

Analiza wpływu na budżet płatnika

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 1.12 – 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.....	5
Streszczenie	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	11
2.1 Porównywane scenariusze	12
2.2 Perspektywa analizy.....	13
2.3 Horyzont czasowy	13
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lorviqua oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3 Populacja docelowa.....	16
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	16
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	20
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	20
4 Model rynku zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie kinazy ALK21	
4.1.1 Udziały rynkowe	22
4.1.2 Przepływ pacjentów modelowany przy pomocy krzywych przeżycia bez progresji choroby	28
5 Podsumowanie założeń wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)	30
6 Analiza kosztów	31
7 Podsumowanie danych wejściowych modelu	34
8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	35
9 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	36
9.1 Wariant podstawowy.....	37
9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	37
9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	39
9.1.3 Prognoza zapotrzebowania na lek Lorviqua	40

9.2	Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	40
9.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	41
9.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	43
9.3	Analiza wrażliwości	45
9.3.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	46
9.3.3	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	50
10	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	53
11	Aspekty etyczne i społeczne.....	53
12	Dyskusja i ograniczenia	54
13	Wnioski końcowe	56
14	Załączniki.....	58
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	58
14.2	Wnioskowany program lekowy	59
14.3	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych	63
	Spis Tabel.....	84
	Spis Wykresów.....	85
	Piśmiennictwo.....	86

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
ALC	alektynib
ALK	kinaza anaplastycznego chłoniaka (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CER	cerytynib
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRZ	kryzotynib
CTH	chemioterapia
HTA	ocena technologii medycznej (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
LOR	lorlatynib
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
tab.	tabletki/tabletka
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib), stosowanego w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK.

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 i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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 oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której lek Lorviqua nie

jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu; przyjęto, że pacjenci wchodzący w skład populacji docelowej będą otrzymywać aktualnie dostępne i refundowane na danym etapie leczenia technologie medyczne: alektynib, cerytynib bądź też chemioterapię skojarzoną z udziałem pemetreksedu i cisplatyny;

- **nowym**, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją leku Lorviqua – wówczas lorlatynib będzie dostępny dla pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej i będzie on stopniowo przejmował udziały rynkowe od obecnie refundowanych w tym wskazaniu technologii medycznych.

Wynikiem głównym analizy był koszt inkrementalny w kolejnych latach horyzontu czasowego, obliczony jako różnica pomiędzy kosztem wynikającym z realizacji scenariusza nowego oraz kosztem wynikającym z realizacji scenariusza istniejącego.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono [REDAKTOWANE]. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy [REDAKTOWANE].

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów, w analizie przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej posłużono się wykorzystywanymi wcześniej w analizach składanych do AOTMiT oszacowaniami (*AWA Alunbrig 2019*) dotyczącymi

liczby pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami TKI (kryzotynibem bądź alektynibem). Wychodząc od tej liczby (█), poprzez oszacowanie udziałów rynkowych poszczególnych technologii medycznych (lorlatynib wymaga zastosowania wcześniej u pacjenta inhibitora II generacji – w warunkach polskich byłyby to alektynib lub cerytynib) oraz odsetków pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych liniach, oszacowano liczebność populacji pacjentów, u których potencjalnie mógłby zostać zastosowany lorlatynib (█).

Na poszczególnych etapach oszacowania posłużono się danymi z wcześniej publikowanych analiz ekonomicznych oraz pochodzącymi z przeprowadzonego na potrzeby analizy badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych.

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Lorviqua 2020*). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, schematy leczenia, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne).

W obliczeniach założono, że pacjenci w ramach danej linii leczenia będą leczeni aż do progresji choroby. Do oszacowania czasu wystąpienia progresji wykorzystano krzywe czasu przeżycia bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*), z odpowiednich badań dla interwencji uwzględnionych w analizie.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez uwzględnienia RSS.

Wnioskowana urzędowa cena zbytu produktu Lorviqua została dostarczona autorom analizy przez Wnioskodawcę. Jednocześnie, równoległe do ceny urzędowej, proponowane jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, █

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej, parametrami demograficzno-klinicznymi leczonej kohorty oraz prognozami zmian udziałów poszczególnych technologii medycznych w liczbie leczonych pacjentów. Analiza wrażliwości zawierała warianty minimalny oraz maksymalny oszacowania kosztu inkrementalnego.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi █. Jednocześnie, ze względu na stopniowe przejmowanie udziałów rynkowych przez alektynib w pierwszej i kolejnych liniach

leczenia, refundowany od 1 lipca 2019 roku, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w populacji docelowej wynosi [REDACTED].

Analiza podstawowa

Z uwzględnieniem RSS

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach refundacji leku Lorviqua (scenariusz nowy) wynoszą [REDACTED].

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu.

Prognozowana kwota refundacji produktu Lorviqua, wynosi odpowiednio – [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Bez uwzględnienia RSS

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej bez uwzględnienia RSS (scenariusz nowy) [REDACTED].

Inkrementalne wydatki płatnika [REDACTED] w kolejnych dwóch latach horyzontu czasowego.

Analiza wariantów skrajnych

Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua, wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

[REDACTED]

Bez uwzględnienia RSS

Bez uwzględnienia proponowanego RSS w pierwszych dwóch latach refundacji Lorviqua wydatki płatnika wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lorviqua [REDACTED].

[REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że populację docelową stanowią chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym, charakteryzującym się szybkim postępem choroby i złym rokowaniem. Oceniana interwencja stosowana jest w późnym etapie choroby, w leczeniu II lub III linii, zazwyczaj w sytuacji, w której u pacjenta zostaną wyczerpane wszystkie obecnie refundowane nowoczesne i skuteczne metody leczenia. W związku z tym, we wnioskowanej populacji chorych występuje silna, niezaspokojona potrzeba kliniczna, a Lorviqua, jako potencjalnie pierwszy refundowany w Polsce inhibitor kinazy ALK trzeciej generacji jest lekiem, który w przypadku jego refundowania przez płatnika publicznego w Polsce, mógłby sytuację tych chorych istotnie poprawić.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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 14.2 (str. 59).

