ⁵⁾	100 mg	100 mg
Liczba PDD w opakowaniu	30	22,5
Cena hurtowa / PDD	■	■
Wysokość limitu finansowania	■	■
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	■	■
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	■	■

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby tylko produkt leczniczy Lorviqua.

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie z badania klinicznego NCT01970865.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 9, str. 111).

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na zaawansowanego raka płuca z rearanżacją genu kinazy ALK,
- Interwencja: substancja czynna lorlatynib,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 07.07.2020, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	lorlatinib OR Lorviqua	609
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 201 576
3	lung AND (cancer OR carcinoma)	595 154
4	ALK or 'anaplastic lymphoma kinase' OR CD246	23 148
5	#3 AND #4	11 420
6	#1 AND #2 AND #5	5
Data przeszukania: 07.07.2020		

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	lorlatinib OR Lorviqua	174
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 248 707
3	lung AND (cancer OR carcinoma)	358 667
4	ALK or 'anaplastic lymphoma kinase' OR CD246	10 813
5	#3 AND #4	4 470
6	#1 AND #2 AND #5	0
Data przeszukania: 07.07.2020		

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Cochrane Library.

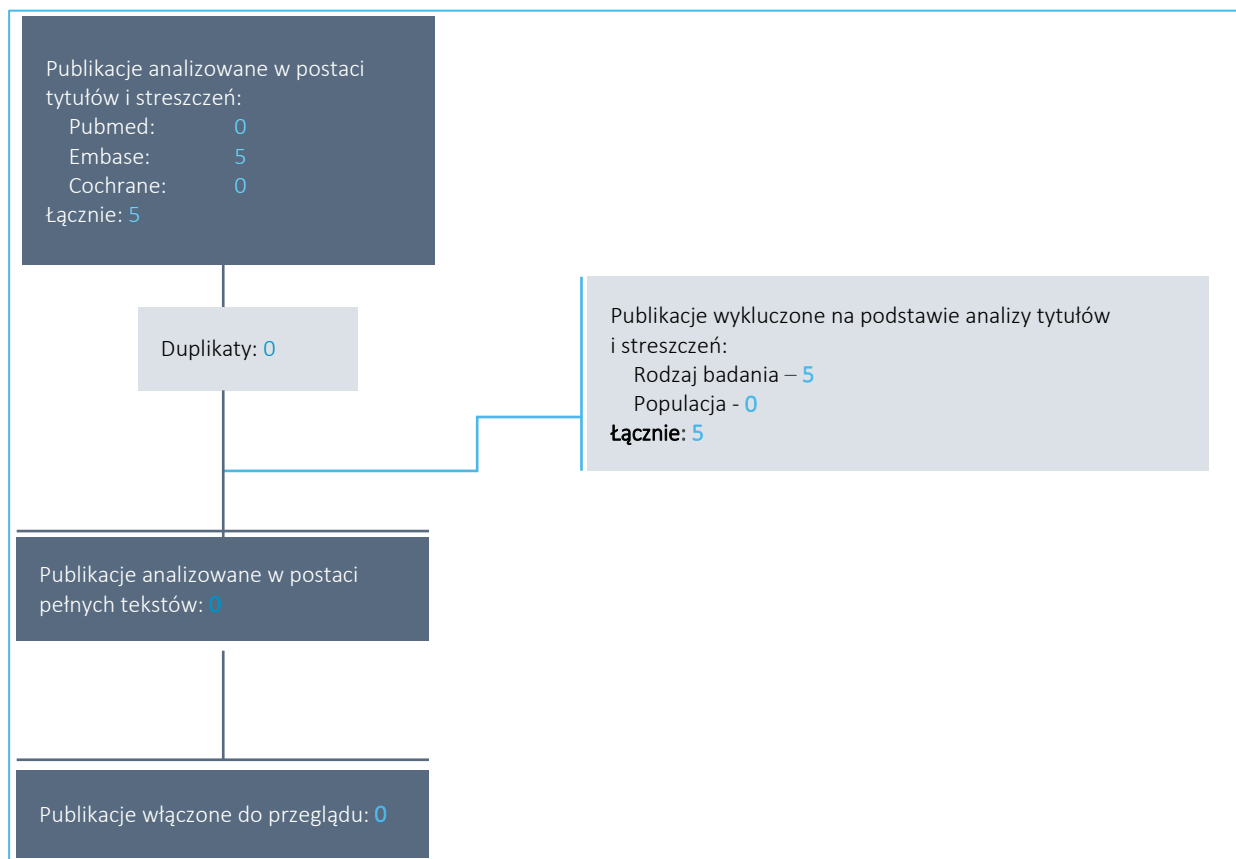
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	lorlatinib OR Lorviqua	24
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	67 747
3	lung AND (cancer OR carcinoma)	25 982
4	ALK or 'anaplastic lymphoma kinase' OR CD246	1 255
5	#3 AND #4	727
6	#1 AND #2 AND #5	0
Data przeszukania: 07.07.2020		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 5 publikacji, które zostały poddane analizie.

3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Lorviqua.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Lorviqua w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2020*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);

- Haute Autorite de Sante (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Odnaleziono cztery analizy ekonomiczne w zasobach internetowych agencji. Były to analizy zlecone przez agencję szkocką (*SMC 2019*), brytyjską (*NICE 2019*), australijską (*PBAC 2019*) oraz kanadyjską (*CADTH 2020*).

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie metodyki i wyników odnalezionych analiz.

Tabela 5. Informacje dotyczące odnalezionych analiz w ramach przeszukiwania portali zagranicznych agencji HTA.

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p><i>CADTH 2020</i> Kraj: Kanada Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) <u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia standardowa (pemetrekseid + cisplatyna), • Najlepsze leczenie objawowe. 	<p>Model przeżycia podzielonego.</p> <p>Źródłem danych klinicznych były badanie <i>NCT01970865</i> oraz przeprowadzone porównanie pośrednie metodą MAIC.</p> <p>Koszty oceniano zgodnie z warunkami kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej.</p>	<p>Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z oceny QoL przeprowadzonej w ramach badania <i>NCT01970865</i>, uzupełnionej o przegląd literatury w stanie po progresji choroby.</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty leków lorlatynibu, • Koszty standardowej chemioterapii, • Koszty kolejnej linii leczenia, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej, • Koszty diagnostyki i monitorowania, • Koszty opieki końca życia, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	<p><u>Wynik inkrementalny (Lorlatynib vs. Chemioterapia)</u> Koszty: \$ 125 117 Efekty: 0,94 QALY ICUR: \$ 133 791 / QALY</p> <p><u>Wynik inkrementalny (Lorlatynib vs. Leczenie objawowe)</u> Koszty: \$ 142 709 Efekty: 1,23 QALY ICUR: \$ 116 003 / QALY</p> <p>Lorlatynib jest interwencją o wyższej skuteczności klinicznej oraz generującą wyższe koszty dla płatnika.</p>
<p><i>NICE 2020</i> Kraj: Wielka Brytania Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) <u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia standardowa 	<p>Model przeżycia podzielonego o 30-dniowych cyklach.</p> <p>Źródłem danych klinicznych były badanie <i>NCT01970865</i> oraz przeprowadzone porównanie pośrednie metodą</p>	<p>Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z oceny QoL przeprowadzonej w ramach badania <i>NCT01970865</i>, uzupełnionej o przegląd literatury w stanie po progresji choroby.</p> <p><u>Uwzględnione kategorie</u></p>	<p><u>Wynik inkrementalny (Lorlatynib vs. Chemioterapia)</u> ICUR: £ 50 152 / QALY</p> <p>Lorlatynib jest interwencją efektywną kosztową w warunkach</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
(pemetreksed + cisplatyna).	MAIC. Koszty oceniano zgodnie z warunkami brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy.	<u>kosztów:</u> <ul style="list-style-type: none"> Koszty lekowe lorlatynibu, Koszty administracji, Koszty standardowej chemioterapii, Koszty kolejnej linii leczenia, Koszty diagnostyki i monitorowania, Koszty opieki końca życia, Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	Wyniki z brytyjskiego systemu ochrony zdrowia.
<p><i>SMC 2020</i> Kraj: Wielka Brytania Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) <u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia standardowa (pemetreksed + cisplatyna). 	<p>Model przeżycia podzielonego o 30-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie <i>NCT01970865</i> oraz przeprowadzone porównanie pośrednie metodą MAIC. Koszty oceniano zgodnie z warunkami szkockiego systemu opieki zdrowotnej. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy.</p>	<p>Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z oceny QoL przeprowadzonej w ramach badania <i>NCT01970865</i>, uzupełnionej o przegląd literatury w stanie po progresji choroby. <u>Uwzględnione kategorie kosztów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Koszty lekowe lorlatynibu, Koszty administracji, Koszty standardowej chemioterapii, Koszty kolejnej linii leczenia, Koszty diagnostyki i monitorowania, Koszty opieki końca życia, Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	<p><u>Wynik inkrementalny (Lorlatynib vs. Chemioterapia)</u> ICUR: £ 38 209 / QALY</p> <p>Lorlatynib jest interwencją efektywną kosztową w warunkach szkockiego systemu ochrony zdrowia.</p>
<p><i>PBAC 2019</i> Kraj: Australia Rodzaj analizy: CMA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) <u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alektynib. 	<p>Wyznaczono koszt leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz komparatora w przeliczeniu na jedną terapię. Przyjęto równą długość terapii dla obu porównywanych interwencji.</p>	<p><u>Uwzględnione kategorie kosztów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Koszty lekowe lorlatynibu i alektynibu, 	<p><u>Alektynib</u> Koszt terapii: \$ 58 330</p> <p>Utajniono pozostałe wyniki analizy.</p>

Do wyników odnalezionych badań ekonomicznych odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 9, str. 111).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Lorviqua 2020*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lorlatynibu oraz technologii opcjonalnych (*AKL Lorviqua 2020*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] model globalny, który został zaadoptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2016 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lek Lorviqua) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

- Braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (z ang. *Quality-Adjusted Life Years*; lata życia skorygowane o jakość), LY (z ang. *Life Years*, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
- Gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- Zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

Porównanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji oraz komparatorów oparto o wyniki badania klinicznego II fazy *NCT01970865* oraz przeprowadzone porównanie pośrednie metodą MAIC (z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*), które samo w sobie stanowi szeroko stosowaną w analizach HTA metodę porównawczą, w przypadku gdy niedostępne są dowody kliniczne z badania *head-to-head*. Przedstawione szczegółowo w analizie klinicznej *AKL Lorviqua 2020* porównanie pośrednie oparto o wysoce wiarygodne źródła danych w postaci wspomnianego badania II fazy dla lorlatynibu oraz randomizowanych badań klinicznych III fazy dla komparatorów. Powyższe badania odnaleziono w ramach wyczerpującego przeglądu systematycznego, co pozwoliło na uwzględnienie w ramach analizy wszystkich dostępnych źródeł danych. Oczywiście jest, że każde porównanie pośrednie, w tym omawiane, obarczone jest ograniczeniami, które jednak w pełni opisano i wytłumaczono w ramach analizy klinicznej. W opinii autorów analizy przedstawione dowody kliniczne uzyskane metodą porównania pośredniego są wystarczająco wiarygodne i w pełni pozwalają na przeprowadzenie analizy w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów. Równoległe należy podkreślić, że w ramach analizy ekonomicznej wyznaczono punkty końcowe pod postacią wskaźników CUR, w związku z zachowaniem zapisów art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji. Ograniczanie jednak całości analizy ekonomicznej wyłącznie do analizy konsekwencji kosztów wydaje się być niezasadne w obliczu wyników przeprowadzonego porównania pośredniego, które jednoznacznie wskazuje na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Lorviqua, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 147 024 zł.

Badanie II fazy *NCT01970865* było badaniem jednoramiennym, w którym nie dokonano porównania lorlatynibu z żadną interwencją. Jako, że jest to obecnie jedyne badanie oceniające skuteczność lorlatynibu z opublikowanymi wynikami, oznacza, to że w ramach badania RCT nie wykazano wyższości ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem. Tym samym zachodzą okoliczności, o któ-

rych mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012). Obliczenia te przedstawiono w Rozdziale 7.5 (str. 95).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia).

Uznano jednocześnie, że z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii zaawansowanego raka płuca (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

4.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 20 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu NCT01970865, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie ██████████, oznacza to, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego kohorta pacjentów w modelu jest w wieku ██████████. Zgodnie z przyjętą w analizie podstawowej metodą ekstrapolacji krzywej czasu przeżycia całkowitego, w ostatnim cyklu modelu wartość OS wynosi 0,0057, co oznacza, że zaledwie 0,57% rozpoczynających leczenie lorlatynibem w cyklu 0, jest wciąż żywych w ostatnim cyklu modelu. Wartość tą przyjętą za wystarczająco bliską zera przy ustalaniu długości horyzontu czasowego.

4.5 Długość cyklu modelu

20-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 30 dni. Długość cyklu pokrywa się z okresem leczenia, na który wystarcza jedno opakowanie Lorviqua 30 tab. a 100 mg przy domyślnej dziennej dawce w wysokości 100 mg leku.

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, nieko-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

niecznie na początku cyklu. Wyjątkiem są koszty lekowe lorlatynibu i komparatorów, które naliczono na początku każdego cyklu modelu.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

4.7 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*) posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- Stan bez progresji (choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby,
- Zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

4.8 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *Overall Survival*),
- Czas trwania leczenia (ToT, ang. *Time on Treatment*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej lorlatynibu pochodzą z badania II fazy *NCT01970865* (główna publikacja: *Solomon 2018*). W badaniu tym pacjentów podzielono na sześć różnych kohort, ze względu na status genu kinazy ALK oraz ROS1, a także poprzednio otrzymane leczenie. W analizie wykorzystano dane z kohort odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu oraz proponowanym zapisom programu lekowego (szczegóły przedstawiono w kolejnym Rozdziale 4.8.1, str. 32).

Ze względu na fakt, że badanie dla lorlatynibu było badaniem jednoramiennym, efektywność kliniczną dla komparatorów (alektynib, cerytynib, chemioterapia) wyznaczono w ramach porównania pośredniego wykonanego przez autorów modelu globalnego. Wykorzystano przy tym metodę porównania skorygowanego doborem populacji (MAIC, z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*), którą szczegółowo opisano w Rozdziale 4.8.2 (str. 33) oraz analizie klinicznej *AKL Lorviqua 2020*.

4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej

Pacjenci w badaniu *NCT01970865*, u których wykryto obecność rearanżacji genu kinazy ALK (ALK+) zostali podzieleni na sześć kohort (**EXP1-5**):

- **EXP-1**: pacjenci ALK+, bez wcześniejszego leczenia (*treatment-naive*),
- **EXP-2**: pacjenci ALK+, leczeni wcześniej jedynie kryzotynibem,
- **EXP-3A**: pacjenci ALK+, leczeni wcześniej kryzotynibem oraz jednym lub dwoma schematami chemioterapii,
- **EXP-3B**: pacjenci ALK+, leczeni wcześniej dowolnym inhibitorem kinazy ALK, innym niż kryzotynib i dowolną liczbą poprzedzających to leczenie schematów chemioterapii,
- **EXP-4**: pacjenci ALK+, leczeni wcześniej dwoma inhibitorami kinazy ALK i dowolną liczbą poprzedzających to leczenie schematów chemioterapii,

wano zamiennie oba leki – docetaksel i pemetreksed – dlatego też nie było możliwe wyróżnienie porównania z samym pemetreksedem.

[REDACTED]

Należy dodatkowo podkreślić, że przyjęta metodyka porównania pośredniego nie ma wpływu na parametry dotyczące efektywności klinicznej w ramieniu lorlatynibu, których wartości pochodzą bezpośrednio z badania klinicznego, z kohort zgodnych z wnioskowanym wskazaniem. [REDACTED]

[REDACTED]. Niemniej należy je uznać za pewne ograniczenie analizy ekonomicznej, co zostało dodatkowo podkreślone w rozdziale przedstawiającym ograniczenia dla przeprowadzonego modelowania (Rozdział 8, str. 106).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W tabeli na następnej stronie dla porównania przedstawiono zestawienie charakterystyk wyjściowych chorych z badań uwzględnionych w analizie MAIC.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 7. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań uwzględnionych w analizie MAIC.

Interwencja	Badanie	Mężczyźni (%)	Wiek, mediana/średnia (zakres) [lata]	Rasa (%)		ECOG (%)		Przerzuty do mózgu (%)	Gruczolakorak (%)
				azjatycka	biała	0/1	1/2		
Lorlatynib									
Chemioterapia	<i>Novello 2018</i>	48,6%	mediana: 59 (37-80)	20%	–	–	68,6%	25,7%	100%
	<i>Shaw 2017</i>	47%	mediana: 54 (47-64)	33%	–	–	56% (WHO)	59%	97%
	<i>Crino 2016</i>	50%	mediana: 51 (29-80)	37,9%	60%	85,7%	70%	71,4%	92,1%
Cerytynib	<i>Shaw 2017</i>	41%	mediana: 54 (44-63)	26%	70,4%	92%	51% (WHO)	57%	97%
	<i>Kim 2016</i>	46%	mediana: 52	29%	66,3%	76,1%	77%*	60%	93%
	<i>Horinouchi 2017</i>	40%	mediana: 51 (29-79)	100%	0%	–	45%	60%	100%
	<i>Bendaly 2017</i>	41,4%	mediana: 63,2	–	70,7%	63,8%	–	37,9%	94,8%
	<i>Metro 2017</i>	48,5%	mediana: 56 (22-86)	–	–	78,5%	–	70%	95,7%
Alektynib	<i>Ou 2016</i>	44,2%	średnia: 51,5 (22-79)	26%	–	–	68%	61%	96%
	<i>Novello 2017</i>	56,9%	mediana: 55,5 (21-82)	6,9%	–	–	8,3%	34,7%	100%
	<i>Shaw 2016</i>	44,8%	mediana: 54 (29-79)	8%	–	–	65%	60%	94%

* Zawiera jednego pacjenta w stanie ECOG ≥3.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

4.8.2.1 Porównanie PFS

W porównaniu metodą MAIC wyznaczono hazard względny dla leczenia komparatorami względem lorlatynibu. Ze względu na zgodność z populacją włączonych do porównania badań dla komparatorów, główne porównanie przeprowadzono z populacją [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC dla czasu przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 8. Hazardy względne dla PFS wyznaczone w porównaniu pośrednim.

Komparator	Kohorty z badania dla lorlatynibu	Badania dla komparatora	HR	[95% CI] ¹⁾	Uwzględniono w analizie
Chemioterapia	[redacted]	Shaw 2017, Novello 2018	[redacted]	[redacted]	Analiza podstawowa
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	Nie wykorzystywano w analizie
Alektynib	[redacted]	Shaw 2016, Novello 2018, Ou 2016 (porównanie główne)	[redacted]	[redacted]	Analiza podstawowa
Cerytynib	[redacted]	Kim 2016, Crino 2016, Shaw 2017 (porównanie główne)	[redacted]	[redacted]	Analiza podstawowa
	[redacted]	Kim 2016, Crino 2016, Shaw 2017, Metro 2017, Bendaly 2017 (porównanie dodatkowe)	[redacted]	[redacted]	Nie wykorzystywano w analizie
	[redacted]	Horinouchi 2017 (porównanie dodatkowe)	[redacted]	[redacted]	Nie wykorzystywano w analizie

¹⁾ CI: przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)

4.8.2.2 Porównanie OS



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

W porównaniu z chemioterapią, w analizie podstawowej zdecydowano się przyjąć wartość HR dla OS równą wyznaczonej dla porównania PFS. Jest to postępowanie konserwatywne, gdyż wyznaczona wartość HR dla PFS jest wyższa (na korzyść komparatora) niż HR dla OS wyznaczony w porównaniu pośrednim z badaniem *Ou 2014*.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC dla czasu przeżycia całkowitego.

Tabela 9. Hazardy względne dla OS wyznaczone w porównaniu pośrednim.

Komparator	Kohorty z badania dla lorlatynibu	Badania dla komparatora	HR	[95% CI] ¹⁾	Uwzględniono w analizie
Chemioterapia	[redacted]	<i>Ou 2014</i>	[redacted]	[redacted]	Nie wykorzystywano w analizie
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	Nie wykorzystywano w analizie
	[redacted]	<i>Shaw 2017, Novello 2018</i>	[redacted]	[redacted]	Analiza podstawowa
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	Nie wykorzystywano w analizie
Alektynib	[redacted]	<i>Ou 2016</i> (porównanie główne)	[redacted]	[redacted]	Analiza podstawowa
Cerytynib	[redacted]	<i>Crino 2016</i> (porównanie główne)	[redacted]	[redacted]	Analiza podstawowa
		<i>Crino 2016, Metro 2017, Bendaly 2017</i> (porównanie dodatkowe)	[redacted]	[redacted]	Nie wykorzystywano w analizie

¹⁾ CI: przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)

²⁾ Porównanie dla czasu przeżycia bez progresji (PFS) – założono równe wartości HR dla przeżycia całkowitego (OS).

4.8.3 Analiza przeżycia

Modelowanie przeżycia przeprowadzono na podstawie danych z badania *NCT01970865*. Do krzywych Kaplana-Meiera z badania (z punktem odcięcia 2 lutego 2018 roku) dopasowano modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz uogólniony gamma. W analizie wykorzystane dane dotyczące kohort zgodnych z rozważanym problemem zdrowotnym, tj. kohort

Na podstawie kryteriów dopasowania (kryteriów informacyjnych Akaike [AIC] i bayesowskiego [BIC]) oraz wizualnej inspekcji dopasowania krzywych do danych z badania wybrano najlepiej dopasowane modele, które wykorzystano w analizie podstawowej.

Krzywe OS oraz PFS dla komparatorów wyznaczono przy pomocy hazardów względnych z porównania pośredniego metodą MAIC (Rozdział 4.8.2, str. 33). Dla standardowej chemioterapii, reprezentowanej w analizie przez schemat cisplatyna + pemetreksed uwzględniono również dodatkową korektę hazardów względnych. Korekta ta wynika z ewentualnej wyższej skuteczności klinicznej dwulekowej terapii skojarzonej w stosunku do monoterapii docetakselem lub pemetreksedem, które stosowane były w badaniach *ALUR* oraz *ASCEND-5* włączonych do analizy MAIC. Korektę przyjęto zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji.

Wysokość przyjętej korekty w postaci hazardu względnego dla skojarzonej chemioterapii vs. monoterapii określono na podstawie wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej dla lorlatynibu w warunkach brytyjskich (*NICE 2020*). W ramach wspomnianej analizy, po otrzymanych uwagach od grupy eksperckiej ERG współpracującej z agencją NICE, w modelu uwzględniono HR = 0,80 (zakres określono na od 0,60 do 1,00), który przyjęto również w niniejszej analizie w wariancie podstawowym. Wartości skrajne, czyli HR = 0,60 oraz HR = 1,00 uwzględniono w deterministycznej analizie wrażliwości.

W badaniu dla lorlatynibu wyznaczono również krzywą czasu trwania leczenia (ToT), którą również ekstrapolowano na potrzeby modelowania. Dla komparatorów wykorzystano krzywą wykładniczą dopasowaną do median czasu trwania leczenia z badań klinicznych, dodatkowo ograniczając długość leczenia w przypadku chemioterapii do maksymalnie sześciu cykli.