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla lorlatynibu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego,
- Określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji lorlatynibu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego),
- Zaprojektowanie modelu przepływu kohorty pacjentów pomiędzy kolejnymi liniami leczenia, z uwzględnieniem czasu trwania leczenia (czasu do progresji) oraz możliwych do zastosowania sekwencji leczniczych, zgodnych z kryteriami obecnie obowiązujących programów lekowych (MZ 18/02/2020),
- Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (AE Lorviqua 2020),

- Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Lorviqua.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej i kosztami lorlatynibu (szczegóły zawiera Rozdział 9.3, str. 45).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010. W modelu wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, celem przejrzystej prezentacji wyników analizy.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Lorviqua (lorlatynib) nie jest refundowany w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. W scenariuszu istniejącym brak refundacji lorlatynibu będzie miał miejsce we wszystkich latach horyzontu czasowego analizy.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu. W tym scenariuszu obecnie stosowane u pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej standardowa

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

chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna), alektynib i cerytynib będą stopniowo zastępowane lorlatynibem, aż do osiągnięcia zakładanych udziałów docelowych.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Wobec czego, ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego, w analizie przyjęto **perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

2.3 Horyzont czasowy

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Lorviqua w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji lorlatynibu we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE]

Wybór długości trwania horyzontu czasowego w analizie motywowany jest wysokim prawdopodobieństwem zmian w programie lekowym związanym z potencjalnym wprowadzeniem w nadchodzących latach refundacji innych technologii medycznych w rozważanym wskazaniu, takich jak brygatynib. W związku z tymi zmianami, oszacowanie wpływu na budżet w długim horyzoncie czasowym na podstawie danych historycznych obarczone jest wysokim ryzykiem, wobec czego zdecydowano się pro-

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

gnozować wydatki płatnika w najkrótszym dopuszczalnym przez wytyczne AOTMIT okresie czasowym równym dwa lata.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na **miesięczne cykle**, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach.

2.4 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, Alectinib”) 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 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 kryzotynibem i inhibitorem kinazy ALK drugiej generacji lub po leczeniu 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 brutto 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>)	■	■

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 Populacja docelowa

3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o zapisy wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 14.2, str. 59), uwzględniając najważniejsze kryteria kwalifikacji.

W ciągu ostatnich dwóch lat AOTMiT, w ramach przeprowadzonych ocen technologii medycznych, oceniała cztery inhibitory kinazy ALK: kryzotynib (Xalkori®), alektynib (Alecensa®), cerytynib (Zykadia®) oraz brygatynib (Alunbrig®). Przedstawione w analizach weryfikacyjnych Agencji informacje odnośnie oszacowań populacji docelowej w analizach wpływu na budżet stanowiących załączniki do wniosków refundacyjnych dla powyżej wymienionych produktów, pozwalają na stwierdzenie, że we wszystkich tych analizach posługiwano się oszacowaniami ekspertów klinicznych. Wskazywali oni, że pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem inhibitorów kinazy ALK jest w Polsce około 200 (przedział oszacowań ekspertów z ww. analiz weryfikacyjnych: 180-230).

W niniejszej analizie w procesie oszacowania liczebności populacji docelowej, która mogłaby być leczona lorlatynibem we wnioskowanym programie lekowym posłużono się w pierwszym kroku kompilacją danych z analiz weryfikacyjnych przedstawioną w najnowszej dostępnej analizie wpływu na budżet dla brygatynibu (*BIA Alunbrig 2019*), w której liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem w pierwszej lub drugiej linii (przy czym za drugą linię rozumiano w tym przypadku sytuację, po wcześniejszym przeleczeniu pacjentów standardową chemioterapią) ██████████ ██████████. W analizie weryfikacyjnej analitycy Agencji nie zgłosili uwag do powyższego oszacowania (*AWA Alunbrig 2019*), wobec czego uznano je za wiarygodne, w szczególności biorąc pod uwagę aktualność oszacowania (analizę wpływu na budżet dla brygatynibu przeprowadzono w styczniu 2019 roku).

Kolejnym krokiem oszacowania było obliczenie udziałów docelowych chemioterapii, alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu w pierwszej linii leczenia. Ze względu na kryteria włączenia do programu lekowego, w szczególności wymaganie, aby pacjent był wcześniej leczony z wykorzystaniem inhibitora kinazy ALK drugiej generacji (w Polsce ze względu na status refundacyjny byłyby to obecnie alektynib bądź cerytynib), udziały rynkowe interwencji stosowanych w pierwszej linii leczenia mają znaczący wpływ na oszacowanie liczebności populacji docelowej. ██████████

██████████ zidentyfikowano trzy ścieżki leczenia pacjenta w stadium zaawansowanym, zgodne z warunkami refundacji na dzień przeprowadzenia analizy

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

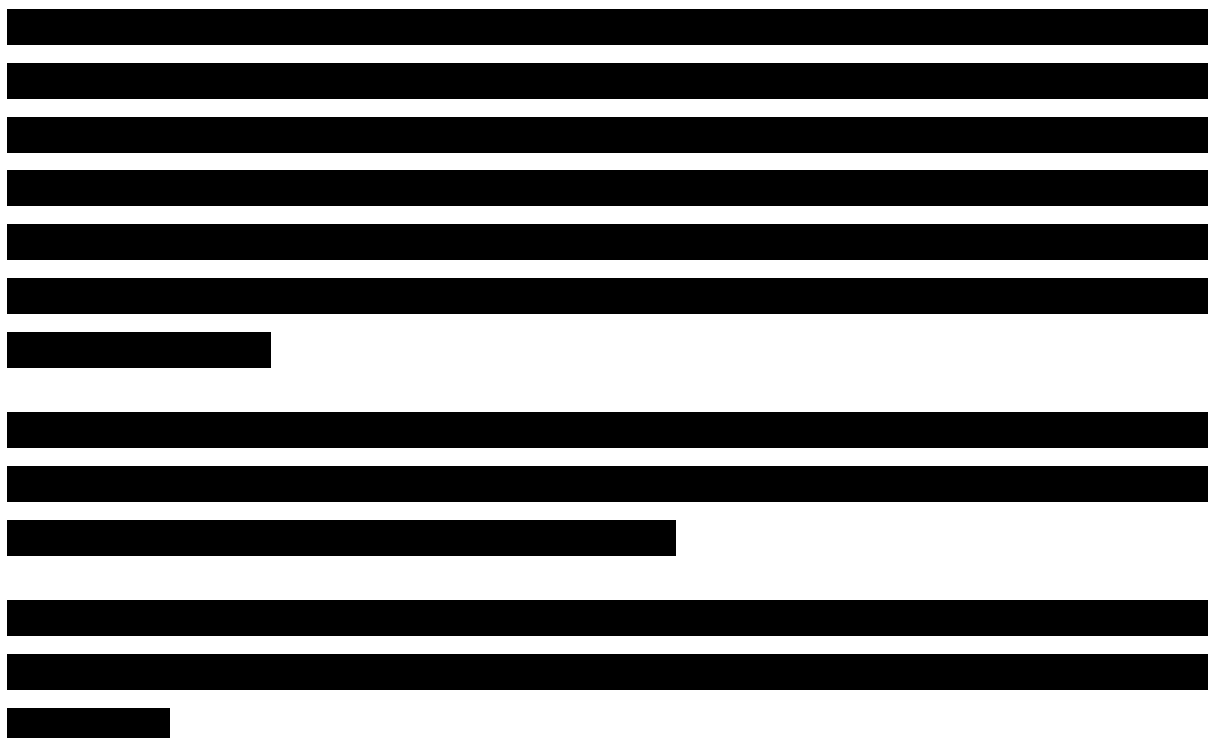
(MZ 18/02/2020), w ramach których może być zastosowany lorlatynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej:

- Ścieżka ALC/CER → LOR (stosowany w drugiej linii leczenia),
- Ścieżka CRZ → ALC/CER → LOR (stosowany w trzeciej linii leczenia),
- Ścieżka CTH → CRZ → ALC/CER → LOR (stosowany w czwartej linii leczenia).

W czasie przeprowadzania analizy, udziały rynkowe CRZ, ALC, CER oraz CTH cechowała wysoka zmienność wynikająca z niedawnych zmian w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka płuca, wśród których cztery objęły bezpośrednio omawiane interwencje:

- Wprowadzenie refundacji kryzotynibu w II i kolejnych liniach leczenia (1 listopad 2016),
- Rozszerzenie warunków refundacji kryzotynibu na leczenie I linii (1 stycznia 2019),
- Wprowadzenie refundacji alektynibu w I i kolejnych liniach leczenia (1 lipca 2019),
- Wprowadzenie refundacji cerytynibu w I i kolejnych liniach leczenia oraz rozszerzenie wskazań refundacyjnych alektynibu o możliwość sekwencyjnego podania po cerytynie (1 stycznia 2020).

Mając powyższe na uwadze powyższe zmiany, koniecznym było uwzględnienie oszacowanie udziałów rynkowych w okresie po stabilizacji rynku na podstawie pewnych arbitralnych założeń.





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. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej.



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 poniżej przedstawiono prognozy dotyczące liczebności pacjentów w populacji docelowej.



Tabela 2. Oszacowana liczebność populacji docelowej.

Populacja	Liczebność roczna
Pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po przeprowadzonej diagnostyce ALK	■
Pacjenci leczeni z wykorzystaniem inhibitorów ALK II generacji (alektynib lub cerytynib)	■
Populacja docelowa	■

3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Lorviqua*), 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.

Powyższe wskazania pokrywają się z wnioskowanymi, dlatego też oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany lorlatynib pokrywa się z przedstawionym w poprzednim rozdziale oszacowaniem liczebności populacji docelowej. Liczebność tej populacji oszacowano na ■.

3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Lorviqua nie jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego (MZ 18/02/2020). Liczebność populacji, w której jest obecnie stosowany lorlatynib w ramach systemu świadczeń gwarantowanych wynosi na dzień sporządzenia analizy wpływu na budżet **0 pacjentów**.



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 Model rynku zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie kinazy ALK

Ze względu na definicję populacji docelowej, do której kwalifikują się jedynie pacjenci przeleczeni wcześniej alektynibem bądź cerytynibem (szczegóły opisano w Rozdziale 3.1, str. 16), w ramach oszacowania struktury udziałów rynkowych poszczególnych interwencji, koniecznym było zbudowanie modelu symulującego przepływ pacjentów między liniami począwszy od pierwszej linii leczenia, aż do potencjalnej piątej linii, w której może być zastosowany lorlatynib w scenariuszu nowym (np. w ramach ścieżki leczenia CTH → CRZ → ALC → CER → LOR).

Model składa się z dwóch głównych składowych:

- Oszacowania udziałów rynkowych poszczególnych interwencji w uwzględnionych liniach leczenia, zmiennych w czasie ze względu na zmiany w programie lekowym dotyczące kryteriów refundacji CRZ, ALC i CER,
- Modelowania progresji w czasie pacjentów przy pomocy krzywych PFS, tworząc tym samym przepływ pomiędzy kolejnymi liniami leczenia.

W obu scenariuszach (istniejącym oraz nowym) przyjęto takie same udziały rynkowe terapii stosowanych w liniach leczenia poprzedzających zastosowanie lorlatynibu – równoważne jest to przyjęciu założenia, że sama refundacja Lorviqua nie będzie miała wpływu na dobór schematów poprzedzających leczenie tym lekiem.

Scenariusz nowy oraz aktualny różnią się więc między sobą jedynie udziałami LOR i komparatorów w liniach leczenia następujących po zastosowaniu jednego z inhibitorów drugiej generacji. W scenariuszu aktualnym, w którym przyjęto brak refundacji LOR, wykorzystywane są obecnie refundowane technologie medyczne: alektynib, cerytynib lub standardowa chemioterapia. Scenariusz nowy zakłada zaś stopniowe przejmowanie ich udziałów przez LOR [REDACTED].

[REDACTED]. Wybór 1 roku jest więc założeniem konserwatywnym. Docelowy udział rynkowy LOR

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

oszacowano na [REDACTED].

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono przyjęte w analizie udziały rynkowe w I i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym po przeprowadzonej diagnostyce ALK oraz modele czasu przeżycia bez progresji dla poszczególnych leków, które wykorzystano do przeprowadzenia przepływu pacjentów pomiędzy liniami leczenia.