4.8.3.1 Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)

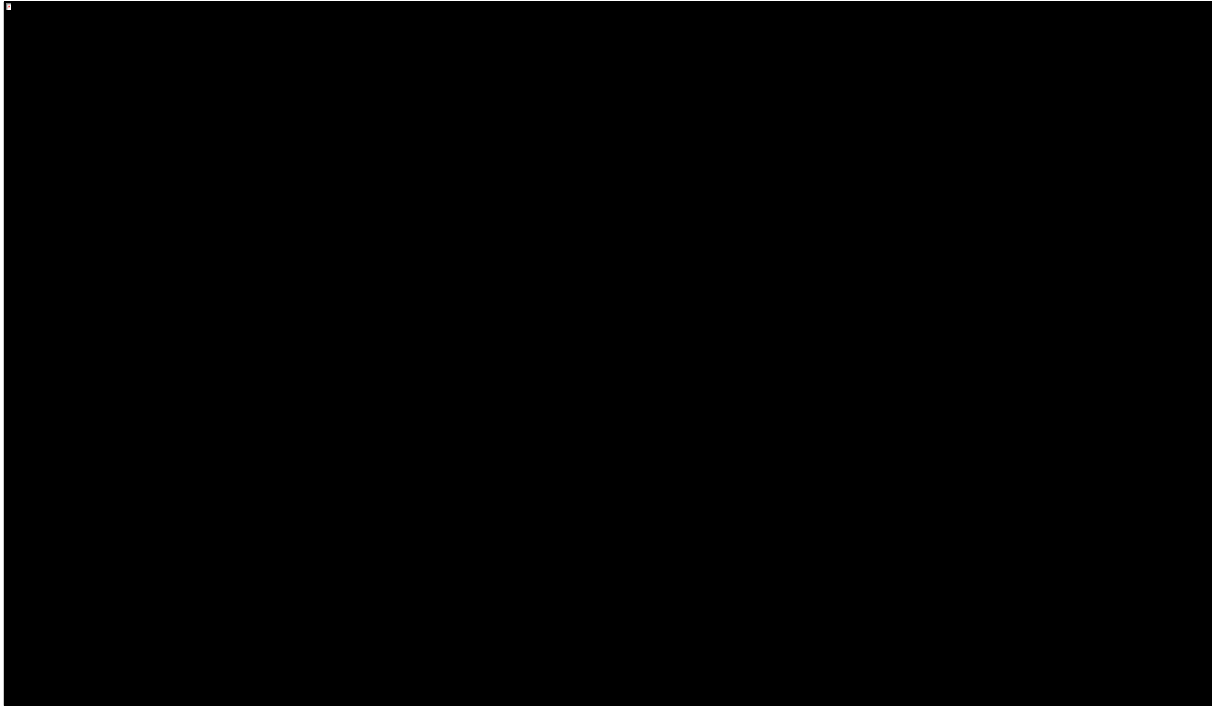
Tabela 10 przedstawia parametry oraz jakość dopasowania testowanych modeli parametrycznych dla krzywej czasu przeżycia całkowitego z badania dla lorlatynibu.

Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Uogólniony gamma	Mu	████	1052,70	1061,50
	Sigma	████		
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	1049,73	1052,67
Weibulla	Shape	████	1051,27	1057,13
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	1051,98	1057,84
	SD(log)	████		
Log-logistyczny	Shape	████	1051,07	1056,93
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	1051,63	1057,49
	Rate	████		

Na potrzeby analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać krzywą uogólnioną gamma. Wszystkie krzywe wykazują podobne dopasowanie na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC, wyboru dokonano na podstawie inspekcji wizualnej krzywych.

Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.

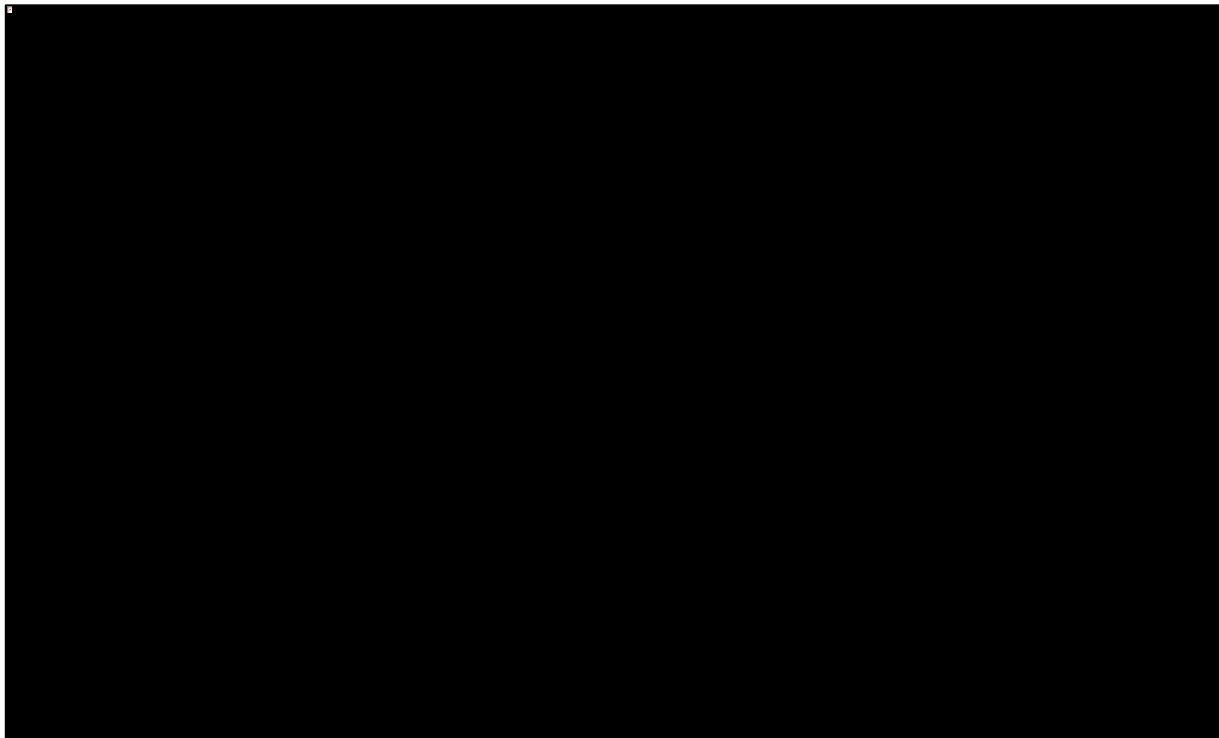


Uwzględniając wyznaczone w ramach analizy MAIC wartości HR dla komparatorów oraz korektę dla CTH, w modelu przyjęto krzywe przedstawione na kolejnym wykresie.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w analizie.



Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem śmierci w populacji ogólnej wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia z 2018 roku (*GUS 2019*). Tablice oraz przeprowadzone obliczenia przedstawiono w Załączniku 11.5 (str. 123).

4.8.3.2 Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

W następnym tabeli przedstawiono parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących długości PFS.

Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Uogólniony gamma	Mu	■	1046,58	1054,71
	Sigma	■		
	Q	■		
Wykładniczy	Rate	■	1061,77	1064,48
Weibulla	Shape	■	1063,77	1069,19
	Scale	■		
Log-normalny	Mean(log)	■	1048,87	1054,29

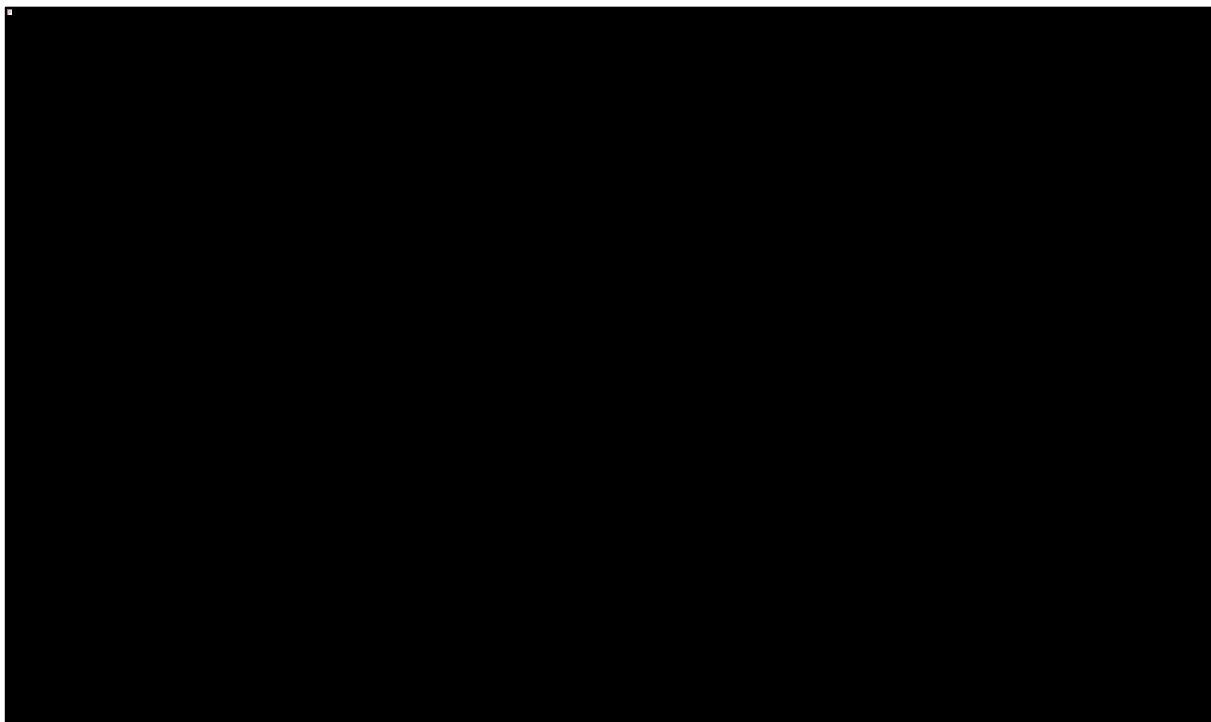
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Log-logistyczny	SD(log)	■	1051,83	1057,25
	Shape	■		
	Scale	■		
Gompertza	Shape	■	1059,71	1065,13
	Rate	■		

Podobnie jak w przypadku OS na potrzeby ekstrapolacji danych z badania wybrano krzywą uogólnioną gamma, która dla danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji wyróżnia się również niższymi od pozostałych krzywych wartościami kryteriów informacyjnych Akaike oraz bayesowskiego.

Wykres 6. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu

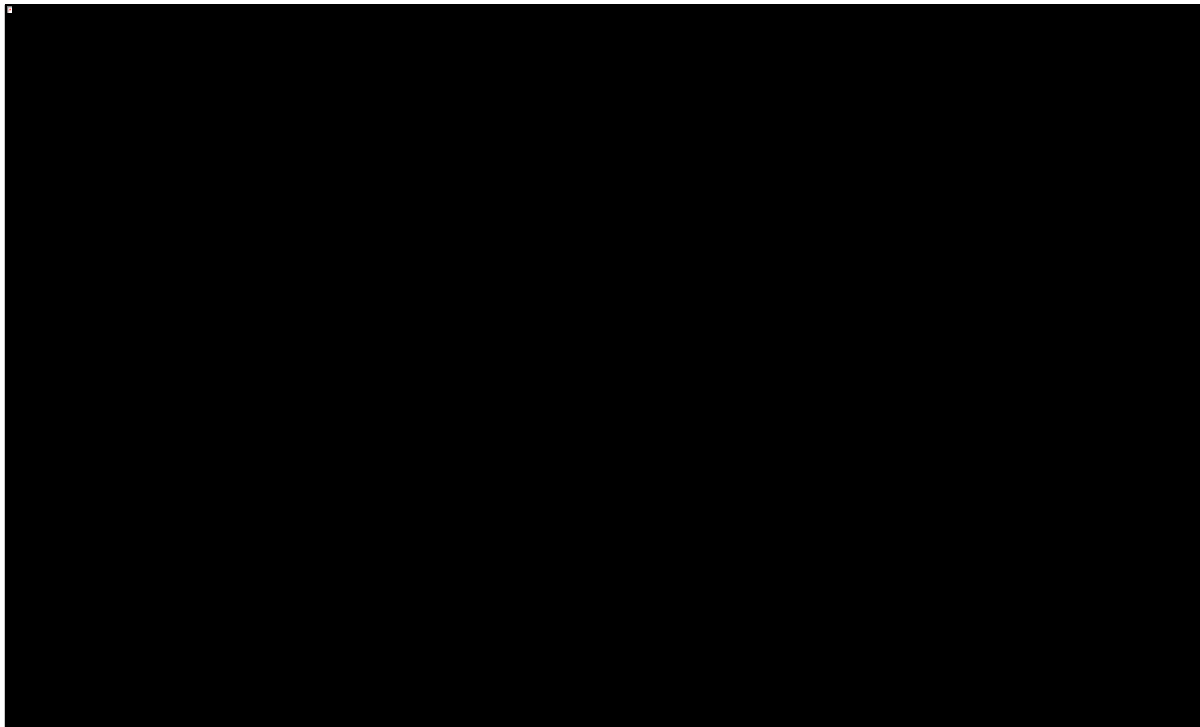


Uwzględniając wyznaczone w ramach analizy MAIC wartości HR dla komparatorów oraz korektę dla CTH, w modelu przyjęto krzywe przedstawione na kolejnym wykresie.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykres 7. Krzywe przeżycia wolnego od progresji przyjęte w analizie.



4.8.3.3 Krzywa czasu trwania leczenia (ToT)

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla czasu trwania leczenia, dlatego w analizie wykorzystano odrębne krzywe dla lorlatynibu oraz komparatora. Niestety dla komparatorów nie odnaleziono publikowanych danych dotyczącej krzywej ToT, dlatego czas trwania leczenia wyznaczono na podstawie median podanych w badaniach klinicznych.

W poniższej tabeli zebrano zestawienie testowanych krzywych parametrycznych dla lorlatynibu.

Tabela 12. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Uogólniony gamma	Mu	████	1411,45	1420,25
	Sigma	████		
	Q	████		
Wykładniczy	Rate	████	1413,00	1415,93
Weibulla	Shape	████	1413,47	1419,34
	Scale	████		
Log-normalny	Mean(log)	████	1409,65	1415,52

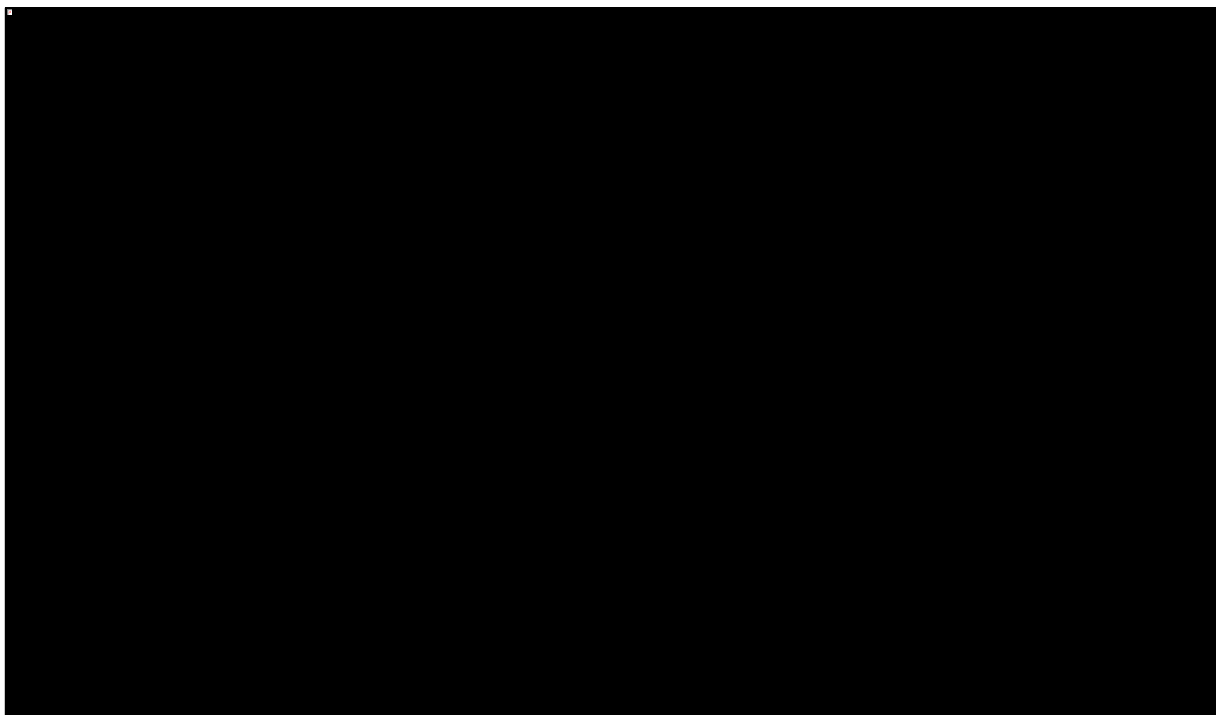
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Log-logistyczny	SD(log)	████	1410,73	1416,60
	Shape	████		
	Scale	████		
Gompertza	Shape	████	1411,23	1417,10
	Rate	████		

Dla spójności z krzywą wybrano dla czasu do progresji choroby wybrano krzywą uogólnioną gamma.

Wykres 8. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.



Dodatkowo, jako, że zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego (Załącznik 11.2, str. 116) progresja choroby będzie stanowić jedno z kryteriów wyłączenia z programu, czas leczenia ograniczono czasem przeżycia bez progresji (tzn. w danym cyklu modelu na leczeniu pozostaje odsetek pacjentów równy minimum z wartości krzywej PFS i ToT w tym cyklu).

Krzywą wykładniczą czasu trwania leczenia dla komparatorów wyznaczono ze wzoru:

$$N(t) = e^{-\delta t}$$

gdzie N oznacza odsetek pacjentów pozostających na leczeniu, t to czas, a przez δ oznaczono wykładniczą stałą rozkładu. Mediana czasu trwania leczenia chemioterapią w badaniu *ASCEND-5* wyniosła

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

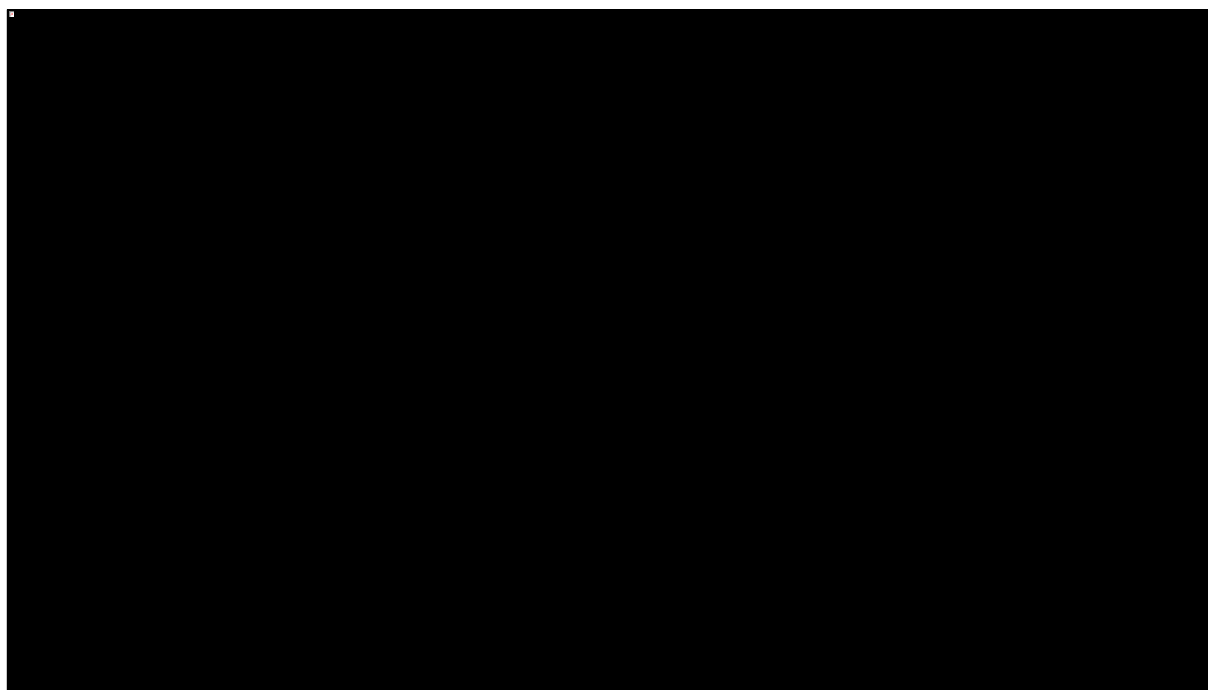
44 dni (*Shaw 2017*), dla alektynibu wynosi ona 190 dni (*Ou 2016*), zaś w przypadku cerytynibu równa jest ona 212 dniom (*Shaw 2017*). Na podstawie tych wartości wyznaczono stałe δ dla poszczególnych komparatorów. Czas trwania leczenia chemioterapii dodatkowo ograniczono do maksymalnie 6 cykli. Tabela 13 zawiera podsumowanie wykorzystanych w analizie wartości.

Tabela 13. Mediany czasu trwania leczenia poszczególnymi komparatorami.

Komparator	Mediana czasu trwania leczenia	Odpowiadająca medianie wartość δ	Źródło
Alektynib	190	0,0036	<i>Ou 2016</i>
Cerytynib	212	0,0033	<i>Shaw 2017</i>
Chemioterapia	44	0,0157	<i>Shaw 2017</i>

Na kolejnym wykresie przedstawiono przyjęte w modelu krzywe czas trwania leczenia.

Wykres 9. Krzywe czasu trwania leczenia przyjęte w analizie.



4.8.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia III lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane zostały uwzględnione w analizie, jeżeli w ramieniu którejkolwiek z ocenianej interwencji wystąpiło u co najmniej 2% pacjentów). Częstości występowania zdarzeń niepożądane dla lorlatynibu

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

wyznaczono z danych badania *NCT01970865*, zaś te dla leczenia z wykorzystaniem komparatorów, z odpowiednich badań klinicznych:

- Dla chemioterapii skorzystano z badań *Shaw 2017* (wszystkie zdarzenia niepożądane, *all-cause AEs*) i *Novello 2018* (zdarzenia powiązane z leczeniem, *treatment-related AEs*),
- Dla alektynibu wykorzystano dane z badań *Novello 2018* (zdarzenia powiązane z leczeniem), *Ou 2016* (zdarzenia powiązane z leczeniem) i *Shaw 2017* (wszystkie zdarzenia niepożądane),
- Dla cerytynibu skorzystano z badań *Crino 2016* (wszystkie zdarzenia niepożądane), *Shaw 2017* (wszystkie zdarzenia niepożądane), *Horinouchi 2017* (wszystkie zdarzenia niepożądane), *Metro 2017* (zdarzenia powiązane z leczeniem) i *Kim 2016* (wszystkie zdarzenia niepożądane).

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. bądź 4. ważone liczebnością populacji bezpieczeństwa w uwzględnionych badaniach przedstawia kolejna tabela.