4.1.1 Udziały rynkowe

W ciągu ostatnich lat nastąpiły znaczące zmiany w programie leczenia zaawansowanego raka płuca w przypadku zdiagnozowania u pacjenta rearanżacji w genie kinazy ALK, które uwzględniono w analizie wpływu na budżet:

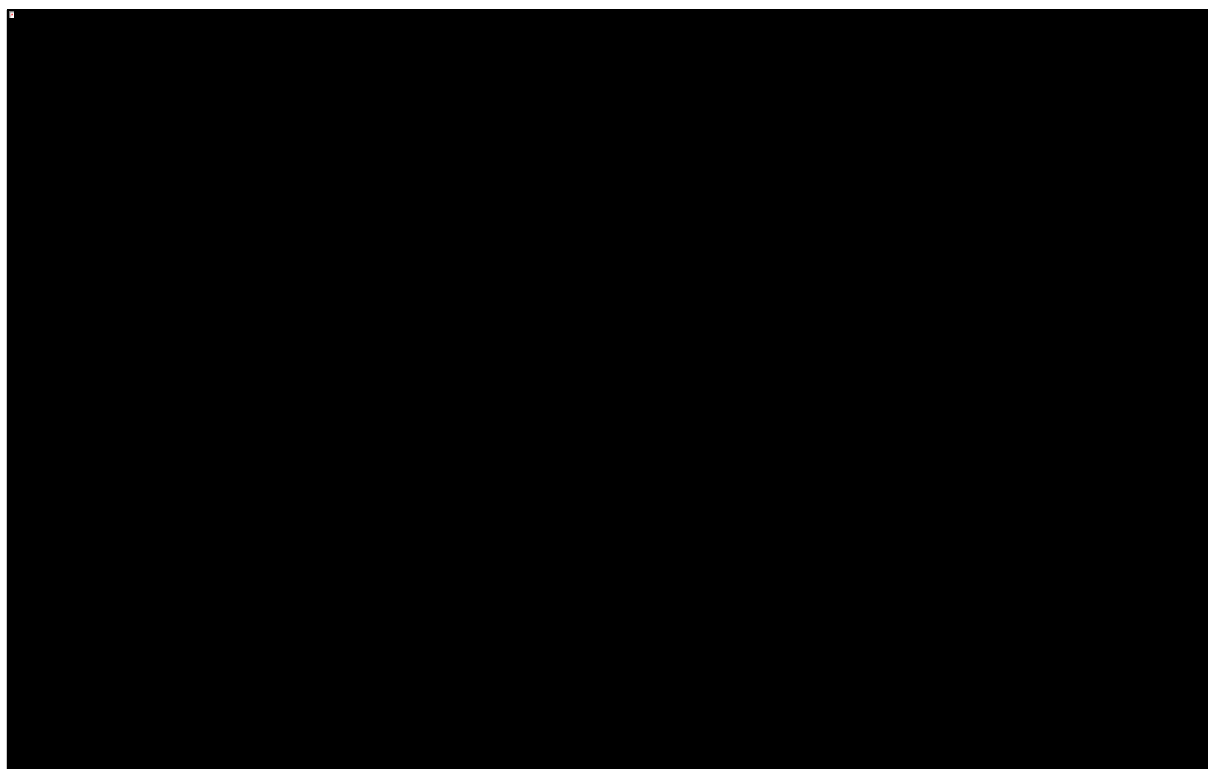
- Wprowadzenie refundacji kryzotynibu w II i kolejnych liniach leczenia (1 listopad 2016),
- Rozszerzenie warunków refundacji kryzotynibu na leczenie I linii (1 stycznia 2019),
- Wprowadzenie refundacji alektynibu w I i kolejnych liniach leczenia (1 lipca 2019),
- Wprowadzenie refundacji cerytynibu w I i kolejnych liniach leczenia oraz rozszerzenie wskazań refundacyjnych alektynibu o możliwość sekwencyjnego podania po cerytyniebie (1 stycznia 2020).

Ze względu na uwzględnienie w modelu rzeczywistego przepływu pacjentów pomiędzy liniami leczenia, proces modelowania rozpoczęto przed początkiem horyzontu czasowego analizy

Udziały rynkowe poszczególnych interwencji (CTH, CRZ, ALC, CER, LOR) w modelu są zmienne w czasie. Wyznaczono kilka kluczowych momentów czasowych, takich jak wprowadzenie zmian w programie czy stabilizacja udziałów danej interwencji na poziomie docelowym, [REDACTED] bądź też założeń przyjętych w innych analizach wpływu na budżet, udziały poszczególnych interwencji. Pomiędzy tymi punktami czasowymi zastosowano metodę interpolacji liniowej. [REDACTED]



Wykres 2. Porównanie zachowania funkcji liniowej oraz pierwiastkowej w przedziale [0,1].



W kolejnej tabeli zebrano informacje dotyczące wyznaczonych kluczowych punktów czasowych oraz udziałów rynkowych poszczególnych interwencji w tych punktach, w pierwszej linii leczenia (wspólne dla scenariusza aktualnego i nowego).

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 3. Udziały rynkowe w kluczowych punktach czasowych modelu – I linia leczenia.

Cykl modelu	Data	Powód zmiany udziałów	Udział CTH	Udział CRZ	Udział ALC	Udział CER
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

■

■

■

■

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 1]

[Redacted text block 2]

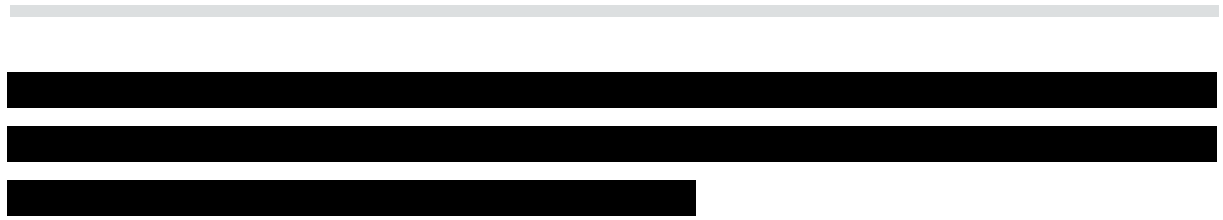
[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 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



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 4. Udziały rynkowe w kluczowych punktach czasowych modelu – II i kolejne linie leczenia (scenariusz aktualny).

Cykl modelu	Data	Powód zmiany	II linia po zastosowaniu CTH	II/III linia po zastosowaniu CRZ (i ew. CTH)			II linia po zastosowaniu ALC		II linia po zastosowaniu CER		III/IV linia po CER (i CRZ, ew. CTH)		III/IV linia po ALC (i CRZ, ew. CTH)		III/IV/V linia po zastosowaniu zarówno ALC i CER (i ew. CRZ, CTH)
			CRZ	CTH	ALC	CER	CTH	CER	CTH	ALC	CTH	ALC	CTH	CER	CTH
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 5. Udziały rynkowe w kluczowych punktach czasowych modelu –linie leczenia, w których możliwe jest podanie lorlatynibu (scenariusz nowy).