Tabela 14. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu lorlatynibu	Częstość w ramieniu cerytynibu	Częstość w ramieniu alektynibu	Częstość w ramieniu chemioterapii
Zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej	■	23,4%	2,0%	1,4%
Anemia	■	2,6%	0,7%	1,4%
Artralgia	■	0,0%	0,0%	2,0%
Zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	■	10,1%	2,4%	0,7%
Astenia	■	2,4%	0,0%	4,8%
Ból pleców	■	0,3%	0,0%	2,0%
Zwiększenia poziomu fosfatazy alkalicznej	■	4,1%	0,0%	0,0%
Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	■	0,0%	2,4%	0,0%
Obniżone łaknienie	■	2,2%	0,0%	2,0%
Biegunka	■	5,8%	0,3%	0,7%
Duszności	■	4,1%	1,0%	4,8%
Zmęczenie	■	5,6%	0,3%	0,0%
Zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	■	4,8%	0,0%	0,0%
Hypercholesterolemia	■	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperglykemia	■	3,3%	0,0%	0,0%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu lorlatynibu	Częstość w ramieniu cerytynibu	Częstość w ramieniu alektynibu	Częstość w ramieniu chemioterapii
Hypertrójglicydemia	■	0,0%	0,0%	0,0%
Zwiększenie poziomu lipazy	■	2,7%	0,0%	0,0%
Nudności	■	6,5%	0,0%	2,0%
Neutropenia	■	0,2%	0,3%	14,3%
Zapalenie płuc	■	2,9%	0,0%	0,0%
Wymioty	■	3,4%	0,0%	0,0%
Obniżenie wagi	■	2,2%	0,0%	0,7%

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. W związku z wykorzystaniem w analizie użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych w badaniu dla lorlatynibu, wystąpienie zdarzenia niepożądanego nie wiąże się z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności, co zapobiega podwójnemu naliczaniu (wartości wyznaczone w badaniu uwzględniają całościowy przebieg terapii, w tym także występowanie zdarzeń niepożądanych).

4.9 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla lorlatynibu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby,
- Zgon.

4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazach informacji medycznych Medline (przez PubMed) oraz Embase®. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 7 lipca 2020 r.

Kryteria włączenia i wyłączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w NDRP.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom modelu
Język	Inny niż polski, angielski, niemiecki, włoski lub francuski

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz Embase® zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR non-small cell lung cancer	79 582
2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'health utility index' OR 'sf 6d' OR 'euro qol' OR 'eq-5d'	147 166
3	ALK OR anaplastic lymphoma kinase	10 812
4	#1 AND #2 AND #3	16
Data przeszukania bazy danych: 07.07.2020 r.		

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP (Embase®).

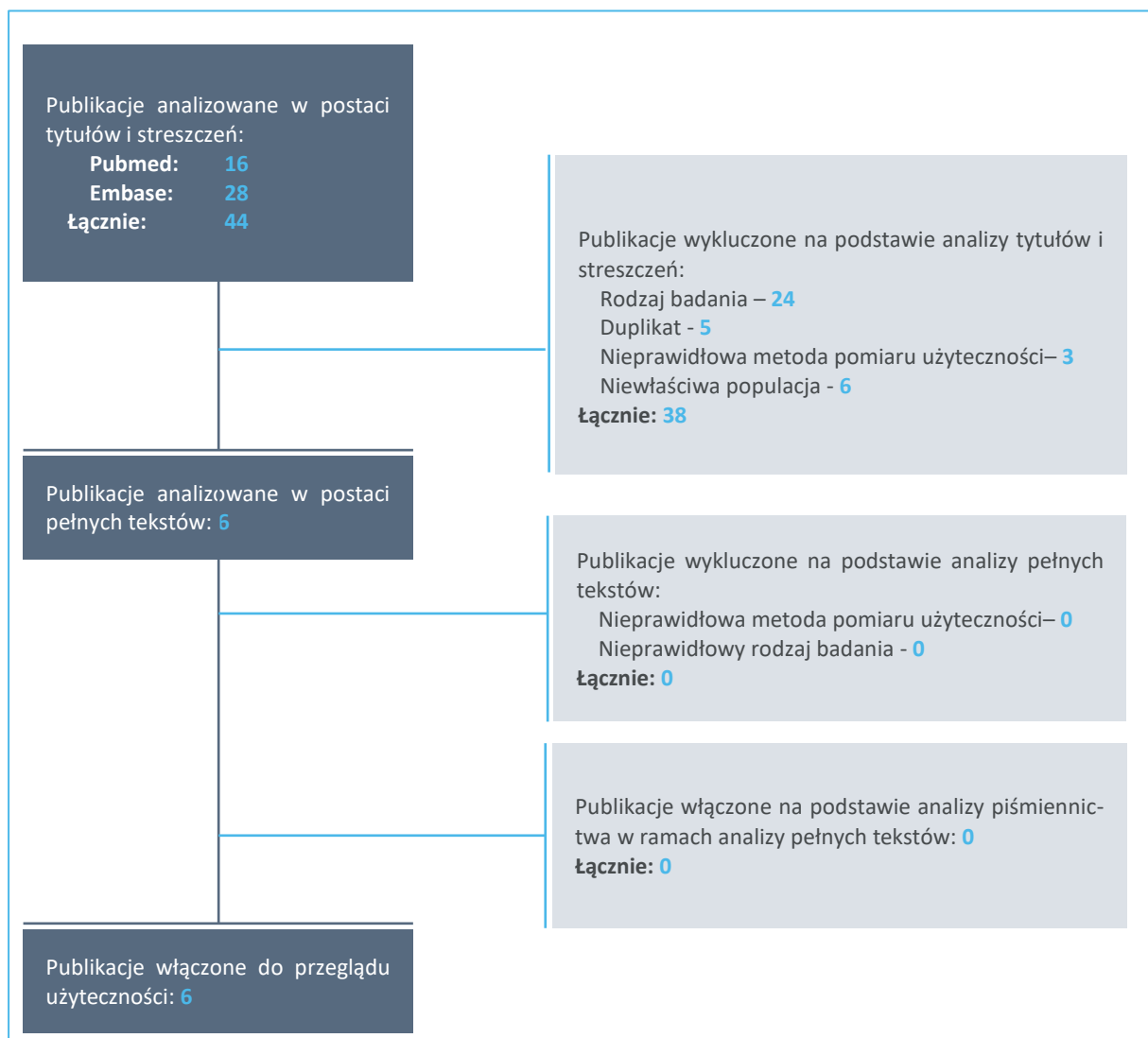
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'non-small-cell lung cancer' OR NSCLC OR 'non-small cell lung cancer'	139 249
2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'health utility index' OR 'sf 6d' OR 'euro qol' OR 'eq-5d'	20 387
3	ALK OR 'anaplastic lymphoma kinase'	23 146
4	#1 AND #2 AND #3	28

Data przeszukania bazy danych: 07.07.2020 r.

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **44 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono sześć publikacji, spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 10. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



Wszystkie publikacje włączone do analizy pełnych tekstów spełniały kryteria włączenia do wyników przeglądu systematycznego. Tabela na następnym stronie prezentuje opublikowane w nich wartości użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Linia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności
<i>Blackhall 2014</i>	Pełna publikacja dotycząca PROs ¹⁾ z badania klinicznego	II linia leczenia zaawansowanego; <u>Interwencje:</u> kryzotynib, pemetreksed, docetaksel.	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D w różnych punktach czasowych badania RCT III fazy <i>PROFILE 1007</i> .	<u>Podczas leczenia:</u> Kryzotynib: 0,82 Pemetreksed: 0,73 Docetaksel: 0,66
<i>Mok 2016</i>	Abstrakt konferencyjny dotyczący PROs ¹⁾ z badania klinicznego	III, IV linia leczenia zaawansowanego; <u>Interwencje:</u> cerytynib, pemetreksed, docetaksel.	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D w różnych punktach czasowych badania RCT III fazy <i>ASCEND-5</i> .	<u>Podczas leczenia:</u> Cerytynib: 0,7813 Chemioterapia: 0,7019
<i>Tan 2017</i>	Abstrakt konferencyjny dotyczący PROs ¹⁾ z badania klinicznego	I linia leczenia zaawansowanego; <u>Interwencje:</u> cerytynib, cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed.	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D w różnych punktach czasowych badania RCT III fazy <i>ASCEND-4</i> .	<u>Podczas leczenia:</u> Cerytynib: 0,81 Chemioterapia: 0,77
<i>Felip 2017</i>	Abstrakt konferencyjny dotyczący PROs ¹⁾ z badania klinicznego	I linia leczenia zaawansowanego; <u>Interwencje:</u> kryzotynib, cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed.	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D w różnych punktach czasowych badania RCT III fazy <i>PROFILE 1014</i> .	<u>Podczas leczenia:</u> Kryzotynib: 0,81 Chemioterapia: 0,72
<i>O’Kane 2019</i>	Pełna publikacja dotycząca prospektywnego badania kohortowego	Różne linie leczenia zaawansowanego; <u>Interwencje:</u> różne interwencje (chemioterapia, immunoterapia, obserwacja, leczenie celowane) Kohortę pacjentów stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca, większość (75%) stanowili pacjenci w stadium uogólnionym (IV). Mutację w genie kinazy ALK posiadało 8% pacjentów.	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D w momencie włączenia do badania oraz po wystąpieniu przerzutów do układu nerwowego (o ile takie wystąpiły).	<u>Według wieku:</u> <65 lat: 0,77 ≥65 lat: 0,75 <u>Pacjenci z EGFR+ lub ALK+ NDRP:</u> 0,79 <u>Według rodzaju terapii:</u> Chemioterapia: 0,73 Obserwacja: 0,75 Leczenie celowane: 0,78
<i>Kawata 2019</i>	Pełna publikacja dotycząca PROs ¹⁾ z badania klinicznego	II linia leczenia zaawansowanego; <u>Interwencje:</u> brygatynib w dwóch alternatywnych schematach dawkowania	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w różnych punktach czasowych badania RCT II fazy <i>ALTA</i> . Użyteczności mapowano na kwestionariusz EQ-5D przy pomocy algorytmu opisanego w publikacji <i>Longworth 2014</i> .	<u>Przed leczeniem:</u> 0,67 <u>Podczas leczenia:</u> 0,78

¹⁾ PROs – Punkty docelowe oceniane przez pacjentów (z ang. *Patient Reported Outcomes*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Spśród odnalezionych badań pięć dotyczyło oceny jakości życia przez pacjentów w badaniach RCT II lub III fazy dla innych inhibitorów kinazy ALK (kryzotynib, cerytynib, brygatynib), zaś jedno prospektywnego badania kohortowego wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca. Wartości podawane w publikacjach są spójne oraz pozwalają na obserwacje kilku zależności:

- Inhibitory kinazy ALK cechują się wyższą oceną jakości życia podczas leczenia niż leczenie z wykorzystaniem chemioterapii, w szczególności z wykorzystaniem docetakselu,
- Wartości HSU dla pierwszej i drugiej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca są podobne, jednocześnie są one wyższe niż te podawane w badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z III oraz IV linią leczenia.

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazane zostały również użyteczności wyznaczone w przeprowadzonym badaniu II fazy dla lorlatynibu. W badaniu ocenę jakości życia dokonywano przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30, której wyniki mapowano następnie na kwestionariusz EQ-5D przy pomocy algorytmu opisanego w publikacji *Longworth 2014*. Wyznaczono jedynie wartość dla stanu PFS podczas leczenia lorlatynibem i wyniosła ona [REDACTED] (data odcięcia danych: 2 luty 2018).

4.9.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Na potrzeby modelu skorzystano z dwóch źródeł użyteczności: oceny QoL z badania klinicznego lorlatynibu oraz odnalezionej w przeglądzie literatury publikacji *Mok 2016*. Wykorzystanie dwóch źródeł było konieczne, gdyż badanie lorlatynibu oceniało jedynie jakość życia w ramieniu lorlatynibu w trakcie leczenia.

W modelu wyróżniono dwa stany, którym przypisano wartości użyteczności: stan przed progresją choroby (PFS) oraz po progresji choroby (PPS).

Wszystkie odnalezione publikacje wskazują na poprawę jakości życia podczas leczenia inhibitorami kinazy ALK (kryzotynib, cerytynib) względem chemioterapii z wykorzystaniem pemetreksedu (w monoterapii bądź w skojarzeniu z cis- lub karboplatyną) i docetakselu. W badaniu dla lorlatynibu nie wyznaczono wartości użyteczności w ramieniu komparatora, dlatego konserwatywnie przyjęto, że dla wszystkich komparatorów będzie ona równa użyteczności z ramienia lorlatynibu ([REDACTED]).

Pacjenci, u których dojdzie do progresji choroby po terapii lorlatynibem będą prawdopodobnie rozpoczynać kolejną linię leczenia, a ze względu na brak refundowanych nowoczesnych leków, które mogłyby być stosowane po lorlatynibie będzie to leczenie chemioterapią (w modelu założono, że pacjenci leczeni będą docetakselem w monoterapii). Ze względu na zapisy programu lekowego, będzie to co najmniej III linia leczenia zaawansowanego raka płuca. Na tej podstawie wartość użyteczności w stanie po progresji choroby przyjęto za równą wartości użyteczności w ramieniu chemioterapii badania ASCEND-5 (0,702, Mok 2016). Badanie to dotyczyło zastosowania cerytynibu w leczeniu III oraz IV linii zaawansowanego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK.

Przyjęte użyteczności w analizie podstawowej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariacie podstawowym analizy.

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Przed progresją choroby	■	Badanie kliniczne dla lorlatynibu (dane poufne od Wnioskodawcy)
Po progresji choroby	0,702	Mok 2016

Należy dodatkowo podkreślić, że przyjęcie równych użyteczności stanów zdrowia jest założeniem bardzo konserwatywnym. Istnieje wiele doniesień (np. Plunkett 2003) dotyczących istotności oceny jakości życia w zaawansowanym raku płuca. W obliczu wyników prezentowanych w odnalezionych publikacjach, z których wynika, że inhibitory kinazy ALK poprawiają jakość życia względem chemioterapii, wariant podstawowy analizy, w którym przyjęto równą wartość użyteczności dla wszystkich komparatorów, w tym chemioterapii, należy zatem uznać za konserwatywny.

Dodatkowo w modelu uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wiekiem pacjenta. Wykorzystano w tym celu badanie Golicki 2017, które dotyczy polskich norm użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej. Uwzględniona korekta polegała na stopniowym obniżaniu użyteczności w momentach, w którym średni wiek kohorty pacjentów w modelu przekraczał kolejne 10-letnie progi, począwszy od 45 roku życia. Tabela 20 przedstawia wartości użyteczności w kolejnych grupach wiekowych w populacji ogólnej oraz mnożnik, który wykorzystano w modelu ekonomicznym (przyjętą w modelu wartość użyteczności stanu zdrowia przemnażano przez odpowiedni dla aktualnego wieku kohorty mnożnik, otrzymując w ten sposób skorygowaną o wiek wartość).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 20. Użyteczność w populacji ogólnej oraz przyjęta w modelu korekta o wiek kohorty (za Golicki 2017).

Dolne ograniczenie grupy wiekowej	Użyteczność w populacji ogólnej	Mnożnik dla stanów uwzględnionych w modelu
45 lat	0,898	1,00
55 lat	0,856	0,95
65 lat	0,813	0,91
75 lat	0,723	0,81

W analizie wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym do oszacowania wartości użyteczności wykorzystano badania *Blackhall 2014*. W stanie bez progresji przyjęto użyteczność **0,82** dla lorlatynibu, alektynibu i cerytynibu (jak wyznaczona w publikacji dla kryzotynibu) oraz **0,73** dla komparatora (jak pemetreksed). Po progresji choroby przyjęto równą wartość dla wszystkich porównywanych interwencji, ze względu na to, że w modelu jako kolejną linię leczenia przyjęto docetaksel (Rozdział 4.10.7, str. 67) wykorzystano wartość **0,66** (jak w publikacji dla docetakselu).

4.10 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- Koszty lekowe (lorlatynibu, alektynibu, cerytynibu oraz cisplatyny i pemetreksedu),
- Koszty administracji leczenia,
- Koszty diagnostyki i monitorowania,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty związane z kolejną linią leczenia (lekowe, administracja),
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.10.1 Koszty lekowe lorlatynibu

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Lorviqua przedstawiono w następującej tabeli.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 21. Koszty jednostkowe opakowań leku Lorviqua.

Opakowanie	Cena zbytu netto	Hurtowa cena zbytu brutto	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Lorviqua 30 tab. a 100 mg	████████	████████	████████	0,00 zł
Lorviqua 90 tab. a 25 mg	████████	████████	████████	0,00 zł

Lorlatynib podawany jest codziennie, dawka dobową wynosi 100 mg. W analizie uwzględniono także współczynnik relatywnej intensywności dawki (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*) wyznaczony w badaniu dla lorlatynibu. Szczegóły przyjętego schematu dawkowania przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Schemat dawkowania lorlatynibu.

Dawka na podanie	RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI	Częstość dawkowania	Podaj w 30-dniowym cyklu
100 mg	████████	████████	Raz na dzień	30

Na potrzeby wyznaczenia kosztów ponoszonych przez płatnika w przeliczeniu na cykl modelu koniecznym było również oszacowanie udziałów rynkowych obu opakowań leku Lorviqua. ██████████. Przyjęto założenie, że opakowanie Lorviqua 30 tab. a 100 mg będzie opakowaniem podstawowym, zaś opakowanie Lorviqua 90 tab. a 25 mg będzie używane przez pacjentów, u których dojdzie do redukcji przyjmowanej dziennej dawki lorlatynibu.

Tabela 23. Przyjęte w analizie udziały opakowań leku Lorviqua,

Opakowanie	Założenie	Udział
Lorviqua 30 tab. a 100 mg	Opakowanie podstawowe, realizowane są nim wszystkie dawki 100 mg	████████
Lorviqua 90 tab. a 25 mg	Opakowanie dodatkowe, służące do realizacji obniżonych dawek (75 mg, 50mg lub 25 mg).	████████

Szczegółowe dane służące do wyznaczania udziałów przedstawiono w załączonym modelu ekonomicznym w skoroszycie Microsoft Excel®.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Wyznaczone koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu (trwający 30 dni) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 24. Koszty lekowe lorlatynibu w przeliczeniu na cykl modelu.

Opakowanie	Koszt jednostkowy	DDD	Podać	RDI	Koszt na cykl modelu (30-dni)	Waga (udział rynkowy opakowania)	Koszt na cykl modelu (ważony)
Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS							
Lorviqua 30 tab. a 100 mg	██████████	100 mg	30	██████████	██████████	██████████	██████████
Lorviqua 90 tab. a 25 mg	██████████				██████████	██████████	
Wariant bez uwzględnienia proponowanego RSS							
Lorviqua 30 tab. a 100 mg	██████████	100 mg	30	██████████	██████████	██████████	██████████
Lorviqua 90 tab. a 25 mg	██████████				██████████	██████████	

W każdym cyklu modelu w ramieniu lorlatynibu naliczano koszt odpowiednio ██████████ w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ w wariantcie bez RSS, proporcjonalnie do odsetka kohorty pozostającego na leczeniu (wyznaczonego przy pomocy krzywej czasu trwania leczenia).

4.10.2 Koszty lekowe alektynibu i cerytynibu

Koszty jednostkowe opakowań produktów leczniczych Alecensa (alektynib) i Zykadia (cerytynib) zgodne z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 18/02/2020) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Koszty jednostkowe opakowań leków Alecensa i Zykadia.

Opakowanie	Cena zbytu netto	Hurtowa cena zbytu brutto	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Alecensa, 224 kaps. a 150 mg	21 135,76 zł	23 967,95 zł	23 967,95 zł	0,00 zł
Zykadia, 150 kaps. a 150 mg	29 880,00 zł	22 144,04 zł	22 144,04 zł	0,00 zł
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 26. Podsumowanie informacji dotyczących przetargów na leki Alecensa i Zykadia.

Postępowanie	Lek	Zamawiający	Data otwarcia ofert	Ilość zamówionych opakowań leku	Wartość brutto zamówienia	Cena za opakowanie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Korzystając z informacji przetargowych w analizie przyjęto następujące ceny hurtowe brutto za opakowanie jednostkowe:

[REDACTED]

[REDACTED]

Cerytynib podawany jest raz na dzień w dawce 750 mg (*ChPL Zykadia*), zaś alektynib podawany jest dwa razy dziennie w dawkach po 600 mg – łączna dawka dobową wynosi 1 200 mg (*ChPL Alecensa*).

W przypadku alektynibu uwzględniono dodatkowo współczynnik relatywnej intensywności dawkowania wyznaczony w badaniu *Ou 2016* w wysokości 97%.

Szczegóły przyjętych schematów dawkowania przedstawiono w kolejnej tabeli.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Tabela 27. Schemat dawkowania alektynibu i cerytynibu.

Lek	Dawka na podanie	RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI	Częstość dawkowania	Długość pojedynczego cyklu leczenia
Alektynib	600 mg	100,0%	582,0 mg	Dwa raz na dzień	28 dni
Cerytynib	750 mg	97,0%	750,0 mg	Raz na dzień	30 dni

Wyznaczone koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu (trwający 30 dni) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Koszty lekowe alektynibu i cerytynibu w przeliczeniu na cykl modelu.

Lek i prezentacja	Koszt jednostkowy opakowania	DDD	Podań	RDI	Koszt na cykl modelu (30-dni)
Alektynib (Alecensa, 224 kaps. a 150 mg)	█	1 200 mg	30	97,0%	█
Cerytynib (Zykadia, 150 kaps. a 150 mg)	█	750 mg	30	100,0%	█

W każdym cyklu modelu w ramieniu alektynibu naliczono koszt █, zaś w ramieniu cerytynibu █ proporcjonalnie do odsetka kohorty pozostającego na leczeniu (wyznaczonego przy pomocy krzywej czasu trwania leczenia).

4.10.3 Koszty chemioterapii (cisplatyna + pemetreksed)

W ramieniu komparatora uwzględniono koszty leczenia z wykorzystaniem chemioterapii. Za dominujący w praktyce klinicznej schemat przyjęto pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. █

█
█
█
█
█

Na potrzeby wyznaczenia efektywnych cen (█) posłużono się raportem DGL NFZ dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 01/07/2020). W analizie wyko-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

rzystano najnowszą dostępną cenę za miligram substancji za kwiecień 2020 r. Przyjęty schemat dawkowania obu leków oraz obliczenia kosztów na cykl przedstawia kolejna tabela.

Tabela 29. Schemat dawkowania chemioterapii cisplatyna + pemetreksed.

Lek	Dawka na podanie ¹⁾	Częstość dawkowania	RDI	Koszt za miligram	Koszt na cykl leczenia (21 dni)	Koszt na cykl modelu (30 dni)
Pemetreksed	[REDACTED]	Raz na 21 dni	98,10% ²⁾	0,4753 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Cisplatyna	[REDACTED]	Raz na 21 dni	100%	0,5237 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

¹⁾ [REDACTED]

²⁾ Źródło: Shaw 2017.

Ponownie jak w przypadku lorlatynibu, koszty lekowe chemioterapii naliczono w każdym cyklu proporcjonalnie do odsetka kohorty pozostającej na leczeniu.

4.10.4 Koszty administracji leczenia

W analizie uwzględniono dwa odrębne sposoby rozliczenia wizyt związanych z administracją leczenia, w zależności od charakteru podania leku (doustnie lub dożylnie).

Dla inhibitorów kinazy ALK (alektynib, certynib, lorlatynib), które dostępne są w formie tabletek bądź kapsułek, założono, że raz na cykl terapii (30 dni dla certynibu i lorlatynibu, 28 dni dla alektynibu) rozliczana będzie wizyta, w ramach której pacjentowi zostanie wydany lek na następny okres. Wizyta ta będzie rozliczona jako świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” za **108,16 zł** (DGL 100/2019).

W przypadku leków podawanych drogą dożylną przy każdorazowym podaniu leku (co 21 dni) naliczono koszt podania, oszacowany jako średnia ważona dwóch świadczeń opieki zdrowotnej: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie **389,92 zł** (DGL 024/2020) oraz „Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” o wycenie **167,11 zł** (DGL 024/2020). Wagi dla obu składowych zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Alecensa®, w której analitycy Agencji na podstawie niepublikowanych danych NFZ ustalili, że 65% administracji leków stosowanych w chemioterapii rozliczanych jest w trybie ambulatoryjnym, zaś 35% w trybie szpitalnym (AWA Alecensa 2018). Po zważeniu jednostkowy koszt administracji leków dożylnych oszacowano na **245,09 zł**. Biorąc pod uwagę, że cykl leczenia dla wszystkich chemioterapii stosowa-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

nych dożylnie uwzględnionych w analizie wynosi 21 dni, po przeskalowaniu na cykl modelu koszt administracji wynosi **350,13 zł/30 dni**.

Koszty administracji w przeliczeniu na cykl przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Koszty administracji leczenie w przeliczeniu na cykl modelu.

Sposób podania	Świadczenie	Koszt jednostkowy	Koszt na cykl (30 dni)
Doustnie	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	108,16 zł (Alektynib: 115,89 zł)
Dożylnie	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 zł (waga: 0,35)	350,13 zł
	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	167,11 zł (waga 0,65)	

4.10.5 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

W modelu wydzielono dwa rodzaje kosztów diagnostyki, w zależności od rodzaju przyjmowanego przez pacjenta leczenia.

Dla lorlatynibu, ze względu na planowaną refundację w ramach programu lekowego, założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w rocznym ryczałcie diagnostycznym. Dla programu B.6, w ramach którego dostępny byłby lorlatynib ryczałt ten wynosi **3 927,00 zł** (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, *DGL 100/2019*). Obecnie w ramach tego programu dostępne są oba inhibitory kinazy ALK będące komparatorami dla lorlatynibu i również w ich przypadkach całość kosztów diagnostyki i monitorowania zawarto w tym świadczeniu.

Dla chemioterapii koszty diagnostyki oraz monitorowania rozliczane są w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o koszcie **270,40 zł** (*DGL 024/2020*). Przyjęto, że podczas leczenia chemioterapią (także w okresie po progresji choroby) koszty tego świadczenia będą w modelu naliczane z miesięczną częstotliwością.

Koszty diagnostyki oraz monitorowania w przeliczeniu na 30-dniowy cykl modelu przedstawione są w kolejnej tabeli.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 31. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.

Stan modelu	Założenie	Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt w przeliczeniu na cykl modelu
PFS – leczenie lorlatynibem, alektynibem bądź cerytynibem	Diagnostyka w ramach programu lekowego	3 927,00 zł	322,55 zł
PFS – leczenie chemioterapią	Comiesięczna ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	266,51 zł
Po progresji choroby	Comiesięczna ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	266,51 zł

4.10.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Oceny kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych dokonano w większości na podstawie oszacowań i założeń poczynionych we wcześniejszych analizach dotyczących leków onkologicznych składanych do AOTMiT, w szczególności na analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania octanu abirateronu (produkt leczniczy Zytiga) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (*AE Zytiga 2018*) oraz analizie ekonomicznej dotyczące stosowania sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar) w raku wątrobokomórkowego (*AE Nexavar 2019*). Dwa zdarzenia specyficzne dla terapii lorlatynibem nie pojawiły się we wspomnianej analizie, były to hipercholesterolemia oraz hipertrójglicydemia. Koszty tych dwóch zdarzeń oszacowano opierając się na założeniach modelu globalnego, uznając, że są one spójne z praktyką kliniczną w warunkach Polskich.

Poniższa tabela przedstawia szczegóły oszacowania kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia uwzględnionych w analizie.

Tabela 32. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Kategoria	Świadczenie/lek	Koszt jednostkowy	Założenie	Zużycie zasobów (w jednostkach)	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt całkowity leczenia zdarzenia
Artralgia (za AE Zytiga 2018)						
Wizyta lekarska	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	34,00 zł	1 wizyta na określenie dalszego postępowania.	1	80%	102,38 zł
Leki przeciwbólowe	Tramadol	0,01 zł/mg	Dawka 75 mg podawana 4 razy dziennie przez okres 7 dni.	2 100 mg	80%	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Kategoria	Świadczenie/lek	Koszt jednostkowy	Założenie	Zużycie zasobów (w jednostkach)	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt całkowity leczenia zdarzenia
	Oksykodon	0,07 zł/mg	Dawka 40 mg podawana 2 razy dziennie przez okres 14 dni.	1 120 mg	80%	
Astenia (za AE Zytiga 2018)						
Wizyta lekarska	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	34,00 zł	1 wizyta na określenie dalszego postępowania.	1	50%	17,00 zł
Ból pleców						
[REDAKTOWANE]						
Obniżone łaknienie (za AE Zytiga 2018)						
Wizyta lekarska	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	34,00 zł	1 wizyta na określenie dalszego postępowania.	1	50%	17,00 zł
Duszności (za AE Zytiga 2018)						
Wizyta lekarska	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	34,00 zł	1 wizyta na określenie dalszego postępowania.	1	50%	17,00 zł
Hipercholesterolemia (założenia modelu globalnego)						
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Hypertrójglicydemia (założenia modelu globalnego)						
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Nudności						
[REDAKTOWANE]						

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Kategoria	Świadczenie/lek	Koszt jednostkowy	Założenie	Zużycie zasobów (w jednostkach)	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt całkowity leczenia zdarzenia
Neutropenia (za AE Zytiga 2018)						
Wizyta lekarska	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	33,00 zł	Wizyta na określenie dalszego postępowania oraz wizyta kończąca leczenie.	2	50%	
Hospitalizacja ¹⁾	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni”	5 043,10 zł	Jedna hospitalizacja związana. Koszt hospitalizacji wyznaczono wając średnie wartości hospitalizacji z trzech grup JGP, za wagi przyjmując ilość hospitalizacji rozlicznych w ramach danej grupy:	1	5%	384,50 zł
	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia”	1 595,41 zł	<ul style="list-style-type: none"> • 12 885 dla grupy S05, • 23 357 dla grupy S06, • 17 176 dla grupy S07. 			
	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni”	562,29 zł				
Lek przeciwneutropeniczny	Filgrastim	0,11 zł/mcg	Dawka 5mcg/kg masy ciała podawana raz dziennie przez 14 dni.	4 639 mcg	50%	
Zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej						
Anemia						
Założenie własne: jak koszty leczenia neutropenii						
Zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej						
Zwiększenia poziomu fosfatazy alkalicznej						
Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi						
Biegunka (za AE Nexavar 2019)						
Koszty świadczeń zdrowotnych oraz leków przedstawione szczegółowo w AE Nexavar 2019						654,62 zł

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Kategoria	Świadczenie/lek	Koszt jednostkowy	Założenie	Zużycie zasobów (w jednostkach)	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt całkowity leczenia zdarzenia
Zmęczenie (za AE Nexavar 2019)						
	Koszty świadczeń zdrowotnych oraz leków przedstawione szczegółowo w AE Nexavar 2019					329,44 zł
Zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy						
	Założenie własne: wyniki badań laboratoryjnych będą konsultowane z lekarzem u połowy pacjentów					17,00 zł
Hyperglykemia						
	[REDAKTOWANE]					[REDAKTOWANE]
Zwiększenie poziomu lipazy						
	[REDAKTOWANE]					[REDAKTOWANE]
Zapalenie płuc (założenia własne)						
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	139,92 zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wymioty						
	[REDAKTOWANE]					[REDAKTOWANE]
Obniżenie wagi						
	[REDAKTOWANE]					[REDAKTOWANE]

¹⁾ Wyznaczając koszt hospitalizacji posłużono się danymi ze *statystyki.nfz.gov.pl* za 2018 rok.

²⁾ Ilość wykorzystanych leków wyznaczono w oparciu o średnią długość leczenia lorlatynibem na podstawie przyjętej krzywej ToT.

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstotliwości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 4.8.4 (str. 47) wyznaczono następujące koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramionach modelu.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 33. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
Lorlatynib	████████
Alektynib	██████████
Cerytynib	████████
Chemioterapia	████████

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

4.10.7 Koszty związane z kolejną linią leczenia

W analizie uwzględniono również koszty kolejnej linii leczenia, następującej po progresji podczas terapii zarówno inhibitorami kinazy ALK, jak i chemioterapią, schematem cisplatyna + pemetreksed.

██
 ██
 ██
 ██

Wybór kolejnej linii leczenia ograniczony był jedynie do różnych schematów chemioterapii (brak refundowanego leczenia celowanego, które można by zastosować w kolejnej linii po lorlatynibie), jako reprezentatywny schemat przyjęto monoterapię docetakselem, ██

██
 ██
 ██
 ██
 ██

Tabela 34. Podsumowanie oszacowania kosztów kolejnej linii leczenia.

	Wartość	Źródło
Dawka na podanie	████████	████████████████████
Ilość podań (cykli)	███	████████████████████
Cena za miligram substancji	0,7935 zł	DGL 01/07/2020
Koszt na podanie (cykl)	████████	████████████████████
Koszt całkowity	████████	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

4.10.8 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla abirateronu, *AE Zytiga 2018*. W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej, część będzie przyjmować leczenie paliatywne (cyklofosfamid), a część będzie leczona jedynie objawowo – uwzględniono ceny preparatów przeciwbólowych i bisfosfonianów. Założono, że opieka końca życia trwać będzie przez 3 miesiące poprzedzające zgon pacjenta.

Łączny koszt opieki końca życia w analizie *AE Zytiga 2018* oszacowano na **10 423,26 zł**. Koszt ten naliczono w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

5 Walidacja modelu

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.4 (str. 85).

5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania lorlatynibu we wskazaniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (Rozdział 3, str. 20). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 9, str. 111).

5.3 Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących rozważanej interwencji (lorlatynib), dlatego porównania wyników modelu dokonano z badaniem klinicznym *NCT01970865* (mediany OS, PFS) oraz badaniem obserwacyjnym dla cerytynibu w II oraz kolejnych liniach leczenia (publikacja *Dalal 2018*).

Mediany czasu przeżycia

Wyznaczone w badaniu *NCT01970865* mediany czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia bez progresji (PFS) oraz czasu trwania leczenia (ToT) zestawiono z medianami obliczonymi w modelu ekonomicznym na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji krzywych Kaplana-Meiera metodą dopasowania krzywych parametrycznych.

Tabela 35. Porównanie wyników modelu z wynikami badania klinicznego.

Punkt końcowy	Badanie kliniczne <i>NCT01970865</i> ¹⁾	Model ekonomiczny
Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS)	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS)	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana czasu trwania leczenia (ToT)	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]. Czas trwania leczenia w modelu został ograniczony czasem przeżycia bez progresji, co jest związane z faktem, że progresja choroby stanowi jedno z kryteriów wyłączenia z programu lekowego (Załącznik 11.2, str. 116). [REDACTED]

Czas trwania leczenia lorlatynibem

Ze względu na rozbieżność z badaniem *NCT01970865* w kwestii czasu trwania leczenia, wykonano dodatkową walidację tej wielkości z odnalezionym w ramach przeglądu literatury badaniem obserwacyjnym *Dalal 2018*. Badanie to dotyczyło retrospektywnego opisanie zużytych zasobów podczas terapii certynibem w drugiej lub kolejnej linii leczenia w warunkach amerykańskiego systemu ochrony zdrowia. Do badania włączono rekordy 164 pacjentów odnalezionych w dwóch bazach danych z okresu 2006-2015.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie dotyczące czasu leczenia certynibem w badaniu *Dalal 2018* oraz wynikającego z przeprowadzonego modelowania.

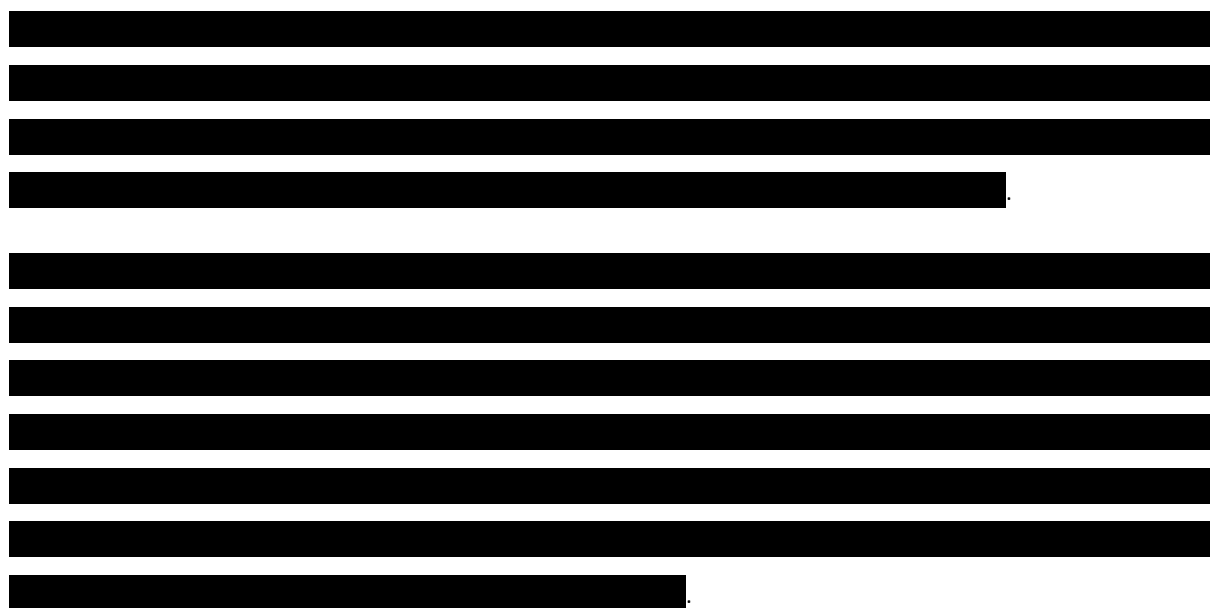
Tabela 36. Porównanie czasów leczenia certynibem oraz lorlatynibem.

Punkt końcowy	Certynib (<i>Dalal 2018</i>)	Lorlatynib (model ekonomiczny)
Mediana czasu ToT	około 8,66 miesięcy ¹⁾	[REDACTED]
Wartość krzywej ToT w 3 miesiącu	78,9%	[REDACTED]
Wartość krzywej ToT w 6 miesiącu	62,5%	[REDACTED]
Wartość krzywej ToT w 12 miesiącu	46,0%	[REDACTED]

¹⁾ Wartość odczytana z wykresu.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (20 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	30 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	██████	████████████████████
Odsetek mężczyzn	████	████████████████████
Średnia waga	██████	████████████████████
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	████████████████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla lorlatynibu	Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania	<i>NCT01970865</i>
Krzywa PFS dla lorlatynibu	Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania	<i>NCT01970865</i>
Krzywa ToT dla lorlatynibu	Krzywa parametryczna uogólniona gamma dopasowana do danych z badania	<i>NCT01970865</i>
Przeżycie bez progresji: HR dla chemioterapii (vs. lorlatynib)	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC (Rozdział 4.8.2, str. 33)
Przeżycie bez progresji: HR dla alektynibu (vs. lorlatynib)	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC (Rozdział 4.8.2, str. 33)
Przeżycie bez progresji: HR dla cerytynibu (vs. lorlatynib)	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC (Rozdział 4.8.2, str. 33)
Przeżycie całkowite: HR dla chemioterapii (vs. lorlatynib)	■	Równy HR dla PFS (założenie własne)
Przeżycie całkowite: HR dla alektynibu (vs. lorlatynib)	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC (Rozdział 4.8.2, str. 33)
Przeżycie całkowite: HR dla cerytynibu (vs. lorlatynib)	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC (Rozdział 4.8.2, str. 33)
HR dla skojarzonej chemioterapii pemetreksed + cisplatyna względem monoterapii	0,80	NICE 2020
Krzywe ToT dla komparatorów	Krzywa parametryczna wykładnicza dopasowana do mediany czasu leczenia, ograniczona do maksymalnie 6 cykli chemioterapii	<i>Shaw 2017, Ou 2016</i>
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 14, str. 48)	<i>NCT01970865, Shaw 2017, Novello 2018, Crino 2016, Kim 2016, Ou 2016, Metro 2017, Horinouchi 2017</i>
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby”	■	Badanie kliniczne dla lorlatynibu (dane poufne od wnioskodawcy)
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”	0,702	<i>Mok 2016</i>
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Lorviqua 30 tab a 100 mg	■	Dane od wnioskodawcy
Cena zbytu netto opakowania Lorviqua 90 tab. a 25 mg	■	Dane od wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS Lorviqua 30 tab. a 100 mg	■	Dane od wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS Lorviqua 90 tab. a 25 mg	■	Dane od wnioskodawcy

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS Alecensa 224 kaps. a 150 mg	██████████	Dane przetargowe (Tabela 26, str. 59)
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS Zykadia 150 kaps. a 150 mg	██████████	Dane przetargowe (Tabela 26, str. 59)
Intensywność dawkowania dla lorlatynibu	██████████	NCT01970865
Intensywność dawkowania dla alektynibu	97,0%	Ou 2016
Intensywność dawkowania dla cerytynibu	100,00%	Założenie własne
Intensywność dawkowania dla pemetreksedu	98,10%	Shaw 2017
Intensywność dawkowania dla cisplatyny	100,00%	Założenie własne
Koszty pemetreksedu na cykl modelu	██████████	Obliczenia własne na podstawie DGL 01/07/2020
Koszty cisplatyny na cykl modelu	██████████	Obliczenia własne na podstawie DGL 01/07/2020
Koszt wizyty związanej z administracją leków podawanych doustnie	108,16 zł	DGL 100/2019
Koszt administracją leków podawanych dożylnie	245,09 zł	Obliczenia własne na podstawie DGL 024/2020 i AWA Alecensa 2018
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowy raka płuca	3 927,00 zł	DGL 100/2020
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	DGL 024/2020
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 32, str. 63)	Oszacowanie własne na podstawie założeń przedstawionych w AE Zytiga 2018
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepo- żądanych (ramię lorlatynibu)	██████████	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepo- żądanych (ramię alektynibu)	██████████	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepo- żądanych (ramię cerytynibu)	██████████	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepo- żądanych (ramię chemioterapii)	██████████	Obliczenia własne
Koszt lekowy kolejnej linii leczenia	██████████	Obliczenia własne na podstawie DGL 01/06/2020
Koszt administracji kolejnej linii leczenia	██████████	Obliczenia własne na podstawie DGL 024/2020 i AWA Alecensa 2018

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy jednokierunkowej (OWSA, z ang. *One-Way Sensitivity Analysis*) wybrano dziesięć parametrów, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy dyskonta) lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki modelu (np. względna intensywność dawkowania lorlatynibu).

Tabela 38. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA).

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Stopa dyskontowania (koszty)	5,0%	0,0%	-	Założenie własne
2	Stopa dyskontowania (QALY)	3,5%	0,0%	5,0%	Założenie własne
3a	Hazard względny OS (Lorlatynib vs. chemioterapia)	■	■	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC
3b	Hazard względny OS (Lorlatynib vs. alektynib)	■	■	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC
3c	Hazard względny OS (Lorlatynib vs. cerytynib)	■	■	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC
4a	Hazard względny PFS (Lorlatynib vs. chemioterapia)	■	■	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC
4b	Hazard względny PFS (Lorlatynib vs. alektynib)	■	■	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC
4c	Hazard względny PFS (Lorlatynib vs. cerytynib)	■	■	■	Porównanie pośrednie metodą MAIC
5	RDI - Lorlatynib	■	■	■	Przedział ufności na podstawie SE równego 10% przyjętej wartości
6a	RDI - Pemetreksed	98,10%	78,87%	100,00%	Przedział ufności na podstawie SE równego 10% przyjętej wartości
6b	RDI - Alektynib	97,00%	78,00%	100,00%	Przedział ufności na podstawie SE równego 10% przyjętej wartości

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
7b	Mediana czasu leczenia alektynibem	190,35 miesięcy	171,32 miesięcy	209,39 miesięcy	Przedział ufności na podstawie SE równego 10% przyjętej wartości
7c	Mediana czasu leczenia cerytynibem	212,10 miesięcy	190,89 miesięcy	233,31 miesięcy	Przedział ufności na podstawie SE równego 10% przyjętej wartości
8	Użyteczność w stanie przed progresją	████████	████████	████████	Przedział ufności na podstawie SE równego 10% przyjętej wartości
9	Użyteczność w stanie po progresji	0,70	0,56	0,83	Przedział ufności na podstawie SE równego 10% przyjętej wartości
10	Hazard względny (Skojarzona CTH vs. monoterapia)	0,80	0,60	1,00	Zakres zmienności przedstawiony w NICE 2020

Oprócz analizy jednokierunkowej przeprowadzono także analizę wielokierunkową (scenariuszową), w której przyjęto alternatywne założenia, bądź manipulowano wartościami kilku parametrów. Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania.

Tabela 39. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMI 2016
S.2	Log-normalne krzywe przeżycia	<u>Krzywe przeżycia</u> OS: Uogól. Gamma PFS: Uogól. Gamma	<u>Krzywe przeżycia</u> OS: Log-normalna PFS: Log-normalna	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.3	Wykładnicze krzywe przeżycia	<u>Krzywe przeżycia</u> OS: Uogól. Gamma PFS: Uogól. Gamma	<u>Krzywe przeżycia</u> OS: Wykładnicza PFS: Wykładnicza	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.4	Użyteczności stanów zdrowia z badania <i>Blackhall 2014</i>	<u>Użyteczności</u> PFS LOR: ██████ PFS CHEM: ██████ PPS: 0,702	<u>Użyteczności</u> PFS LOR: 0,82 PFS CHEM: 0,73 PPS: 0,66	<i>Blackhall 2014</i>
S.5	Ceny jednostkowe komparatorów na podstawie Obwieszczenia	<u>Cena jednostkowe</u> Alektynib: ██████ Cerytynib: ██████	<u>Cena jednostkowe</u> Alektynib: 23 967,95 zł Cerytynib: 22 144,04 zł	<i>MZ 18/02/2020</i>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
MZ				
S.6	Nieuwzględnienie kosztów cisplatyny w ramieniu CTH	Cisplatyna, cena za miligram: 0,5297 zł	Cisplatyna, cena za miligram: 0,0000 zł	Założenie własne
S.7	Docetaksel jako reprezentatywny schemat CTH	W ramieniu CTH naliczono koszty terapii pemetreksedem i cisplatiną	W ramieniu CTH naliczono koszty docetakselem	Założenie własne

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości. Dla parametrów, dla których nieznane było SE, przyjęto, że będzie ono wynosić 10% wartości oczekiwanej.