Cykl modelu	Data	Powód zmiany	II linia po zastosowaniu ALC			II linia po zastosowaniu CER			III/IV linia po CER (i CRZ, ew. CTH)			III/IV linia po ALC (i CRZ, ew. CTH)			III/IV/V linia po zastosowaniu zarówno ALC i CER (i ew. CRZ, CTH)	
			CTH	CER	LOR	CTH	ALC	LOR	CTH	ALC	LOR	CTH	CER	LOR	CTH	LOR
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

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

Kluczową kwestią różniącą scenariusz nowy od scenariusza aktualnego jest refundacja lorlatynibu.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] Założenie to dotyczy wszystkich ścieżek refundacji lorlatynibu. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W kolejnej tabeli przedstawiono kluczowe punkty czasowe wraz z udziałami rynkowymi, począwszy od momentu refundacji lorlatynibu w scenariuszu nowym.

4.1.2 Przepływ pacjentów modelowany przy pomocy krzywych przeżycia bez progresji choroby

Na podstawie oszacowania liczebności populacji pacjentów rozpoczynających pierwszą linię leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji w genie kinazy ALK,

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Przejście kohorty pacjentów do kolejnej linii leczenia odbywa się zgodnie z krzywą czasu do progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) dla danej interwencji. W Tabeli 6. przedstawiono źródła danych dla krzywych PFS dla poszczególnych interwencji.

Tabela 6. Źródła danych dotyczących czasu przeżycia bez progresji dla poszczególnych interwencji.

Interwencja	Linia leczenia	Źródło danych dotyczących PFS
Kryzotynib	I linia	Badanie ALEX (Peters 2017)
	II linia	Badanie PROFILE 1007 (Shaw 2013)
Alektynib	I linia	Badanie ALEX (Peters 2017)

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	Linia leczenia	Źródło danych dotyczących PFS
Cerytynib	II/III linia	Badanie ALUR (Novello 2018)
	I linia	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017)
	II/III linia	Badanie ASCEND-5 (Shaw 2017)
Chemioterapia	I linia	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017)
	II/III/IV linia	Badanie ALUR (Novello 2018)
Lorlatynib	II/III/IV linia	Model ekonomiczny ¹⁾ (AE Lorviqua 2020)

¹⁾ W przypadku lorlatynibu dostępna była krzywa czasu trwania leczenia wyznaczona na potrzeby modelu ekonomicznego i to ją wykorzystano do zamodelowania czasu trwania terapii lorlatynibem.

Podział pomiędzy I linią leczenia a kolejnymi oparty jest o wyniki badań klinicznych, które wskazują, że leczenie na wczesnym etapie choroby zaawansowanej prowadzi do uzyskania lepszych efektów klinicznych, w tym właśnie długości czasu przeżycia do progresji.

Aby zachować rozsądny poziom skomplikowania modelu, a także ujednolicić przyjęte założenia, do wszystkich krzywych dopasowano wykładniczy model, w którym PFS wyznacza się według wzoru:

$$PFS(t) = \gamma^t$$

gdzie γ jest parametrem wyznaczonym w procesie dopasowania modelu, zaś t – zmienną czasową, mierzoną w miesiącach. W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów γ wyznaczonych w procesie dopasowania do krzywych PFS z badań klinicznych.

Tabela 7. Parametry dopasowanych rozkładów wykładniczych i mediana czasu do kolejnej linii leczenia.

Interwencja	Linia leczenia	Wartość parametru γ	Mediana czasu do kolejnej linii leczenia
Kryzotynib	I linia	0,9383	10,89 miesięcy
	II linia	0,9048	6,93 miesięcy
Alektynib	I linia	0,9744	26,75 miesięcy
	II/III linia	0,9159	7,89 miesięcy
Cerytynib	I linia	0,9523	14,17 miesięcy
	II/III linia	0,8720	5,06 miesięcy
Chemioterapia	I linia	0,9300	9,56 miesięcy
	II/III/IV linia	0,8687	4,92 miesięcy
Lorlatynib	II/III/IV linia	■	■

Wykorzystanie danych z badań klinicznych specyficznych dla poszczególnych interwencji pozwala na wiarygodne zamodelowanie przepływu pacjentów i uwzględnienie w modelu takich kwestii jak szybkość

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

progresja w przypadku leczenia standardową chemioterapią, czy dłuższy okres do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w przypadku zastosowania wysoce skutecznych nowoczesnych terapii jak alektynib czy lorlatynib.

5 Podsumowanie założeń wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoważnych wariantach. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia dotyczące udziałów rynkowych, będące ważnymi danymi wejściowymi modelu.

Porównanie przyjętych założeń w wariantach skrajnych z założeniami wariantu podstawowego przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Założenia wariantów skrajnych analizy wpływu na budżet.

Założenie	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Komentarz
Wariant maksymalny				
Docelowe udziały ALC w pierwszej linii leczenia	■	■	■	■
Docelowe udziały ALC w drugiej linii leczenia (po CRZ)	■	■	■	■
Docelowy udział LOR w drugiej linii leczenia (po ALC)	■	■	■	■
Docelowy udział LOR w trzeciej linii leczenia (po CRZ -> ALC/CER)	■	■	■	■
Wariant minimalny				
Czas do przejęcia udziałów przez lorlatynib	■	■	■	■
Tempo przejmowania udziałów przez lorlatynib	■	■	■	■
Oszacowania wariantu maksymalnego oparto o ■				
■				

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 ramach wariantu minimalnego analizy zmieniono dwa kluczowe założenia dotyczące penetracji rynkowej wnioskowanej interwencji.

6 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Lorviqua 2020*). Wyznaczone w niej koszty cykliczne związane z leczeniem z wykorzystaniem alektynibu, cerytynibu, lorlatynibu bądź standardowej chemioterapii przeliczono na koszty miesięczne, które naliczono w każdym cyklu modelu wpływu na budżet, w którym pacjenci z populacji docelowej byli leczeni jedną z tych interwencji.

W analizie uwzględniono jedynie koszty związane z leczeniem populacji docelowej czyli równoważnie w liniach, w których w scenariuszu nowym możliwe jest podanie lorlatynibu (w liniach następujących bezpośrednio po zastosowaniu alektynibu lub cerytynibu).

Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*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

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty porównywanych interwencji (ALC, CER, CTH, LOR),
- Koszty administracji leczenia,
- Koszty diagnostyki i monitorowania,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty kolejnej linii leczenia,
- Koszty opieki końca życia.

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

Koszty ponoszone bezpośrednio w trakcie leczenia, tj. cykliczne koszty związane z refundacją leków, ich administracją, a także diagnostyką i monitorowaniem leczenia, naliczono w każdym cyklu miesięcznym, zgodnie z liczbą pacjentów pozostających na leczeniu.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczono całkowicie w pierwszym cyklu modelu, w którym pacjent rozpoczynał leczenia daną interwencją. Podobnie postąpiono z kosztami kolejnej linii leczenia, które naliczono bezpośrednio w momencie progresji po leczeniu lorlatynibem bądź też jednym z komparatorów. Koszty opieki końca życia naliczono całkowicie w cyklu, w którym nastąpiła progresja po kolejnej linii leczenia.

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, jako reprezentatywny dla standardowej chemioterapii będącej technologią zastępczą w liniach, w których możliwe jest zastosowanie lorlatynibu przyjęto schemat pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. W ramach kosztów kolejnej linii leczenia naliczono zaś koszty związane z czterema cyklami chemioterapii docetakselem (koszty lekowe i administracji).

Ze względu na równowagę przeprowadzonej analizy kosztów, pełny opis obliczeń i przyjętych założeń przedstawiono w dokumencie *AE Lorviqua 2020*.

Tabela 9 poniżej zawiera podsumowanie kosztów w uwzględnionych kategoriach w przeliczeniu na cykl miesięczny modelu (w analizie ekonomicznej cykle modelu miały długość 30 dni) wraz ze skróto- wym opisem sposobu jego wyznaczenia.

Tabela 9. Podsumowanie kosztów miesięcznych przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Kategoria	Koszt miesięczny	Opis przyjętych założeń
Lorlatynib		
Koszty lekowe	[REDAKTOWANO]	Na podstawie danych od Wnioskodawcy i dawkowania zgodnego z <i>ChPL Lorviqua</i> .
Koszty administracji	109,74 zł	Administracja co 30 dni rozliczana przy pomocy świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”
Koszty diagnostyki	327,25 zł	Na podstawie ryczaftu rocznego w programie lekowym
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANO]	Koszt jednostkowy poszczególnych zdarzeń przemnożony przez częstotliwość występowania w badaniu klinicznym
Alektynib		
Koszty lekowe	[REDAKTOWANO]	Na podstawie danych z odnalezionych postępowań przetargowych i dawkowania zgodnego z <i>ChPL Alecensa</i>
Koszty administracji	117,58 zł	Administracja co 28 dni rozliczana przy pomocy świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”
Koszty diagnostyki	327,25 zł	Na podstawie ryczaftu rocznego w programie lekowym
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANO]	Koszt jednostkowy poszczególnych zdarzeń przemnożony przez częstotliwość występowania w badaniu klinicznym
Cerytynib		
Koszty lekowe	[REDAKTOWANO]	Na podstawie danych z odnalezionych postępowań przetargowych i dawkowania zgodnego z <i>ChPL Zykadia</i>
Koszty administracji	109,74 zł	Administracja co 30 dni rozliczana przy pomocy świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”
Koszty diagnostyki	327,25 zł	Na podstawie ryczaftu rocznego w programie lekowym
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANO]	Koszt jednostkowy poszczególnych zdarzeń przemnożony przez częstotliwość występowania w badaniu klinicznym
Chemioterapia		
Koszty lekowe	688,07 zł	Na podstawie cen za miligram z raportów DGL NFZ i przyjętego dawkowania zgodnego z zaleceniami klinicznymi

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	Koszt miesięczny	Opis przyjętych założeń
Koszty administracji	355,24 zł	Administracja co 21 dni rozliczana przy pomocy świadczeń „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” lub „Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”
Koszty diagnostyki	270,40 zł	Comiesięczne rozliczenie świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Koszt jednostkowy poszczególnych zdarzeń przemnożony przez częstotliwość występowania w badaniu klinicznym
Wspólne kategorie kosztów		
Koszty kolejnej linii leczenia (Docetaksel)	Jednostkowy koszt na terapię: 1 395,19 zł	Koszt leczenia oraz administracji z wykorzystaniem docetakselu w liczbie czterech cykli chemioterapii
Koszty opieki końca życia	Jednostkowy koszt na terapię: 10 506,65 zł	Koszt świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie opieki paliatywnej odnaleziony w literaturze

7 Podsumowanie danych wejściowych modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe		
Liczebność populacji rozpoczynającej pierwszą linię leczenia		
Liczebność populacji docelowej		
Roczny przyrost liczebności		
Udziały rynkowe CTH, CRZ, ALC, CER i LOR	Zmienne w czasie, zestawienie przedstawiono w Rozdziale 4.1.1, str. 22	
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po zastosowaniu CTH	42%	<i>Dziadziuszko 2015</i>
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po zastosowaniu inhibitora ALK (I linia)		
Odsetek pacjentów kontynuujących		

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/komentarz
leczenie po zastosowaniu inhibitora ALK (II linia)		
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po zastosowaniu inhibitora ALK (III linia)		
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów przedstawiono w Tabeli 9, str. 33).	<i>AE Lorviqua 2020</i>
Inne parametry		
Data rozpoczęcia refundacji leku Lorviqua		
Długość horyzontu czasowego		
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie własne
Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia	Na podstawie modeli wykładniczych dopasowanych do krzywych PFS z badań klinicznych (zestawienie parametrów dopasowania przedstawiono w Tabeli 7, str. 29).	Dopasowanie do danych z badań <i>Peters 2017, Shaw 2013, Novello 2018, Soria 2017, Shaw 2017 i NCT01970865</i>

8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie wyników modelu w scenariuszu aktualnym na rok 2019. Definicja populacji docelowej zakłada wcześniejsze leczenie pacjentów z wykorzystaniem alektynibu, który status leku refundowanego ze środków publicznych otrzymał 1 lipca 2019 roku. Ze względu na stopniowe przejmowanie udziałów rynkowych przez ALC oraz oczekiwanie na progresję po jego zastosowaniu, w populacji docelowej zrealizowane będzie w tym roku jedynie 1,8 miesiący leczenia z wykorzystaniem standardowej chemioterapii.