Tabela 40. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
OS HR dla chemioterapii	Log-Normalny	████████	████████
OS HR dla alektynibu	Log-Normalny	████████	████████
OS HR dla cerytynibu	Log-Normalny	████████	████████
PFS HR dla chemioterapii	Log-Normalny	████████	████████
PFS HR dla alektynibu	Log-Normalny	████████	████████
PFS HR dla cerytynibu	Log-Normalny	████████	████████
HR dla skojarzonej CTH względem monoterapii	Beta	Alpha = 11,49	Beta = 2,87
Parametry krzywej parametrycznej (OS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywej parametrycznej (PFS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywej parametrycznej (ToT)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Średnia powierzchnia ciała	Normalny	████████	████████
RDI dla lorlatynibu	Normalny	████████	████████
RDI dla alektynibu	Normalny	E = 0,9700	SE = 0,0970
RDI dla cerytynibu	Normalny	E = 1,0000	SE = 0,1000
RDI dla pemetreksedu	Normalny	E = 0,9810	SE = 0,0981

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	I parametr rozkładu	II parametr rozkładu
Średnia ilości cykli chemioterapii docetakselem (kolejna linia leczenia)	Normalny (zaokrąglony do liczb naturalnych)	E = 4,0	SE = 0,4
Koszty monitorowania w stanie PFS dla inhibitorów kinazy ALK	Normalny	E = 322,55	SE = 32,25
Koszty monitorowania w stanie PFS dla chemioterapii	Normalny	E = 266,51	SE = 26,65
Koszty monitorowania w stanie po progresji	Normalny	E = 266,51	SE = 26,65
Mediana czasu leczenia pemetrekselem	Jednostajny	Min = 35,46	Max = 52,74
Mediana czasu leczenia alektynibem	Jednostajny	Min = 171,32	Max = 209,39
Mediana czasu leczenia cerytynibem	Jednostajny	Min = 190,89	Max = 233,31
Koszty opieki terminalnej	Normalny	E = 10 506,65	SE = 1 050,66
Użyteczność w stanie zdrowia „Przed progresją”	Beta	██████████	██████████
Użyteczność w stanie zdrowia „Po progresji”	Beta	Alpha = 29,11	Beta = 12,36

7 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, wynikające jedynie z dopłat ryczałtowych za leki stosowane w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy łączonej płatnika oraz pacjentów.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie zaawansowanego raka płuca, w podziale na główne kategorie.

Tabela 41. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria kosztów	Lorlatynib	Chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed)	Inkrementalne koszty	Cerytynib	Inkrementalne koszty	Alektynib	Inkrementalne koszty
Koszty lekowe (z uwzg. RSS)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty lekowe (bez uwzg. RSS)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty administracji	1 846 zł	876 zł	970 zł	687 zł	1 159 zł	923 zł	924 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	9 062 zł	2 299 zł	6 763 zł	3 517 zł	5 545 zł	5 632 zł	3 431 z;
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty kolejnej linii le- czenia	1 325 zł	1 394 zł	-69 zł	1 383 zł	-58 zł	1 369 zł	-45 zł
Koszty opieki końca życia	9 415 zł	10 336 zł	-921 zł	10 207 zł	-792 zł	9 904 zł	-489 zł
Łączne koszty (z uwzg. RSS)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty (bez uwzg. RSS)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Łączne koszty leczenia z wykorzystaniem lorlatynibu oszacowano na [REDACTED]. Koszty pojedynczej pacjentoterapii alektynibem oszacowano na [REDACTED], cerytynibem na [REDACTED], zaś standardową chemioterapią na [REDACTED]. Większość kosztów w przypadku wszystkich trzech ocenianych inhibitorów kinazy ALK stanowią koszty lekowe. W przypadku chemioterapii główną składową kosztów stanowią koszty opieki końca życia.

Kolejna Tabela 42 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 42. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria efektów	Lorlatynib	Chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed)	Inkrementalny efekt	Cerytynib	Inkrementalny efekt	Alektynib	Inkrementalny efekt
Średni czas przeżycia bez progresji	18,7 miesięcy	3,0 miesięcy	15,7 miesięcy	6,0 miesięcy	12,7 miesięcy	9,0 miesięcy	9,7 miesięcy
Średni czas przeżycia całkowitego	34,1 miesięcy	8,6 miesięcy	25,5 miesięcy	12,1 miesięcy	22,0 miesięcy	20,4 miesięcy	13,7 miesięcy
Uzyskany efekt w postaci lat życia (niedyskontowany)	2,85 LYG	0,72 LYG	2,13 LYG	1,01 LYG	1,83 LYG	1,70 LYG	1,15 LYG
Uzyskany efekt w postaci QALY	1,90 QALY	0,52 QALY	1,38 QALY	0,73 QALY	1,17 QALY	1,18 QALY	0,72 QALY

Leczenie lorlatynibem prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci zarówno przedłużenia średniego czasu PFS o od 9,7 miesięcy względem alektynibu do 15,7 miesięcy względem chemioterapii, jak i średniego czasu OS o od 13,7 miesięcy względem alektynibu do 25,5 miesięcy względem chemioterapii. Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie lorlatynibu zamiast chemioterapii prowadzi do uzyskania dodatkowych

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

1,38 QALY. Również względem inhibitorów kinazy ALK drugiej generacji, lorlatynib cechuje się dodatkowymi efektami: jego zastosowanie w miejsce alektynibu prowadzi do uzyskania dodatkowych 0,72 QALY, zaś w miejsce cerytynibu do dodatkowych 1,17 QALY.

7.2 Wyniki analizy podstawowej

7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 43 przedstawia wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Lorlatynib	Chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed)	Inkrementalne	Cerytynib	Inkrementalne	Alektynib	Inkrementalne
Koszty lekowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty bezpo- średnie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Całkowite koszty	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik w postaci QALY	1,899 QALY	0,520 QALY	1,380 QALY	0,732 QALY	1,167 QALY	1,181 QALY	0,718 QALY
ICUR	-	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Jednocześnie lorlatynib jest interwencją o najwyższej skuteczności. Wyniki w postaci lat życia skorygowanych o jakość wyniosły 1,90 QALY, co jest wartością zdecydowanie wyższą od chemioterapii (0,52 QALY), a nawet pozostałych inhibitorów kinazy ALK, dla których wyniosły one odpowiednio 1,18 QALY dla alektynibu i 0,73 QALY dla cerytynibu.

7.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Lorlatynib	Chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed)	Inkrementalne	Cerytynib	Inkrementalne	Alektynib	Inkrementalne
Koszty lekowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty bezpo- średnie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Całkowite koszty	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik w postaci QALY	1,899 QALY	0,520 QALY	1,380 QALY	0,732 QALY	1,167 QALY	1,181 QALY	0,718 QALY
ICUR	-	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

7.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Lorviqua, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (147 024 zł/QALY).

Do obliczeń przyjęto, że ■■■ zużycia będzie pokrywane przez opakowania Lorviqua 30 tab. a 100 mg, zaś ■■■% przez opakowania Lorviqua 90 tab. a 25 mg, co jest zgodne z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej (Rozdział 4.10.1, str. 56).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Wyniki analizy progowej.

Opakowanie	Porównanie z chemioterapią		Porównanie z cerytynibem		Porównanie z alektynibem	
	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
Lorviqua 30 tab. a 100 mg						
Lorviqua 90 tab. a 25 mg						
Lorviqua 30 tab. a 100 mg						
Lorviqua 90 tab. a 25 mg						

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

7.4 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA),
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

7.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, a także scenariusze analizy wielokierunkowej przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 74). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej.

Wyniki całkowite, a także wyniki analizy progowej przedstawiono odrębnie w Załączniku 11.6 (str. 126).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

7.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 46. Wyniki inkrementalne OWSA z uwzględnieniem RSS – warianty minimalne.

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
1	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█
2	█	1,55	█	█	1,33	█	█	0,84	█
3	█	1,56	█	█	1,58	█	█	1,51	█
4	█	1,39	█	█	1,17	█	█	0,74	█
5	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█
6	█	1,38	█	█	-	█	█	0,72	█
7	█	-	█	█	1,17	█	█	0,72	█
8	█	1,18	█	█	1,01	█	█	0,60	█
9	█	1,28	█	█	1,07	█	█	0,68	█
10	█	1,21	█	█	-	█	█	-	█

Lorviqua® (lorlatynib)

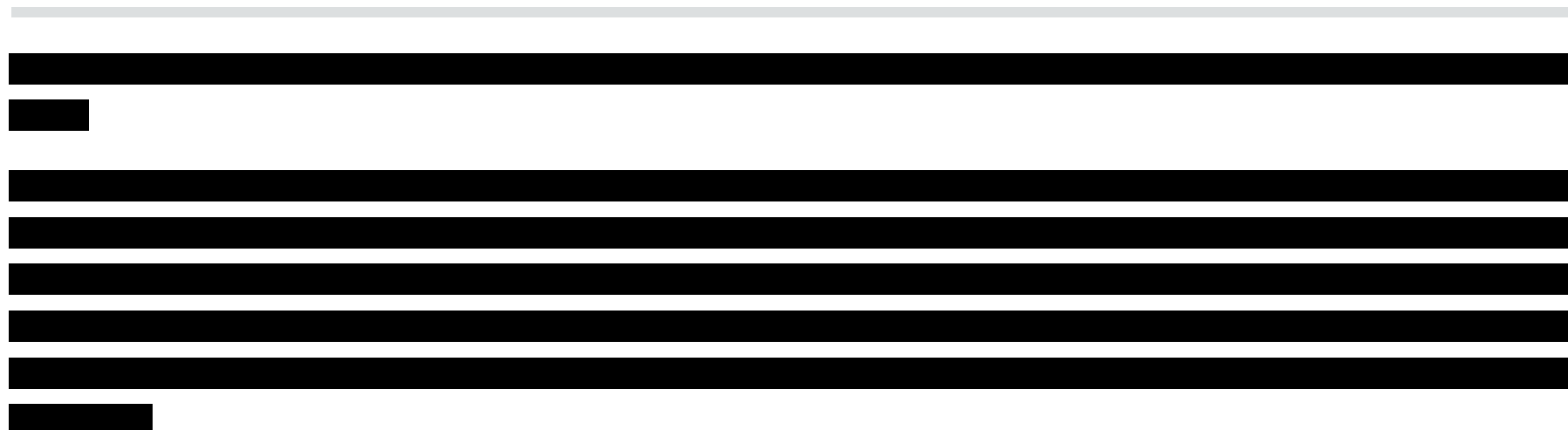
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 47. Wyniki inkrementalne OWSA z uwzględnieniem RSS – warianty maksymalne.

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
1	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█
2	█	1,32	█	█	1,11	█	█	0,68	█
3	█	1,24	█	█	0,68	█	█	-0,35	█
4	█	1,37	█	█	1,17	█	█	0,68	█
5	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█
6	█	1,38	█		-		█	0,72	█
7		-		█	1,17	█	█	0,72	█
8	█	1,53	█	█	1,28	█	█	0,81	█
9	█	1,47	█	█	1,25	█	█	0,75	█
10	█	1,48	█		-			-	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano cztery alternatywne założenia (szczegóły w 6.2, str. 74) dotyczących głównych parametrów modelu: dyskontowania, przyjętych modeli parametrycznych ekstrapolacji krzywych przeżycia oraz wartości użyteczności stanów zdrowia.

Poniższa tabela przedstawia wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 48. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
S.1	██████	1,55	██████	██████	1,33	██████	██████	0,84	██████
S.2	██████	1,84	██████	██████	1,59	██████	██████	0,98	██████

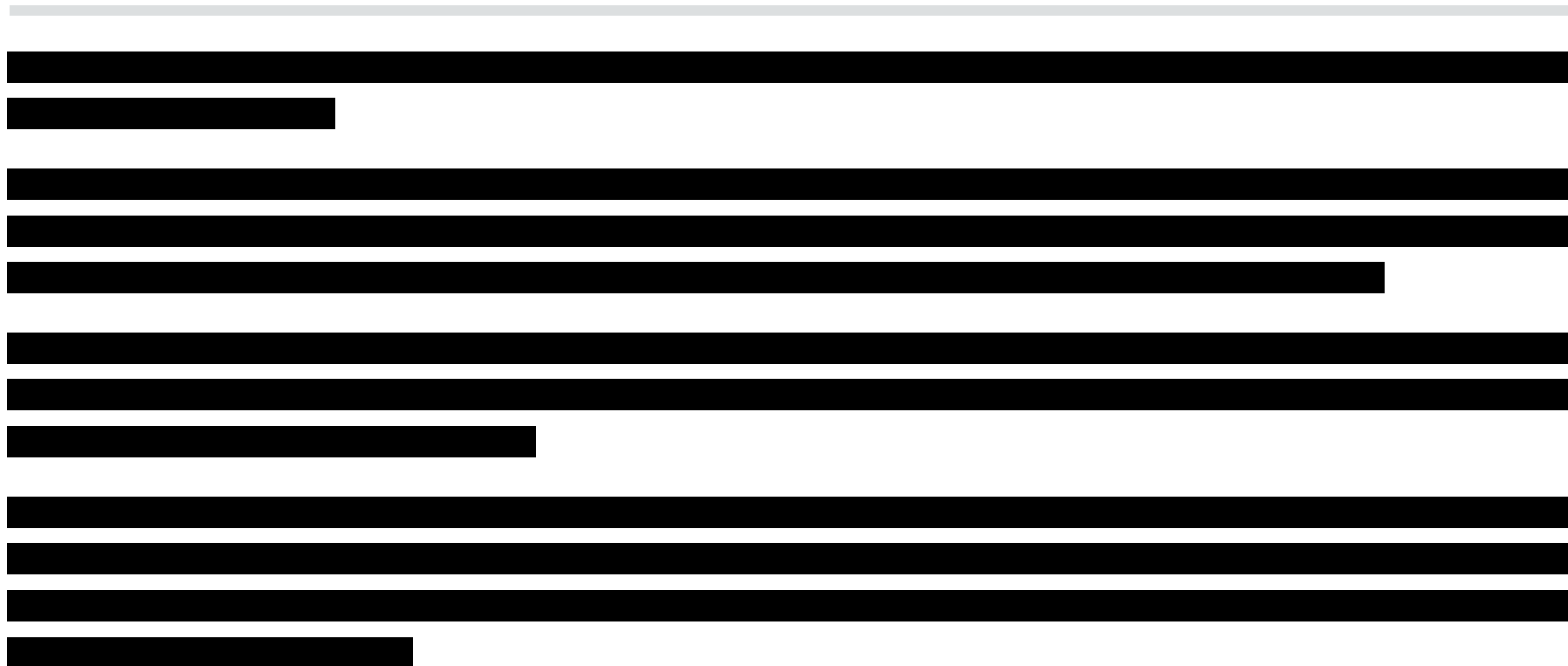
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
S.3	█	1,18	█	█	0,98	█	█	0,58	█
S.4	█	1,39	█	█	1,17	█	█	0,73	█
S.5	█	-	█	█	1,17	█	█	0,72	█
S.6	█	1,38	█	█	-	█	█	-	█
S.7	█	1,38	█	█	-	█	█	-	█

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



7.4.1.1 Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka kierunek zmian wyników modelu, a także jego uzasadnienie jest analogiczne do przedstawionego dla sytuacji z uwzględnieniem RSS. Z tego powodu w poniższym rozdziale odniesiono się jedynie do ogólnych wartości wyznaczonych w analizie wrażliwości.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Podobnie jak w wariancie z RSS, wyniki analizy wrażliwości rozbito na dwie kolejne tabele.

Tabela 49. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – warianty minimalne.

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
1	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█
2	█	1,55	█	█	1,33	█	█	0,84	█
3	█	1,56	█	█	1,58	█	█	1,51	█
4	█	1,39	█	█	1,17	█	█	0,74	█
5	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█
6	█	1,38	█	█	-	█	█	0,72	█
7	█	-	█	█	1,17	█	█	0,72	█
8	█	1,18	█	█	1,01	█	█	0,60	█
9	█	1,28	█	█	1,07	█	█	0,68	█
10	█	1,21	█	█	-	█	█	-	█

Tabela 50. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – warianty maksymalne.

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
1	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
2	█	1,32	█	█	1,11	█	█	0,68	█
3	█	1,24	█	█	0,68	█	█	-0,35	█
4	█	1,37	█	█	1,17	█	█	0,68	█
5	█	1,38	█	█	1,17	█	█	0,72	█
6	█	1,38	█	█	-	█	█	0,72	█
7	█	-	█	█	1,17	█	█	0,72	█
8	█	1,53	█	█	1,28	█	█	0,81	█
9	█	1,47	█	█	1,25	█	█	0,75	█
10	█	1,48	█	█	-	█	█	-	█

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Scenariuszowa analiza wrażliwości

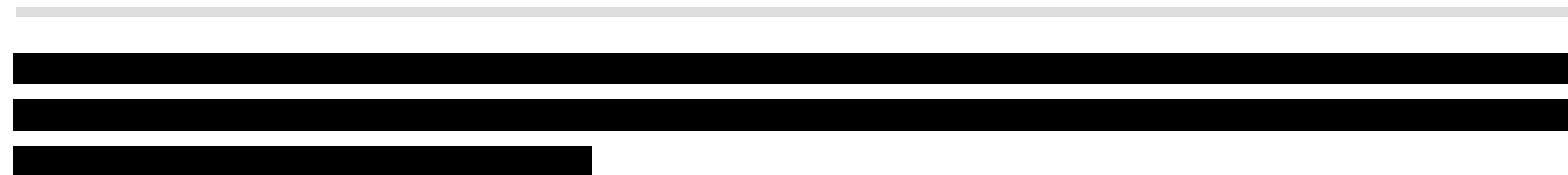
Wyniki analizy wielokierunkowej (scenariuszowej) w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższa tabela.

Tabela 51. Wyniki analizy scenariuszowej bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Lorlatynib vs. Chemioterapia			Lorlatynib vs. Cerytynib			Lorlatynib vs. Alektynib		
	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR	Inkrementalne koszty	Inkrementalne efekty	ICUR
S.1	█	1,55	█	█	1,33	█	█	0,84	█
S.2	█	1,84	█	█	1,59	█	█	0,98	█
S.3	█	1,18	█	█	0,98	█	█	0,58	█
S.4	█	1,39	█	█	1,17	█	█	0,73	█
S.5		-		█	1,17	█	█	0,72	█
S.6	█	1,38	█		-			-	
S.7	█	1,38	█		-			-	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

7.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 76). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 5 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

7.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

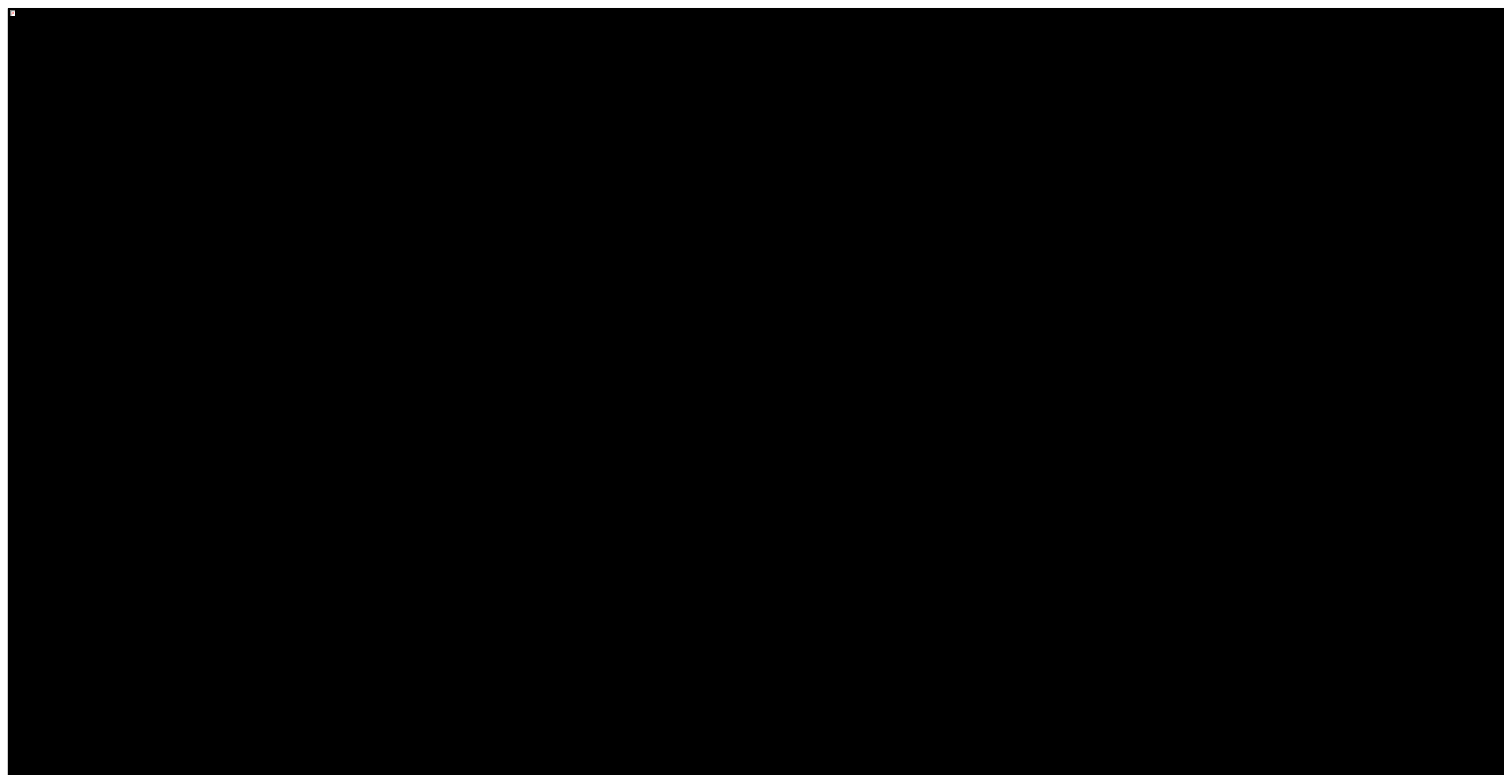
Kategoria	Lorlatynib	Chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed)	Inkrementalne	Cerytynib	Inkrementalne	Alektynib	Inkrementalne
Koszty lekowe	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Pozostałe koszty bezpo- średnie	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Całkowite koszty	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wynik w postaci QALY	1,90 QALY	0,53 QALY	1,37 QALY	0,74 QALY	1,16 QALY	1,22 QALY	0,68 QALY
ICUR	-	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

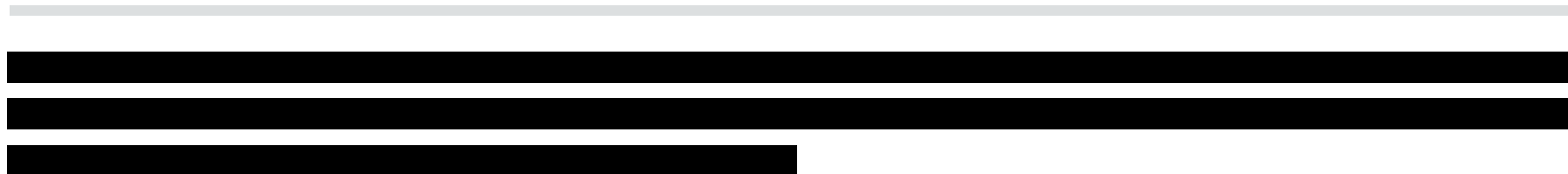


Wykres 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS) – porównanie z alektynibem.