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 11. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria kosztów	Wydatki płatnika
Koszty lekowe	1 257 zł
Koszty administracji leczenia	649 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	494 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	83 zł
Koszty kolejnej linii leczenia	71 zł
Koszty opieki końca życia	42 zł
Całkowite koszty	2 579 zł

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzącym w skład populacji docelowej w 2019 roku oszacowano na kwotę około **2,6 tys. zł**.

9 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariacie podstawowym analizy, wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

9.1 Wariant podstawowy

9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 12 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz / terapia	1. rok	2. rok
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
LOR	[REDACTED]	[REDACTED]
W tym refundacja Lorviqua	[REDACTED]	[REDACTED]
CTH	[REDACTED]	[REDACTED]
ALC	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
CTH	[REDACTED]	[REDACTED]
ALC	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

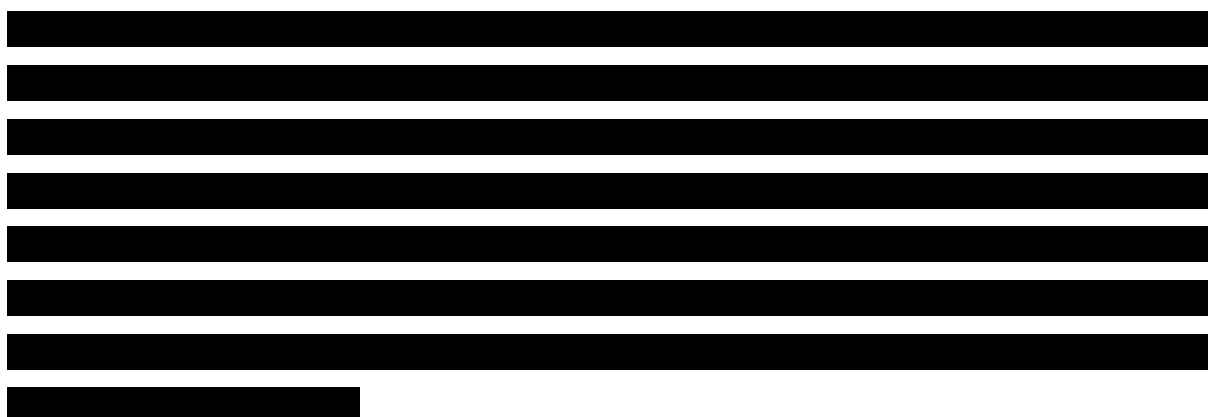
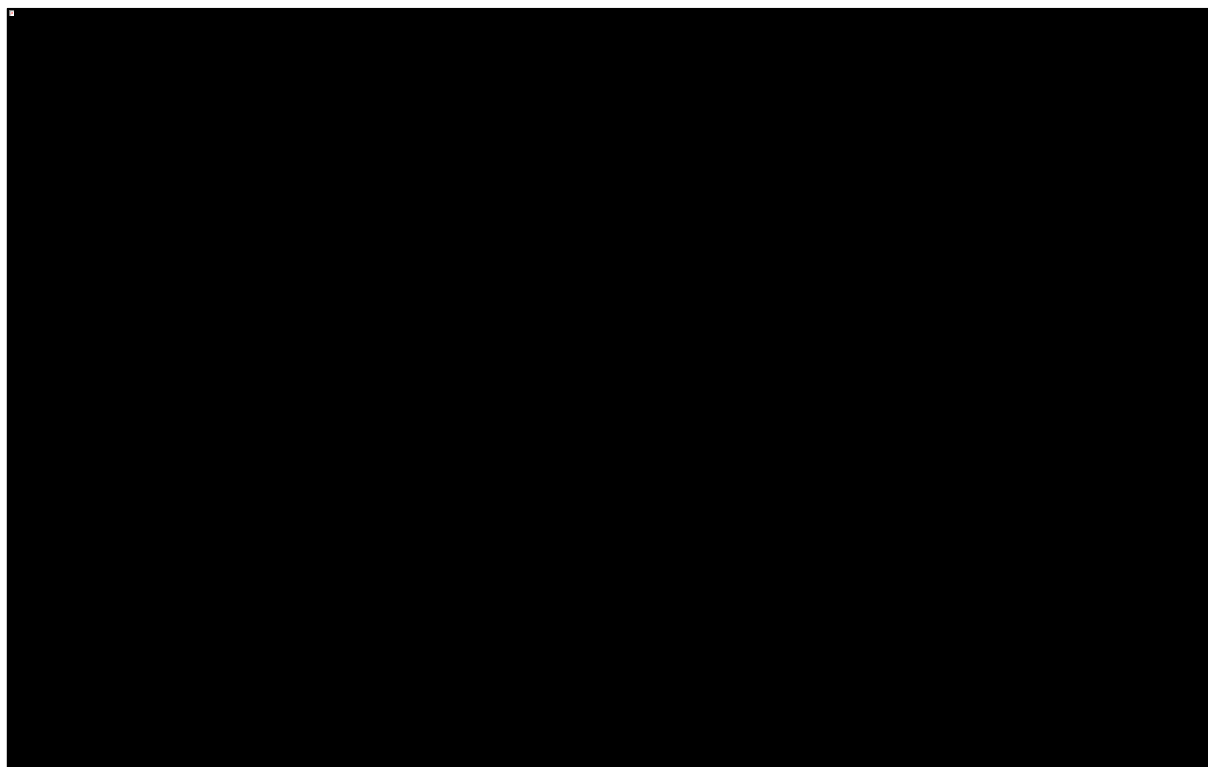
Lorviqua (lorlatynib)

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



Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych latach.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z uwzględnieniem 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