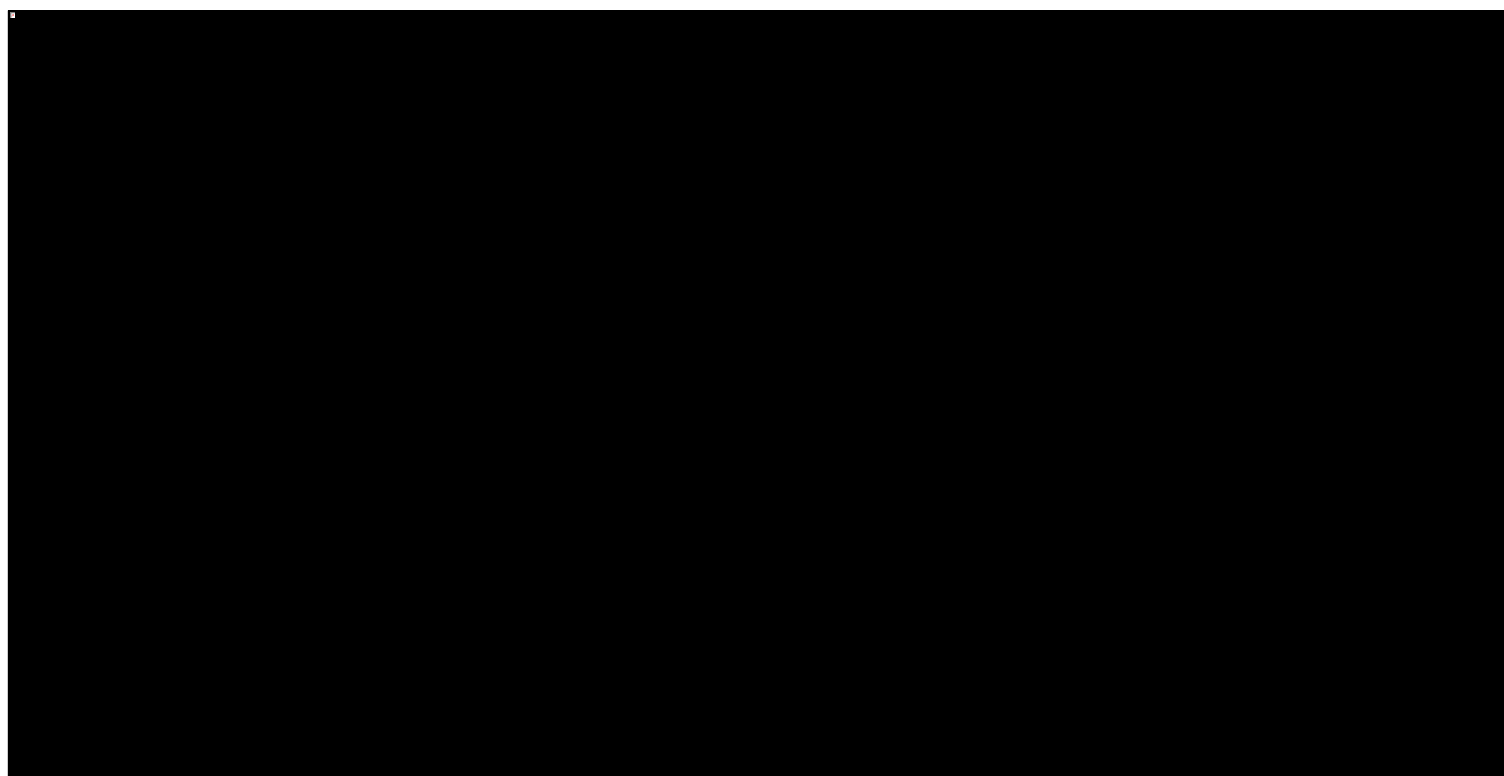


Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

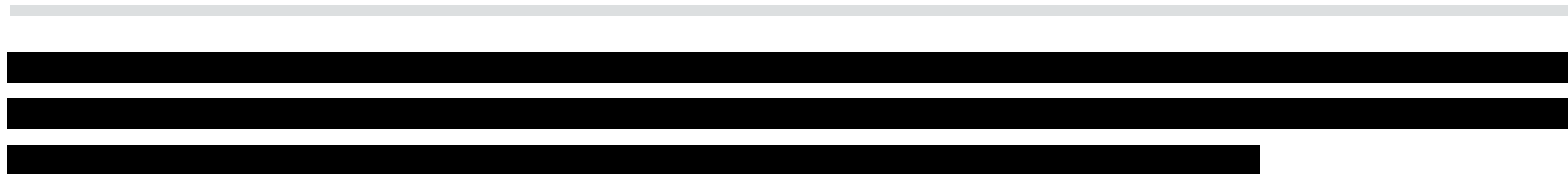


Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS) – porównanie z cerytynibem.

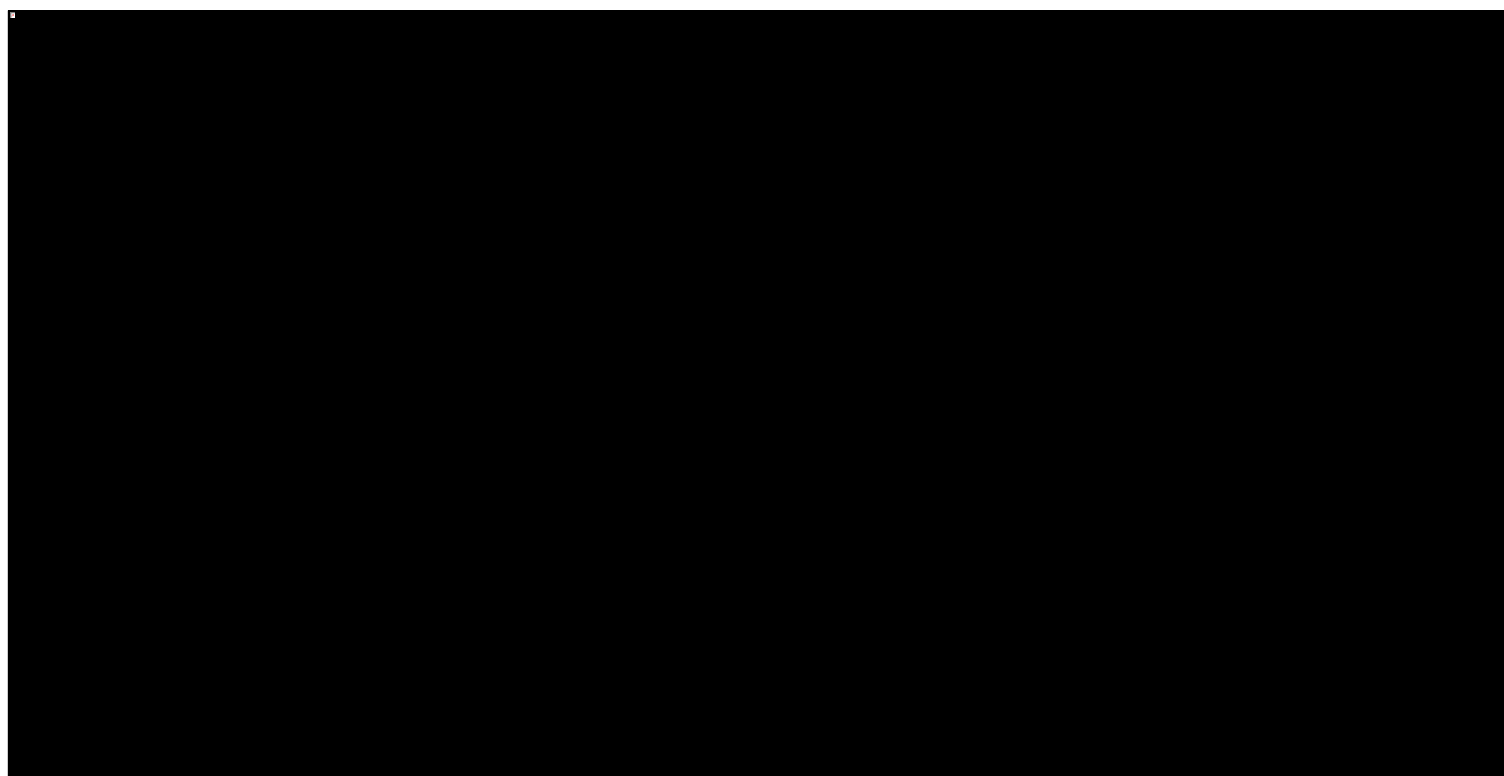


Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS) – porównanie z chemioterapią.



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

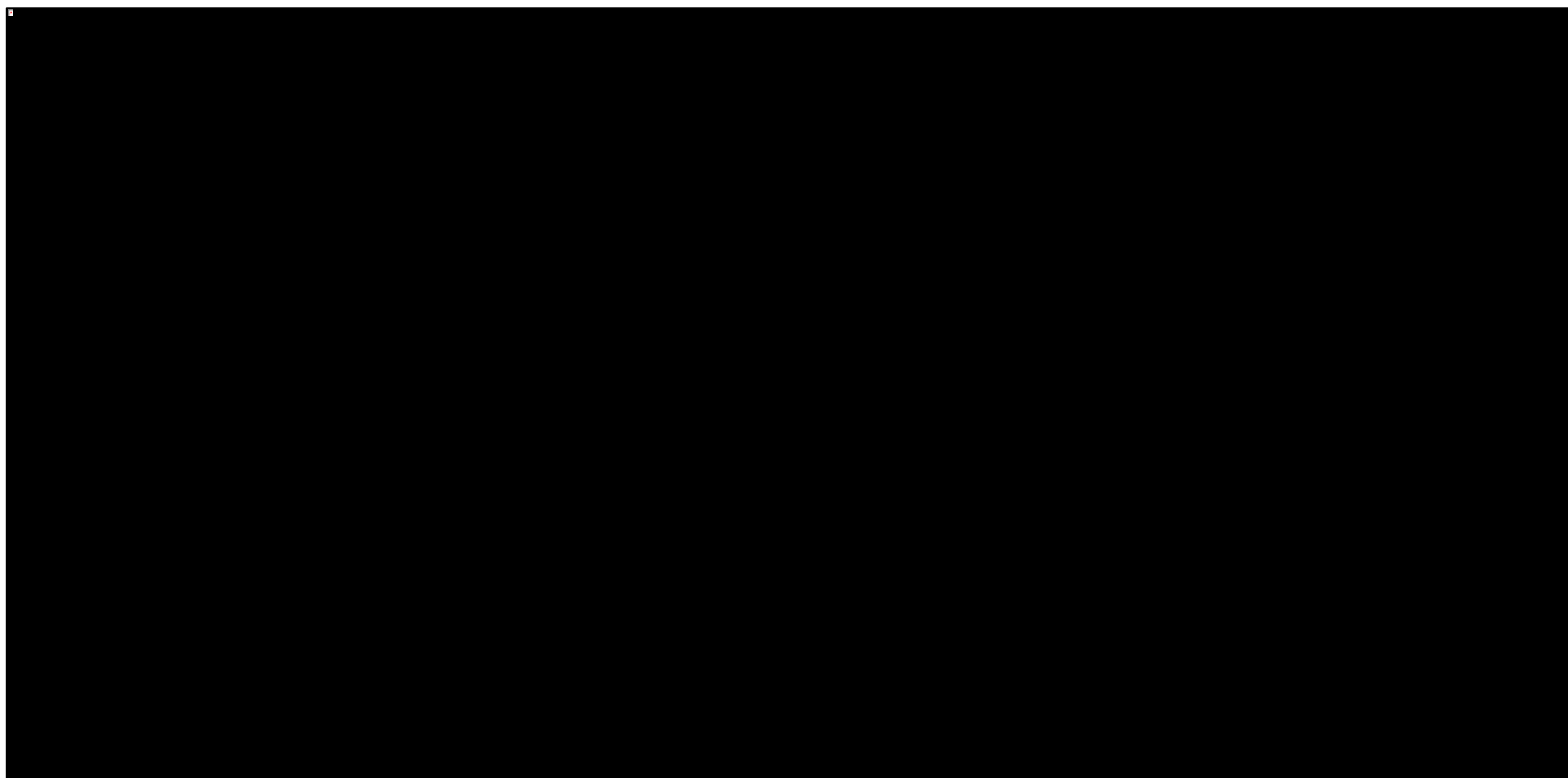


Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności lorlatynibu w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 14. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant z RSS).



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

7.4.2.1 Wariant bez uwzględnienia RSS

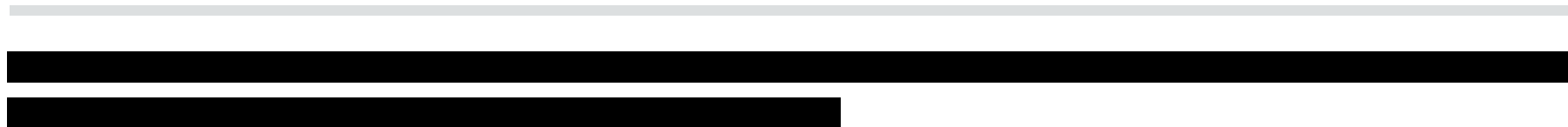
Ponownie, jak miało to miejsce w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, opis wyników w wariacie bez uwzględnienia RSS jest podobny jak w wariacie z uwzględnieniem RSS. W poniższym rozdziale jedynie skrótowo opisano otrzymane wyniki, szczegółowy opis jest analogiczny do przedstawionego w poprzednim podrozdziale.

Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

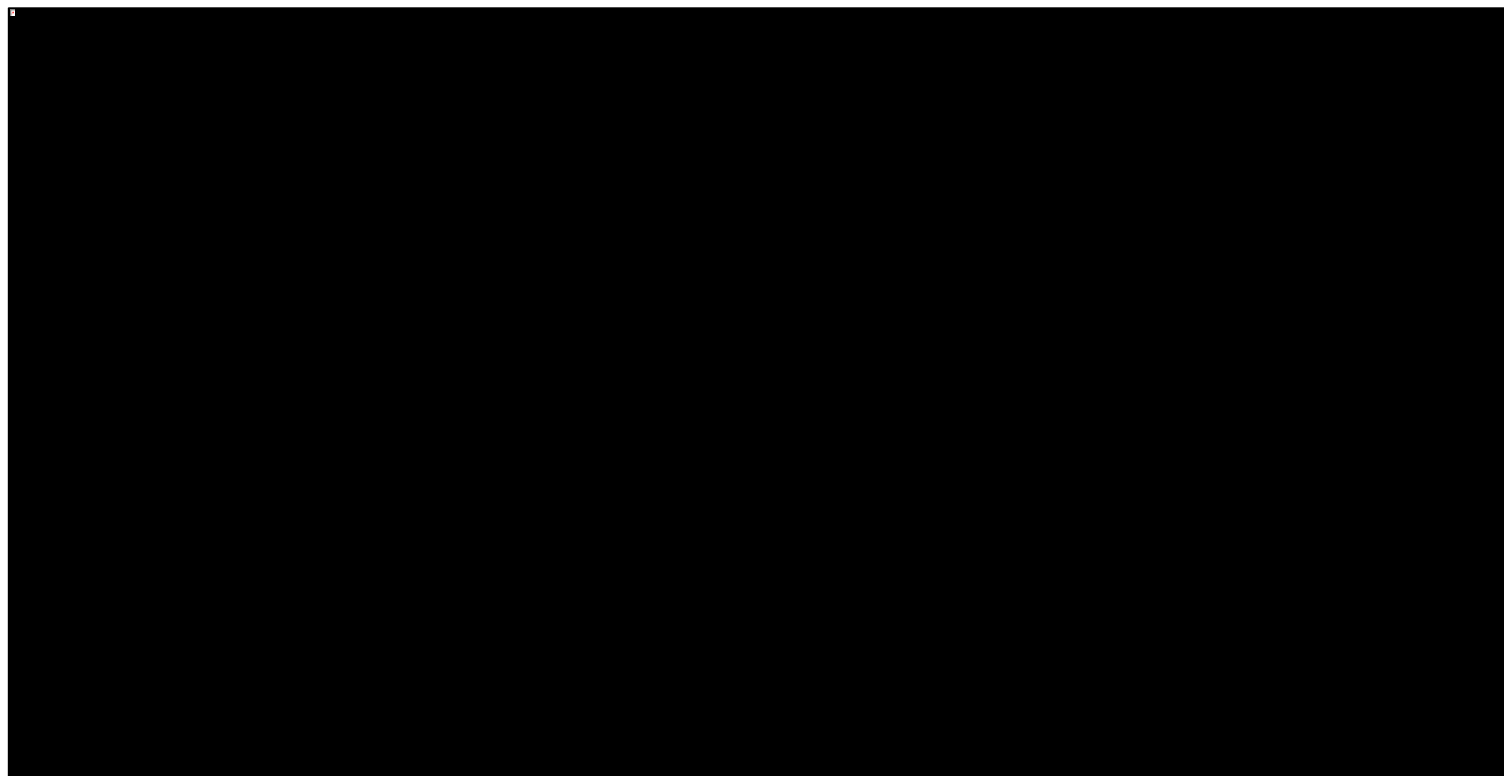
Kategoria	Lorlatynib	Chemioterapia (cisplatyna + pemetreksed)	Inkrementalne	Cerytynib	Inkrementalne	Alektynib	Inkrementalne
Koszty lekowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty bezpo- średnie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Całkowite koszty	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wynik w postaci QALY	1,90 QALY	0,53 QALY	1,37 QALY	0,74 QALY	1,16 QALY	1,23 QALY	0,67 QALY
ICUR	-	██████████		██████████		██████████	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

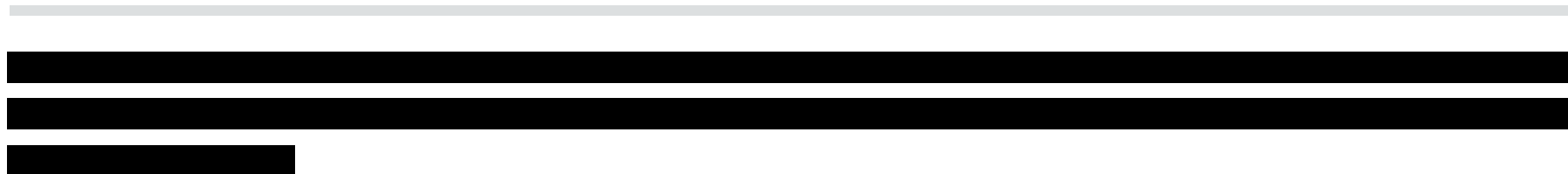


Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS) – porównanie z alektynibem.

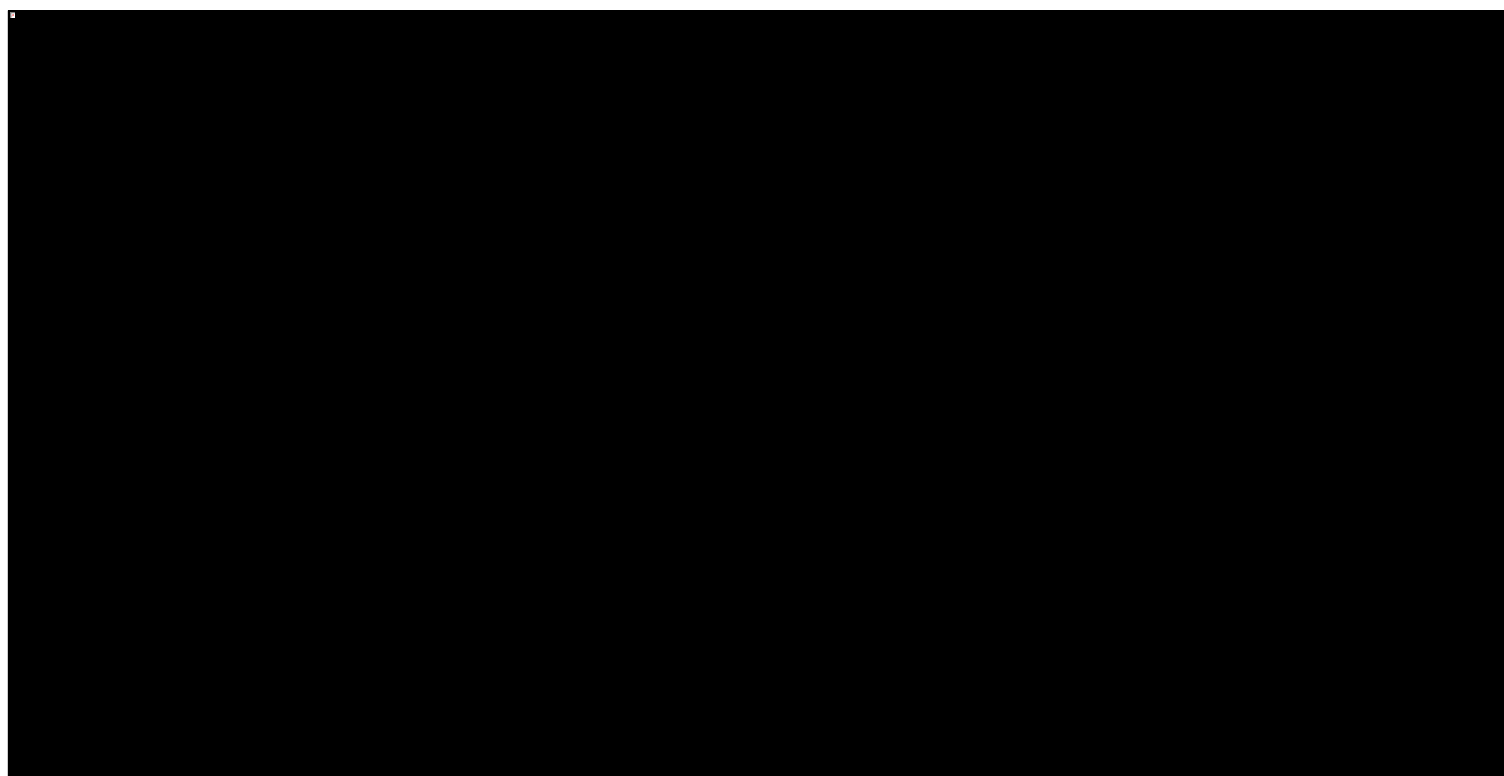


Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

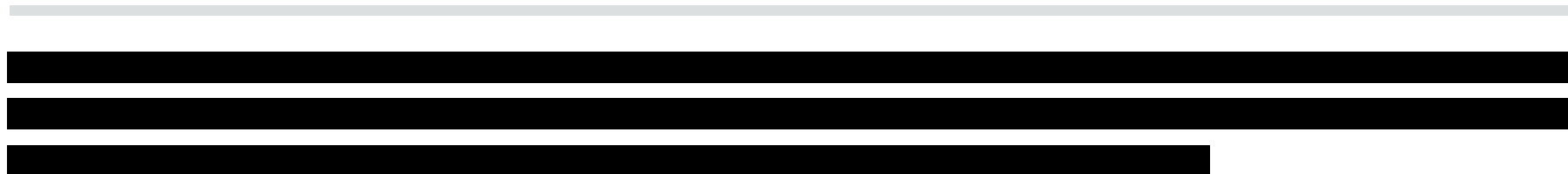


Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS) – porównanie z cerytynibem.

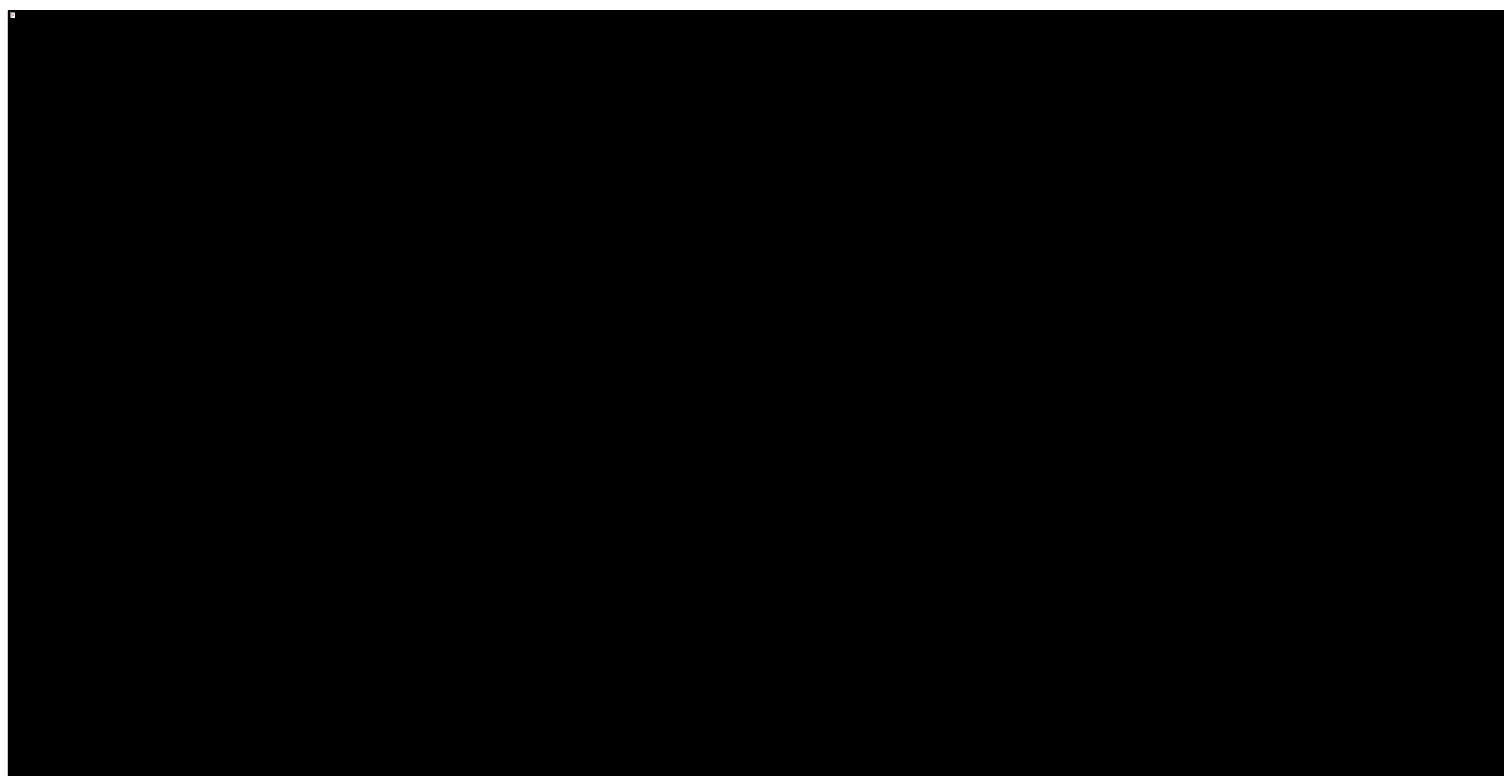


Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Wykres 17. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS) – porównanie z chemioterapią.

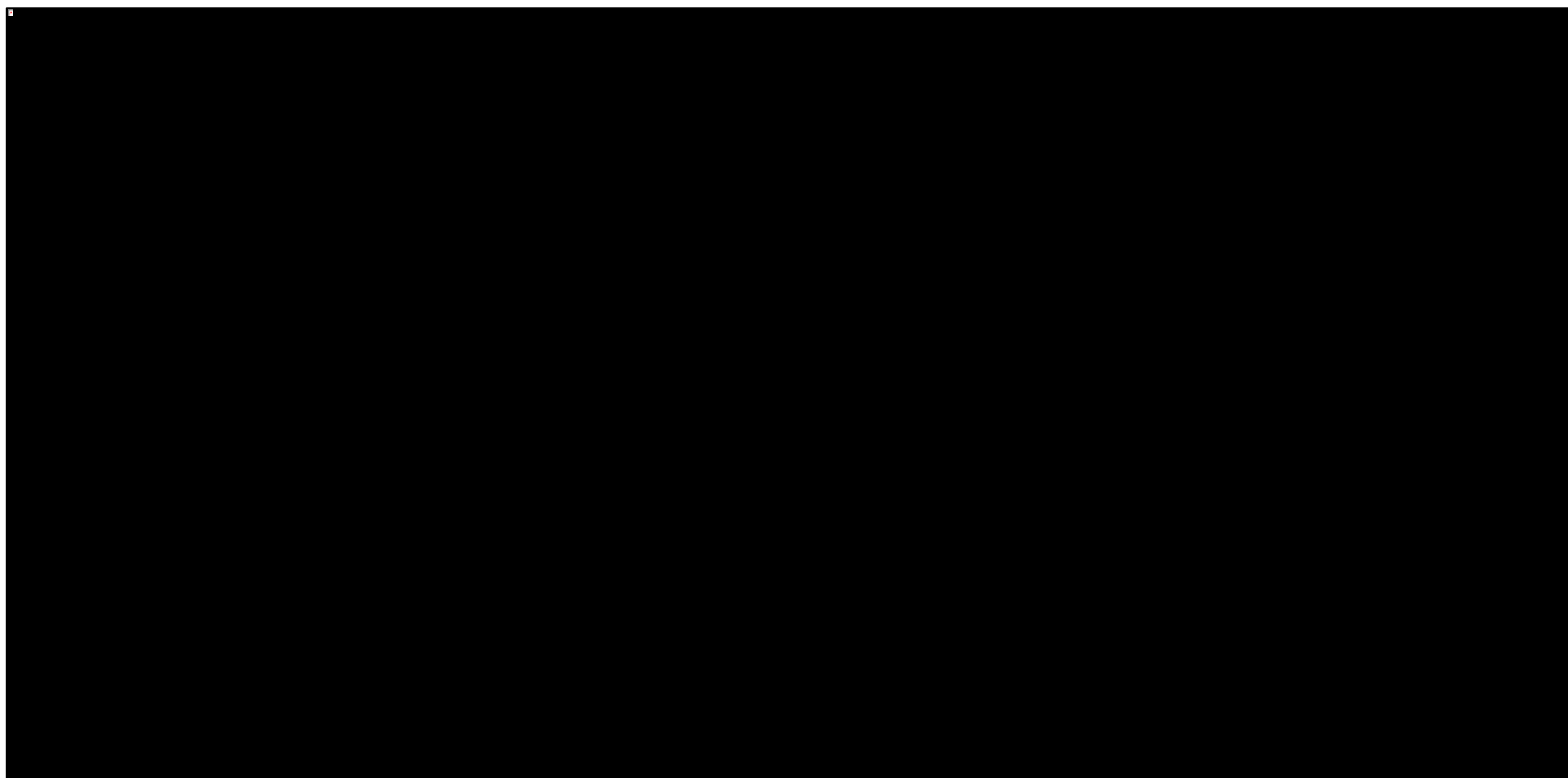


Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności lorlatynibu w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 18. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant bez RSS).



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

7.5 Analiza wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 4.2, str. 27), w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012). Zestawienie całkowitych kosztów, wyników zdrowotnych i stosunku ponoszonych kosztów do uzyskiwanych efektów dla każdej z uwzględnionych strategii leczenia przedstawia Tabela 54.

Tabela 54. Oszacowanie ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych oraz wyników zdrowotnych w postaci QALY.

Kategoria		Lorlatynib	Chemioterapia	Cerytynib	Alektynib
Całkowite koszty	Z uwzgl. RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
	Bez uwzgl. RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Wynik zdrowotny (QALY)		1,90 QALY	0,52 QALY	0,73 QALY	1,18 QALY
CUR	Z uwzgl. RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
	Bez uwzgl. RSS	██████████	██████████	██████████	██████████

Następna tabela przedstawia obliczone zgodnie z §5. ust. 6 pkt. 3 maksymalne ceny, przy których wartość CUR dla terapii lekiem Lorviqua zrównuje się z wartością CUR wyznaczoną dla leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, która jest interwencją o najniższej wartości wskaźnika kosztów-użyteczności.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 55. Ceny zbytu netto zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, które muszą spełniać analizy, §5. ust. 6 pkt. 3.

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto ¹⁾
Lorviqua 30 tab. a 100 mg		
Lorviqua 90 tab. a 25 mg		
Lorviqua 30 tab. a 100 mg		
Lorviqua 90 tab. a 25 mg		

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

8 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na zaawansowanego raka płuca. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Brak dostępnych danych z badania RCT III fazy

Dane dotyczące efektywności klinicznej lorlatynibu pochodziły z badania klinicznego II fazy *NCT01970865*. Brak badania RCT III fazy dla ocenianej interwencji należy uznać za ograniczenie analizy, między innymi przez brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania z komparatorami, a także ograniczoną wiarygodność wyników klinicznych związaną np. z kwestią możliwego tendencyjnego podejścia do interpretacji wyników badania, ze względu na jego otwarty charakter (było to badanie *open-label*). Badania RCT III fazy uznaje się za źródła danych o najwyższej wiarygodności, także przez ich skalę pozwalającą na ocenę skuteczności z wymaganą mocą statystyczną.

Porównanie pośrednie metodą MAIC

Ze względu na ograniczony dostęp do danych dotyczących efektywności klinicznej wspomniany w poprzednim podpunkcie, w szczególności z powodu braku grupy kontrolnej w badaniu *NCT01970865*, na potrzeby wyznaczenia efektywności klinicznej komparatora koniecznym było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MAIC (z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*). Metoda ta pozwala na porównanie wyników dwóch badań klinicznych, które nie posiadają wspólnej grupy kontrolnej. Jest ona uznawana za mniej wiarygodną od często stosowanej w analizach HTA metody meta-analizy sieciowej, która wymaga jednak zbudowania sieci łączącej porównywane interwencje, co w rozważanej sytuacji jest niemożliwe ze względu na jednoramienny charakter badania *NCT01970865*.

Charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do porównania pośredniego, w szczególności kryteria włączenia dotyczące wcześniejszych linii leczenia, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Założenia dotyczące dominującego schematu chemioterapii

Za główny komparator dla ocenianej interwencji uznano standardową chemioterapię (*APD Lorviqua 2020*). W dotychczasowo ocenianych przez AOTMiT analizach ekonomicznych dotyczących stosowania inhibitorów kinazy ALK, w szczególności leków cerytynib (Zykadia®) i alektynib (Alecensa®) za komparator również przyjmowano chemioterapię. We wspomnianych analizach za reprezentatywne uznawano dwa schematy monoterapii pemetreksedem i docetakselem, analitycy agencji pozytywnie ocenili wybór komparatora w obu przypadkach (*AWA Alecensa 2018, AWA Zykadia 2018*).

W niniejszej analizie za reprezentatywny schemat wybrano cisplatyna + pemetreksed. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Efektywność kliniczną dla ramienia chemioterapii wyznaczono na podstawie badań *Novello 2019* oraz *Shaw 2018*, w których stosowano monoterapię docetakselem bądź pemetreksedem. W analizie uwzględniono dodatkową korektę hazardów względnych, wynikającą z ewentualnej wyższej skuteczności klinicznej dwulekowej terapii skojarzonej w stosunku do monoterapii docetakselem lub pemetreksedem. Korektę przyjęto zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Należy dodatkowo zauważyć, że przyjęte w analizie uproszczenie polegające na ograniczeniu się do jednego schematu w analizie kosztów nie jest znaczącym ograniczeniem analizy, gdyż koszty lekowe chemioterapii ([REDACTED]) nie stanowią znaczącej kategorii kosztów wśród kosztów inkrementalnych lorlatynibu względem chemioterapii [REDACTED]

Długość czasu trwania leczenia dla inhibitorów kinazy ALK

Czas trwania leczenia lorlatynibem wyznaczono dopasowując krzywą parametryczną do danych IPD (z ang. Individual Patient Data) z badania *NCT01970865*. Wybrano przy tym krzywą uogólnioną gamma, zachowując tym samym spójność z wyborem najlepiej dopasowanych krzywych PFS i OS. Jednocześnie czas trwania leczenia dla komparatorów modelowano dopasowując do mediany czasu trwania leczenia wyznaczonej w badaniach klinicznych prosty, jednoparametrowy model wykładniczy. Postępowanie takie prowadzi do znacznych różnic w czasie trwania leczenia pomiędzy lorlatynibem i innymi inhibitorami kinazy ALK, które nie są wiarygodne w kontekście osiągniętych przez poszczególne interwencje wyników w zakresie czasu przeżycia bez progresji. Progresja, obok występowania nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, jest głównym powodem przerywania leczenia dlatego też, biorąc pod uwagę podobny profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji (lorlatynibu, cerytynibu i alektynibu), charakter przebiegu krzywej PFS powinien być zbliżony z charakterem krzywej ToT. W przypadku lorlatynibu ten charakter jest faktycznie zachowany, jednakże ze względu na ograniczenia w dostępności danych źródłowych dla komparatorów i wykorzystany w analizie sposób modelowania ToT dla alektynibu i cerytynibu, krzywe PFS i ToT dla tych interwencji mają stanowczo inny przebieg. Prowadzi to do zaniżenia kosztów aktywnego leczenia w ramionach alektynibu i cerytynibu, co ma oczywiście charakter konserwatywny w stosunku do wyników analizy, niemniej niepewność związana z tym parametrem należy uznać za istotne ograniczenie analizy. [REDACTED]

9 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK przy zastosowaniu lorlatynibu. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoeconomicznego było badanie II fazy *NCT01970865* (publikacja *Solomon 2018*). Jako główny komparator uznano standardową chemioterapię, w ramach której za reprezentatywny uznano schemat leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną, a jako dodatkowe komparatory przyjęto również dwa obecnie refundowane w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)” inhibitory kinazy ALK drugiej generacji: cerytynib i alektynib, które ze względu na zapisy programu lekowego, dopuszczające ich sekwencyjne stosowanie, mogłyby bezpośrednio konkurować z lorlatynibem na etapie drugiej bądź trzeciej linii leczenia inhibitorami kinazy ALK.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej lorlatynibu przyjęto za badaniem *NCT01970865*. Analizę przeżycia przeprowadzono w standardowy dla raportów HTA sposób, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu najczęściej wykorzystywane krzywe parametryczne. Efektywność kliniczną komparatorów wyznaczono w ramach porównania pośredniego metodą MAIC. Otrzymane hazardy względne dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby przyłożono do krzywych przeżycia dla leczenia lorlatynibem, otrzymując w ten sposób krzywe dla komparatorów. W przypadku chemioterapii uwzględniono również korektę efektywności, która pozwoliła w modelu uwzględnić potencjalną wyższą efektywność kliniczną terapii skojarzonej cisplatyny i pemetreksedu względem monoterapii docetakselem lub pemetreksedem, których dotyczyło przeprowadzone porównanie pośrednie.

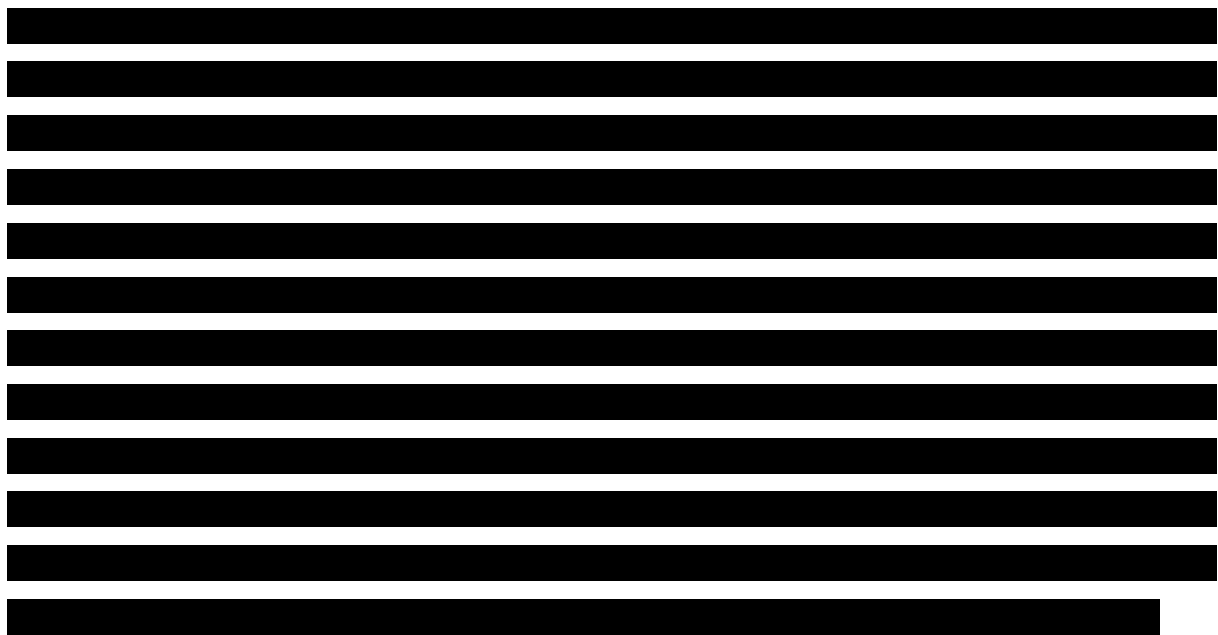
Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą wspólną płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

W analizie kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, koszty administracji, diagnostyki i monitorowania leczenia, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji oraz koszty kolejnej linii leczenia, a także koszty opieki końca życia.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Szczegółowo ograniczenia analizy omówiono w Rozdziale 8 (str. 108), na etapie dyskusji należy jednak podkreślić, że projektując model ekonomiczny oraz dobierając źródła danych i sposób ich opracowania podjęto wszelkie starania, aby zaistniałe niejasności rozstrzygać w sposób konserwatywny, to jest na korzyść komparatorów. Wyniki analizy ekonomicznej należy zatem również interpretować, jako znacząco faworyzujące komparatory, zarówno w zakresie kosztowym (np. prawdopodobne znaczne zaniżenie czasu trwania leczenia z wykorzystaniem alektynibu i cerytynibu), jak i osiągniętych efektów zdrowotnych (np. uwzględnienie w analizie korekty o skuteczność chemioterapii skojarzonej w stosunku do monoterapii).



Niestety nie udało się przeprowadzić walidacji konwergencji modelu ekonomicznego. W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu znalezienie analiz ekonomicznych nie odnaleziono żadnych opracowań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu. W ramach wyszukiwania uzupełniającego, które obejmowało portale internetowe zagranicznych agencji HTA, odnaleziono cztery raporty oceniające lek Lorviqua. W trzech analizach jako główny komparator przyjęto standardową chemioterapię, za którą uznano schemat pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. W jednej z tych analiz (*CADTH 2020*), jako dodatkowy komparator przyjęto również najlepsze leczenie objawowe. Jediną analizą ekonomiczną, w której porównywano lorlatynib z innym inhibitorem kinazy ALK – alektynibem, była analiza *PBAC 2019*, w ramach której przyjęto jednak metodykę analizy minimalizacji kosztów, pomijając tym samym ocenę efektów zdrowotnych, uznając je za równoważne w przypadku obu porównywanych interwencji. Odnalezione zagraniczne analizy HTA potwierdzają

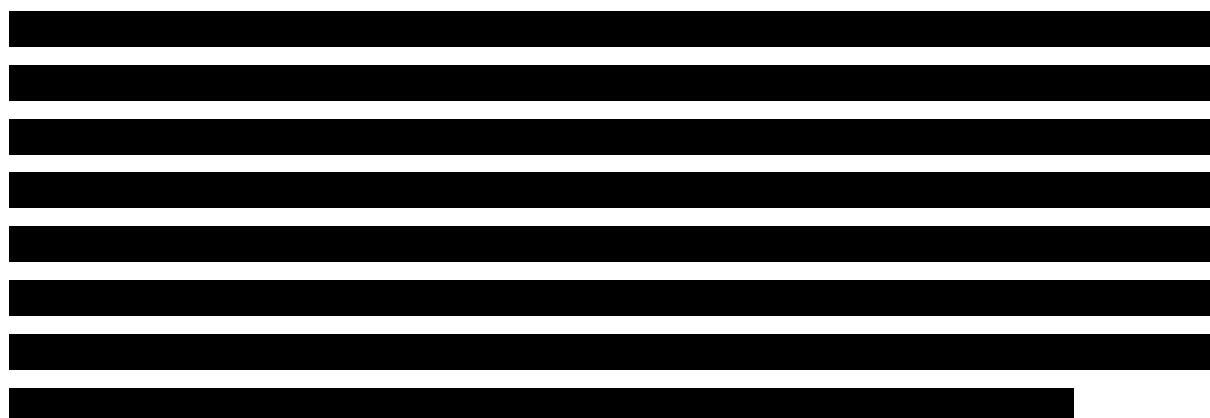
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

więc stanowisko autorów niniejszej analizy, że jako główny komparator dla lorlatynibu należy uznać standardową chemioterapię.

Wszystkie trzy analizy przeprowadzone metodą analizy kosztów-użyteczności korzystały z modelu o analogicznej strukturze oraz założeniach, co przedstawiony w niniejszym dokumencie. Ze względu na różne charakterystyki systemów ochrony zdrowia, trudno bezpośrednio zestawić ze sobą osiągnięte w nich wyniki dotyczące kosztów. Warto jednak zauważyć, że zarówno w warunkach brytyjskiego (*NICE 2020*), jak i szkockiego (*SMC 2020*) systemu ochrony zdrowia lorlatynib został uznany za interwencje kosztowo-efektywną względem standardowej chemioterapii.

10 Wnioski końcowe



Terapia lorlatynibem wiąże się z wysokim efektem zdrowotnym w postaci 1,90 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywoć. Wartości efektów zdrowotnych osiągniętych przez uwzględnione w analizie komparatory wyniosły odpowiednio 1,18 QALY dla alektynibu, 0,73 QALY dla certynibu i 0,52 QALY dla chemioterapii.

Przeprowadzone modelowanie przebiegu leczenia wskazuje, że obecnie stosowana standardowa chemioterapia, będąca głównym komparatorem dla lorlatynibu, jest leczeniem o niskiej skuteczności, co potwierdzają wyniki badań klinicznych. Również w porównaniu z obecnie refundowanymi inhibitorami kinazy ALK drugiej generacji, lorlatynib prowadzi do istotnej poprawy wyników klinicznych. Na podstawie przeprowadzonego modelowania, przedłuża on medianę czasu przeżycia o odpowiednio 7,9 miesiące względem alektynibu (z 13,8 miesiące) oraz o 12,8 miesiące względem certynibu (z 8,9 miesiące).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Pozytywna decyzja dotycząca refundacji lorlatynibu znacznie poszerzałaby możliwości terapeutyczne u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Obecnie refundowane są trzy inhibitory kinazy ALK: kryzotynib, alektynib oraz cerytynib, zaś w trakcie oceny przez AOTMiT znajduje się czwarty, brygatynib. Są to inhibitory pierwszej (kryzotynib) oraz drugiej (alektynib, cerytynib, brygatynib) generacji. Aktualną praktyką kliniczną jest rozpoczęcie leczenia kryzotynibem, następnie w przypadku progresji bądź nabycia odporności na kryzotynib (która rozwija się w pierwszym roku bądź w ciągu dwóch lat, Wu 2016) podawany jest inhibitor drugiej generacji (aktualnie w Polsce refundowane są dwa inhibitory drugiej generacji: alektynib i cerytynib). Alternatywnie jest również możliwość rozpoczęcia leczenia choroby zaawansowanej bezpośrednio od jednego z obecnie refundowanych inhibitorów drugiej generacji. W obu przypadkach program lekowy dopuszcza po zastosowaniu jednego z inhibitorów ALK drugiej generacji, sekwencjonowanie polegające na podaniu drugiego z nich (tzn. dopuszcza on zastosowanie cerytynibu po progresji w trakcie leczenia alektynibem lub odwrotnie), jednakże jest to postępowanie niekonwencjonalne, na co wskazują również oceny lorlatynibu w zagranicznych agencjach HTA, gdzie znacząca większość agencji dopuszcza porównanie wyłącznie ze standardową chemioterapią. Refundacja lorlatynibu zapewniłaby więc przedłużenie ścieżki leczenia u pacjentów o kolejną linię aktywnego leczenia inhibitorami ALK, po wyczerpaniu wcześniejszych opcji leczenia, bądź też zastosowanie preferowanej opcji terapeutycznej w postaci inhibitora nowszej generacji, bezpośrednio po progresji pacjenta w trakcie leczenia cerytynibem bądź alektynibem, co wiązałoby się w obu przypadkach z przedłużeniem długości życia oraz poprawą jego jakości u pacjentów z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu kinazy ALK.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

11 Załączniki

11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 56. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PRO- GRAMU
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

11.3 Badanie rynku leczenia NDRP [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 58. [REDACTED]

Etap badania	Metodologia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

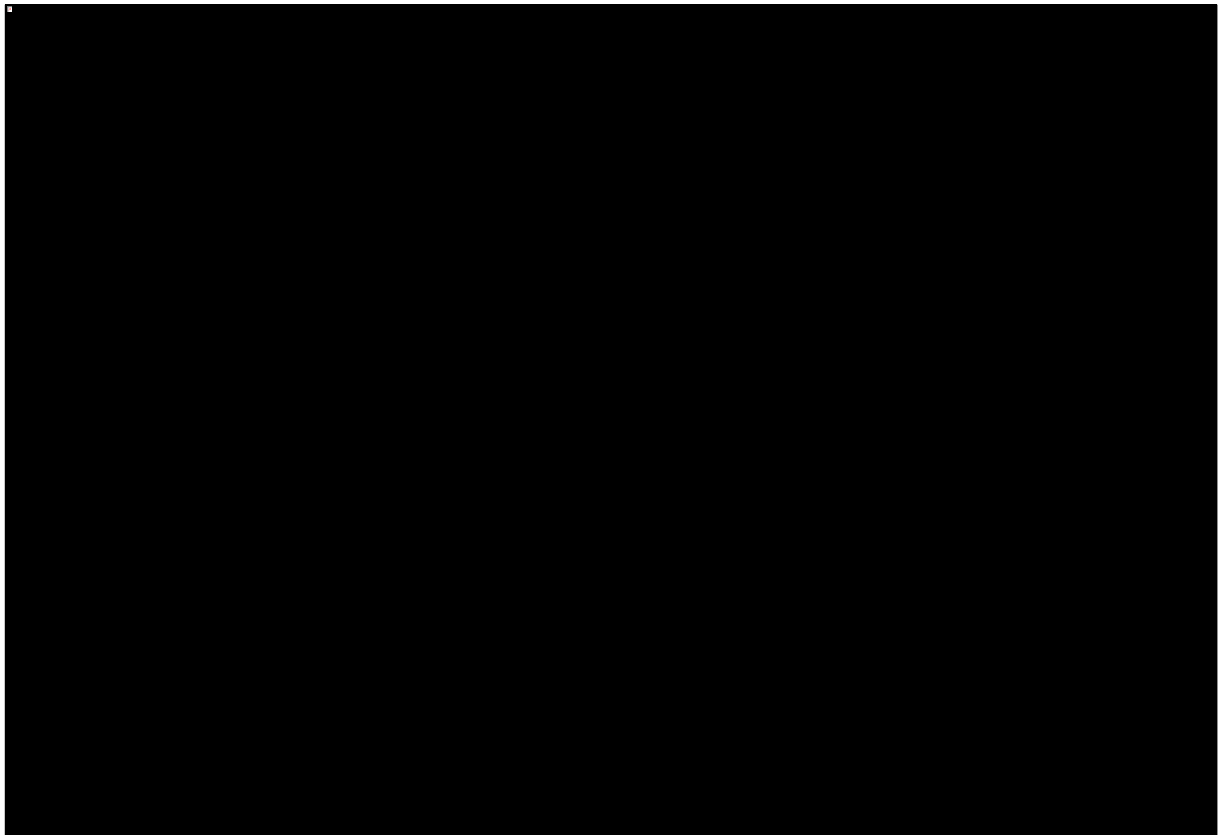
[REDACTED]

[REDACTED]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykres 19.



[Redacted text block]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

11.4 Ceny za miligram substancji dla leków uwzględnionych w analizie

Wyznaczając ceny za miligram posłużono się warunkami refundacji przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020) oraz ilością i wartością refundacji danego leku na [REDAKTOWANE] comiesięcznych raportów DGL NFZ za okres 04.2018-03.2019 (DGL 28/06/2019).

Dla leków z katalogu A1 refundowanych w dostępie aptecznym na receptę uwzględniono jedynie leki stanowiące podstawę danej grupy limitowej.

Tabela 59. Warunki refundacji leków stanowiących podstawy limitów w grupach (katalog A1).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Kod grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kwota refundacji płatnika
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990919673	46.0	24,52 zł	32,11 zł	32,11 zł	30%	9,63 zł	22,48 zł
Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	05909990739455	133.0	224,64 zł	254,27 zł	254,27 zł	ryczałt	3,20 zł	251,07 zł
Oxycodonum	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	05909990839780	150.1	67,95 zł	82,97 zł	82,97 zł	ryczałt	3,20 zł	79,77 zł
Tramadoli hydrochloridum	Tramal, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	96 ml	05909990253920	153.4	61,56 zł	75,60 zł	75,60 zł	bezpłatny do limitu	0,00 zł	75,60 zł

Ze względu na przyjęcie w analizie perspektywy płatnika publicznego, w kosztach leków uwzględniono jedynie wydatki płatnika (tzn. pominięto dopłatę świadczeniobiorców).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Na podstawie powyższych danych wyznaczono ważone ceny za miligram substancji:

Tabela 60. Ceny za miligram substancji czynnej leków refundowanych w katalogach: aptecznym oraz chemioterapii.

Lek	Cena za miligram (z Obwieszczenia MZ)	Cena za miligram (efektywna na podstawie raportów DGL)
Leki refundowane w ramach katalogu A. (refundacja apteczna)		
Rosuwastatyna	0,0284 zł	nd.
Filgrastim	0,1059 zł	nd.
Oxycontin	0,0691 zł	nd.
Tramadol	0,0079 zł	nd.

11.5 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia (*GUS 2019*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2018 roku. Roczna śmiertelność wyznaczono ważąc śmiertelność w populacji kobiet i mężczyzn, za wagi przyjmując odsetek mężczyzn w badaniu *NCT01970865* (████████████████████). Roczne prawdopodobieństwo zgonu przeliczono na prawdopodobieństwo na cykl modelu (30 dni) wykorzystując wzór:

$$mortality_{cycle} = 1 - (1 - mortality_{year})^{\frac{30}{365,25}}$$

Tabela 61. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2019*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
0	0,42%	0,35%	0,38%	0,031%
1	0,03%	0,02%	0,02%	0,002%
2	0,02%	0,02%	0,02%	0,001%
3	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
4	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
5	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
6	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
7	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
8	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
9	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
10	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
11	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
12	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
13	0,02%	0,01%	0,02%	0,001%
14	0,02%	0,02%	0,02%	0,001%
15	0,03%	0,02%	0,02%	0,002%
16	0,04%	0,02%	0,03%	0,002%
17	0,05%	0,02%	0,03%	0,003%
18	0,06%	0,03%	0,04%	0,003%
19	0,07%	0,03%	0,05%	0,004%
20	0,08%	0,03%	0,05%	0,004%
21	0,09%	0,03%	0,05%	0,004%
22	0,09%	0,03%	0,05%	0,004%
23	0,09%	0,02%	0,05%	0,004%
24	0,09%	0,02%	0,05%	0,004%
25	0,10%	0,03%	0,06%	0,005%
26	0,10%	0,03%	0,06%	0,005%
27	0,11%	0,03%	0,06%	0,005%
28	0,11%	0,03%	0,07%	0,005%
29	0,12%	0,03%	0,07%	0,006%
30	0,13%	0,03%	0,07%	0,006%
31	0,13%	0,04%	0,08%	0,006%
32	0,14%	0,04%	0,08%	0,007%
33	0,15%	0,04%	0,09%	0,007%
34	0,16%	0,05%	0,09%	0,008%
35	0,17%	0,05%	0,10%	0,008%
36	0,18%	0,06%	0,11%	0,009%
37	0,20%	0,06%	0,12%	0,010%
38	0,22%	0,07%	0,13%	0,011%
39	0,24%	0,08%	0,15%	0,012%
40	0,27%	0,08%	0,16%	0,013%
41	0,29%	0,09%	0,18%	0,015%
42	0,32%	0,10%	0,19%	0,016%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
43	0,34%	0,11%	0,21%	0,017%
44	0,37%	0,13%	0,23%	0,019%
45	0,41%	0,14%	0,26%	0,021%
46	0,45%	0,16%	0,29%	0,023%
47	0,49%	0,18%	0,31%	0,026%
48	0,54%	0,20%	0,35%	0,029%
49	0,59%	0,22%	0,38%	0,031%
50	0,65%	0,24%	0,42%	0,034%
51	0,71%	0,26%	0,46%	0,038%
52	0,78%	0,29%	0,50%	0,041%
53	0,86%	0,32%	0,56%	0,046%
54	0,95%	0,36%	0,62%	0,051%
55	1,05%	0,41%	0,68%	0,056%
56	1,15%	0,46%	0,76%	0,062%
57	1,26%	0,51%	0,84%	0,069%
58	1,38%	0,58%	0,93%	0,076%
59	1,50%	0,64%	1,02%	0,084%
60	1,64%	0,70%	1,11%	0,091%
61	1,78%	0,77%	1,21%	0,100%
62	1,94%	0,83%	1,31%	0,108%
63	2,11%	0,89%	1,42%	0,117%
64	2,29%	0,97%	1,54%	0,127%
65	2,48%	1,05%	1,67%	0,138%
66	2,66%	1,14%	1,80%	0,149%
67	2,85%	1,25%	1,94%	0,161%
68	3,03%	1,37%	2,09%	0,173%
69	3,21%	1,49%	2,24%	0,186%
70	3,40%	1,63%	2,40%	0,199%
71	3,62%	1,78%	2,58%	0,214%
72	3,87%	1,94%	2,78%	0,231%
73	4,16%	2,12%	3,00%	0,250%
74	4,48%	2,31%	3,25%	0,271%
75	4,83%	2,53%	3,53%	0,295%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
76	5,23%	2,78%	3,84%	0,321%
77	5,66%	3,07%	4,20%	0,351%
78	6,14%	3,42%	4,60%	0,386%
79	6,69%	3,85%	5,08%	0,428%
80	7,31%	4,38%	5,65%	0,477%
81	8,00%	5,02%	6,32%	0,534%
82	8,75%	5,77%	7,07%	0,600%
83	9,55%	6,60%	7,88%	0,672%
84	10,36%	7,46%	8,72%	0,747%
85	11,19%	8,34%	9,58%	0,824%
86	12,03%	9,24%	10,45%	0,903%
87	12,92%	10,16%	11,36%	0,986%
88	13,87%	11,15%	12,33%	1,075%
89	14,90%	12,23%	13,39%	1,174%
90	16,02%	13,43%	14,56%	1,284%
91	17,23%	14,75%	15,83%	1,405%
92	18,50%	16,16%	17,18%	1,536%
93	19,85%	17,66%	18,61%	1,677%
94	21,26%	19,25%	20,13%	1,829%
95	22,75%	20,93%	21,72%	1,991%
96	24,30%	22,71%	23,40%	2,166%
97	25,92%	24,57%	25,16%	2,352%
98	27,61%	26,52%	26,99%	2,551%
99	29,37%	28,55%	28,90%	2,763%
100	31,19%	30,66%	0,00%	0,000%

11.6 Deterministyczna analiza wrażliwości – informacje dodatkowe

W niniejszym załączniku przedstawiono dodatkowe wyniki analizy wrażliwości: całkowite wyniki osiągnięte przez poszczególne interwencje w kolejnych wariantach analizy oraz wyniki analizy progowej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

11.6.1 Wyniki całkowite

Tabela 62. Całkowite wyniki analizy wrażliwości – warianty minimalne.

Scenariusz	Lorlatynib			Alektynib		Cerytynib		Chemioterapia	
	Całkowite koszty (z RSS)	Całkowite koszty (bez RSS)	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty
1	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
2	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
3	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
4	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
5	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
6	████████	████████	██	████████	██	█	█	████████	██
7	████████	████████	██	████████	██	████████	██	█	█
8	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
9	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
10	████████	████████	██	█	█	█	█	████████	██

Tabela 63. Całkowite wyniki analizy wrażliwości – warianty maksymalne.

Scenariusz	Lorlatynib			Alektynib		Cerytynib		Chemioterapia	
	Całkowite koszty (z RSS)	Całkowite koszty (bez RSS)	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty
1	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
2	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
3	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
4	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
5	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
6	████████	████████	██	████████	██	█	█	████████	██
7	████████	████████	██	████████	██	████████	██	█	█
8	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
9	████████	████████	██	████████	██	████████	██	████████	██
10	████████	████████	██	█	█	█	█	████████	██

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 64. Całkowite wyniki analizy wrażliwości – scenariuszowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	Lorlatynib			Alektynib		Cerytynib		Chemioterapia	
	Całkowite koszty (z RSS)	Całkowite koszty (bez RSS)	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty	Całkowite koszty	Całkowite efekty
S.1									
S.2									
S.3									
S.4									
S.5									
S.6									
S.7									

11.6.2 Wyniki analizy progowej

. W osobnych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla każdego z komparatorów. Zaprezentowane w tabelach ceny zawierają marżę oraz podatek VAT.

11.6.2.1 Porównanie z alektynibem

Tabela 65. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. alektynib.

Scenariusz	Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 66. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości vs. alektynib.

Scenariusz			
S.1			
S.2			
S.3			
S.4			
S.5			
S.6			
S.7			

11.6.2.1 Porównanie z cerytynibem

Tabela 67. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. cerytynib.

Scenariusz	Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Tabela 68. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości vs. cerytynib.

Scenariusz			
S.1			
S.2			
S.3			

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Scenariusz			
S.4			
S.5			
S.6			
S.7			

11.6.2.2 Porównanie z chemioterapią

Tabela 69. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. chemioterapia.

Scenariusz	Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Tabela 70. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości vs. chemioterapia.

Scenariusz			
S.1			
S.2			
S.3			
S.4			
S.5			
S.6			
S.7			

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib).	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Embase.	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Pubmed.....	21
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Cochrane Library.	22
Tabela 5. Informacje dotyczące odnalezionych analiz w ramach przeszukiwania portali zagranicznych agencji HTA.	24
Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	33
Tabela 7. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań uwzględnionych w analizie MAIC.	36
Tabela 8. Hazardy względne dla PFS wyznaczone w porównaniu pośrednim.	38
Tabela 9. Hazardy względne dla OS wyznaczone w porównaniu pośrednim.	39
Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS.	41
Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS.....	43
Tabela 12. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT.	45
Tabela 13. Mediany czasu trwania leczenia poszczególnymi komparatorami.	47
Tabela 14. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.	48
Tabela 15. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w NDRP.	50
Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP (Medline przez PubMed).....	50
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP (Embase®).	51
Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym.	53
Tabela 19. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariancie podstawowym analizy.....	55
Tabela 20. Użyteczność w populacji ogólnej oraz przyjęta w modelu korekta o wiek kohorty (za <i>Golicki 2017</i>). ...	56
Tabela 21. Koszty jednostkowe opakowań leku Lorviqua.	57
Tabela 22. Schemat dawkowania lorlatynibu.	57
Tabela 23. Przyjęte w analizie udziały opakowań leku Lorviqua,.....	57
Tabela 24. Koszty lekowe lorlatynibu w przeliczeniu na cykl modelu.	58
Tabela 25. Koszty jednostkowe opakowań leków Alecensa i Zykadia.	58
Tabela 26. Podsumowanie informacji dotyczących przetargów na leki Alecensa i Zykadia.	59
Tabela 27. Schemat dawkowania alektynibu i cerytynibu.	60
Tabela 28. Koszty lekowe alektynibu i cerytynibu w przeliczeniu na cykl modelu.	60
Tabela 29. Schemat dawkowania chemioterapii cisplatyna + pemetreksed.	61
Tabela 30. Koszty administracji leczenie w przeliczeniu na cykl modelu.	62
Tabela 31. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.	63

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 64. Całkowite wyniki analizy wrażliwości – scenariuszowa analiza wrażliwości.	128
Tabela 65. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. alektynib.	128
Tabela 66. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości vs. alektynib.	129
Tabela 67. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. certynib.	129
Tabela 68. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości vs. certynib.	129
Tabela 69. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości vs. chemioterapia.	130
Tabela 70. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości vs. chemioterapia.	130

Spis Wykresów

Wykres 1. Możliwe ścieżki terapii w II i III linii leczenia zaawansowanego raka płuca (NDRP, ALK+).	16
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Lorviqua.	23
Wykres 3. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	31
Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.	42
Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w analizie.	43
Wykres 6. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.	44
Wykres 7. Krzywe przeżycia wolnego od progresji przyjęte w analizie.	45
Wykres 8. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.	46
Wykres 9. Krzywe czasu trwania leczenia przyjęte w analizie.	47
Wykres 10. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.	52
Wykres 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS) – porównanie z alektynibem.	96
Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS) – porównanie z certynibem.	97
Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS) – porównanie z chemioterapią.	98
Wykres 14. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant z RSS).	100
Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS) – porównanie z alektynibem.	102
Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS) – porównanie z certynibem.	103
Wykres 17. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS) – porównanie z chemioterapią.	104

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykres 18. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant bez RSS).	105
Wykres 19. [REDACTED]	121

Piśmiennictwo

- AE Nexavar 2019** ██████████ Nexavar® (sorafenibu) w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym: brodawkowatego, pęcherzykowatego, oksyfilnego (z komórek Hurthle'a). Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c., Kraków 2019.
- AE Zytiga 2018** ██████████ Zytiga® (octan abirateronu) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Aestimo s.c., Kraków 2018.
- AKL Lorviqua 2020** ██████████ Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Lorviqua 2020** ██████████ Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Kraków 2020.
- AWA Alecensa 2018** Analiza weryfikacyjna Agencji w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34) – III linia leczenia. AOTMiT 27.09.2018 r.
- AWA Zykadia 2018** Analiza weryfikacyjna Agencji w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34) – II i III linia leczenia. AOTMiT 02.11.2018 r.
- Bendaly 2017** Bendaly E, Dalal AA, Culver K, et al. Treatment patterns and early outcomes of ALK-positive non-small cell lung cancer patients receiving ceritinib: a chart review study. *Adv Ther.* 2017; 34(5):1145-56.
- BIA Lorviqua 2020** ██████████ Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c., Kraków 2020.
- Blackhall 2014** Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, 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. *J Thorac Oncol.* 2014;9(11):1625-1633.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Lorlatinib (Lorbrena) for Non-Small Cell Lung Cancer. January 30, 2020.
- Crino 2016** Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: Results from ASCEND-2. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24):2866-73.
- Dalal 2018** Dalal AA, Guerin A, Mutebi A, Culver KW. Treatment patterns, clinical and economic outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer receiving ceritinib: a retrospective observational claims analysis. *J Drug Assess.* 2018;7(1):21-27.
- DGL 01/07/2020** Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2020 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- DGL 081/2019** Zarządzenie nr. 81/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DGL 100/2019** Zarządzenie nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL z dnia 28 czerwca 2019 dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r.
- Felip 2017** Felip E, Blackhall FH, Mok T, Cappuzzo F, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Solomon BJ. Impact of crizotinib on patient-reported general health status compared with chemotherapy in patients with no prior systemic treatment for advanced non-squamous ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO*. 2015;33(15_suppl):8101-8101.
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):191-200.
- GUS 2019** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2018. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data dostępu: 19.08.2019.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):9.
- Horinouchi 2017** Horinouchi H, Maemondo M, Hida T, et al. Phase 2 study of ceritinib in patients with ALK+ NSCLC with prior alectinib treatment in Japan: ASCEND-9. International Association for the Study of Lung Cancer's 18th World Conference on Lung Cancer (WCLC), Yokohama, Japan 2017.
- Kawata 2019** Kawata AK, Lenderking WR, Eseyin OR, et al. Converting EORTC QLQ-C30 scores to utility scores in the brigatinib ALTA study. *J Med Econ*. 2019;22(9):924-935.
- Kim 2016** Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(4):452-63.
- Longworth 2014** Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, Rowen D, Tosh J, Tsuchiya A, Evans P, Devianee Keetharuth A, Brazier J. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
- Metro 2017** Metro G, Passaro A, Lo Russo G, Bonanno L, Giusti R, Gregorc V, Capelletto E, Martelli O, Cecere FL, Giannarelli D, Luciani A, Bearz A, Tuzi A, Scotti V, Tonini G, Galetta D, Cara A, Soto Parra H, Rebonato A, Morabito A, Chiari R. Ceritinib compassionate use for patients with crizotinib-refractory, anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell-lung cancer. *Future Oncol*. 2018;14(4):353-361.
- Mok 2016** Mok TSK, Scagliotti G, Kim TM, Crinò L, Liu G, Gridelli C, Novello S, Kiura K, Bearz A, Gautschi O, Felip E, Nishio M, Spigel DR, Urban P, Deudon S, Zheng C, Shaw AT. 444PD Patient-reported outcomes (PROs) in ASCEND-5: A randomized, phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase rearranged (ALK+) NSCLC previously treated with CT and crizotinib (CRZ). *Ann Oncol*. 2016;27(suppl_9).
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywienio-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

	wego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 18/02/2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
NICE 2020	National Institute of Health Care Excellence. Single Technology Appraisal. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID1338]. Committee Papers.
Novello 2018	Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir HK, Das-Gupta A, Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. <i>Ann Oncol.</i> 2018;29(6):1409-1416.
O’Kane 2019	O’Kane GM, Su J, Tse BC, et al. The Impact of Brain Metastases and Associated Neurocognitive Aspects on Health Utility Scores in EGFR Mutated and ALK Rearranged NSCLC: A Real World Evidence Analysis. <i>Oncologist.</i> 2019;24(7):e501-e509.
[REDACTED]	[REDACTED]
Ou 2014	Ou S-HI, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim D-W, Otterson GA, Crinò L, Selaru P, Cohen DP, Clark JW, Riely GJ. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(2):415-422.
Ou 2016	Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged NonSmall-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2016; 34(7):661-8.
PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee. Lorlatinib, Tablet 25 mg, 100 mg, Lorviqua. Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting.
Plunkett 2003	Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2003;5(1):28-32.
Shaw 2016	Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK -positive, crizotinib-resistant, nonsmall-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016; 17(2):234-42.
Shaw 2017	Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massacesi C, Viraswami-Appanna K, Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017;18(7):874-886.
Shaw 2017a	Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Die-trich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon BJ. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18(12):1590-1599
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium. Advice on new medicines: lorlatinib 25mg and 100mg film-coated tablets (Lorviqua). February 7, 2020.
Solomon 2018	Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin C-C, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini J-F, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou S-HI, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2018;19(12):1654-1667.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

-
- Tan 2017** Tan DS-W, Soria J-C, Castro GD, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater S, Orlov S, Cortinovis D, Yu C-J, Hochmair M, Cortot A, Tsai C-M, Moro-Sibilot D, Campelo RG, Branle F, Sen P, Struebbe G, Mcculloch T, Crinò L. P3.02a-025 PROs With Ceritinib Versus Chemotherapy in Patients With Previously Untreated ALK-rearranged Nonsquamous NSCLC (ASCEND-4): Topic: ALK Clinical. Journal of Thoracic Oncology. 2017;12(1):S1176-S1177.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.