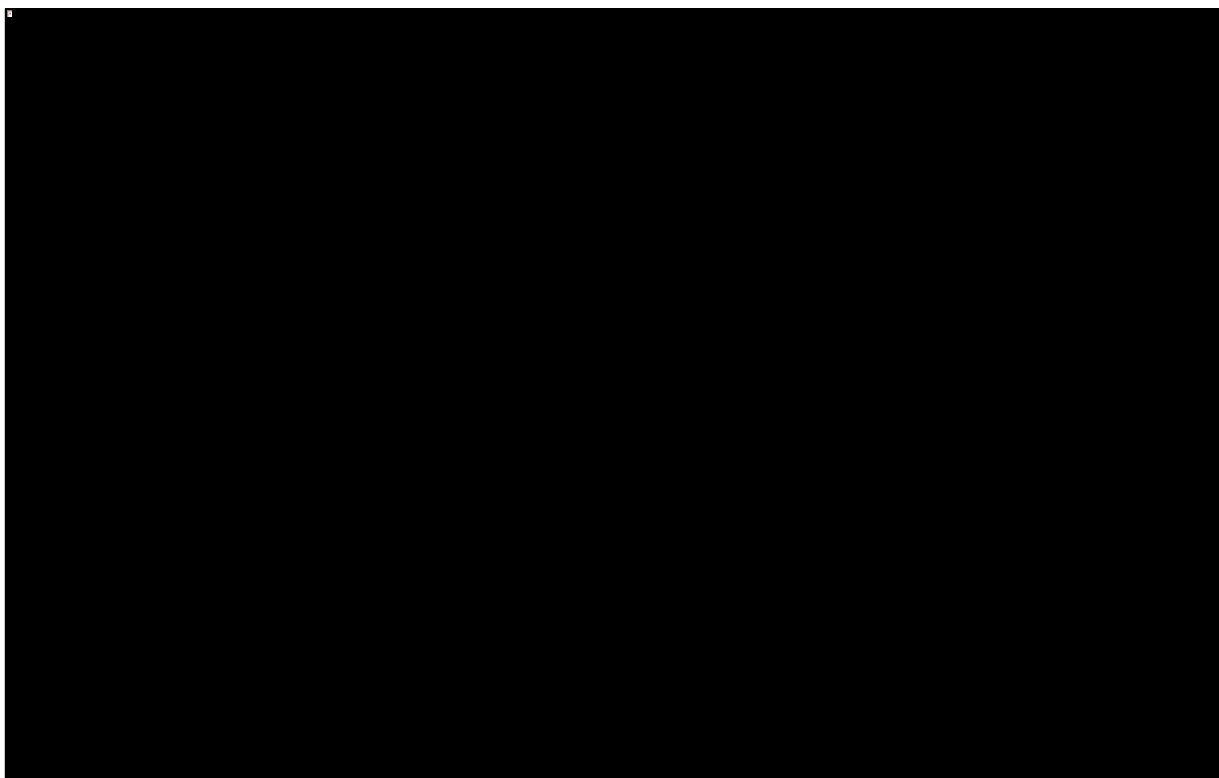
9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy z pominięciem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Lorviqua.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz / terapia	1. rok	2. rok
Scenariusz nowy		
LOR		
W tym refundacja Lorviqua		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Scenariusz istniejący		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Wydatki inkrementalne		

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant bez uwzględnienia RSS.



9.1.3 Prognoza zapotrzebowania na lek Lorviqua

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące zapotrzebowania na opakowania leku Lorviqua w kolejnych latach analizy. Została ona obliczona na podstawie łącznej liczby pacjento-miesiący leczenia z wykorzystaniem lorlatynibu w scenariuszu nowym w danym roku analizy. Przyjęto założenie, spójne z analizą ekonomiczną *AE Lorviqua 2020*, że udział opakowania Lorviqua 30 tab. a 100 mg w całkowitej kwocie refundacji wyniesie ■■■■, pozostała część przypadnie na drugie dostępne opakowanie, Lorviqua 90 tab. a 25 mg.

Tabela 14. Liczba zrefundowanych opakowań w kolejnych latach analizy wpływu na budżet.

Opakowanie	1. rok	2. rok
Lorviqua 30 tab. a 100 mg	■■■	■■■
Lorviqua 90 tab. a 25 mg	■■■	■■■

9.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

Założenia wariantów skrajnych przedstawiono w Rozdziale 5 (str. 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

9.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.

Scenariusz / terapia	1. rok	2. rok
Scenariusz nowy		
LOR		
W tym refundacja Lorviqua		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Scenariusz istniejący		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Wydatki inkrementalne		

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 16. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz / terapia	1. rok	2. rok
Scenariusz nowy		
LOR		
W tym refundacja Lorviqua		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Scenariusz istniejący		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Wydatki inkrementalne		

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

9.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.

Scenariusz / terapia	1. rok	2. rok
Scenariusz nowy		
LOR		
W tym refundacja Lorviqua		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Scenariusz istniejący		
CTH		
ALC		
CER		
Pozostałe koszty		
Wydatki inkrementalne		

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 18. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz / terapia	1. rok	2. rok
Scenariusz nowy	████████	████████
LOR	████████	████████
W tym refundacja Lorviqua	████████	████████
CTH	████████	████████
ALC	██████	██████
CER	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████
CTH	████████	████████
ALC	██████	██████
CER	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

Wyniki analizy w wariantcie maksymalnym zachowują się analogicznie zarówno w przypadku uwzględnienia RSS, jak i jego braku.

9.3 Analiza wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło / komentarz
1	Cena leku Lorviqua +10%	[REDACTED]	[REDACTED]	AOTMiT 2016
2	Cena leku Lorviqua -10%	[REDACTED]	[REDACTED]	AOTMiT 2016
3	Udziały docelowe lorlatynibu w liniach, w których konkuruje on jedynie z chemioterapią	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
4	Roczny wzrost populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po zastosowaniu inhibitora ALK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	Tempo przejmowania udziałów przez lorlatynib	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
7	Czas do osiągnięcia udziałów docelowych przez lorlatynib	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne

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

9.3.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Kolejna tabela prezentuje wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
1	Scenariusz nowy	■	■
	Scenariusz aktualny	■	■
	Inkrementalne	■	■
2	Scenariusz nowy	■	■
	Scenariusz aktualny	■	■
	Inkrementalne	■	■
3	Scenariusz nowy	■	■
	Scenariusz aktualny	■	■
	Inkrementalne	■	■
4	Scenariusz nowy	■	■
	Scenariusz aktualny	■	■
	Inkrementalne	■	■
5	Scenariusz nowy	■	■
	Scenariusz aktualny	■	■
	Inkrementalne	■	■

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

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
6	Scenariusz nowy		
	Scenariusz aktualny		
	Inkrementalne		
7	Scenariusz nowy		
	Scenariusz aktualny		
	Inkrementalne		

Lorviqua (lorlatynib)

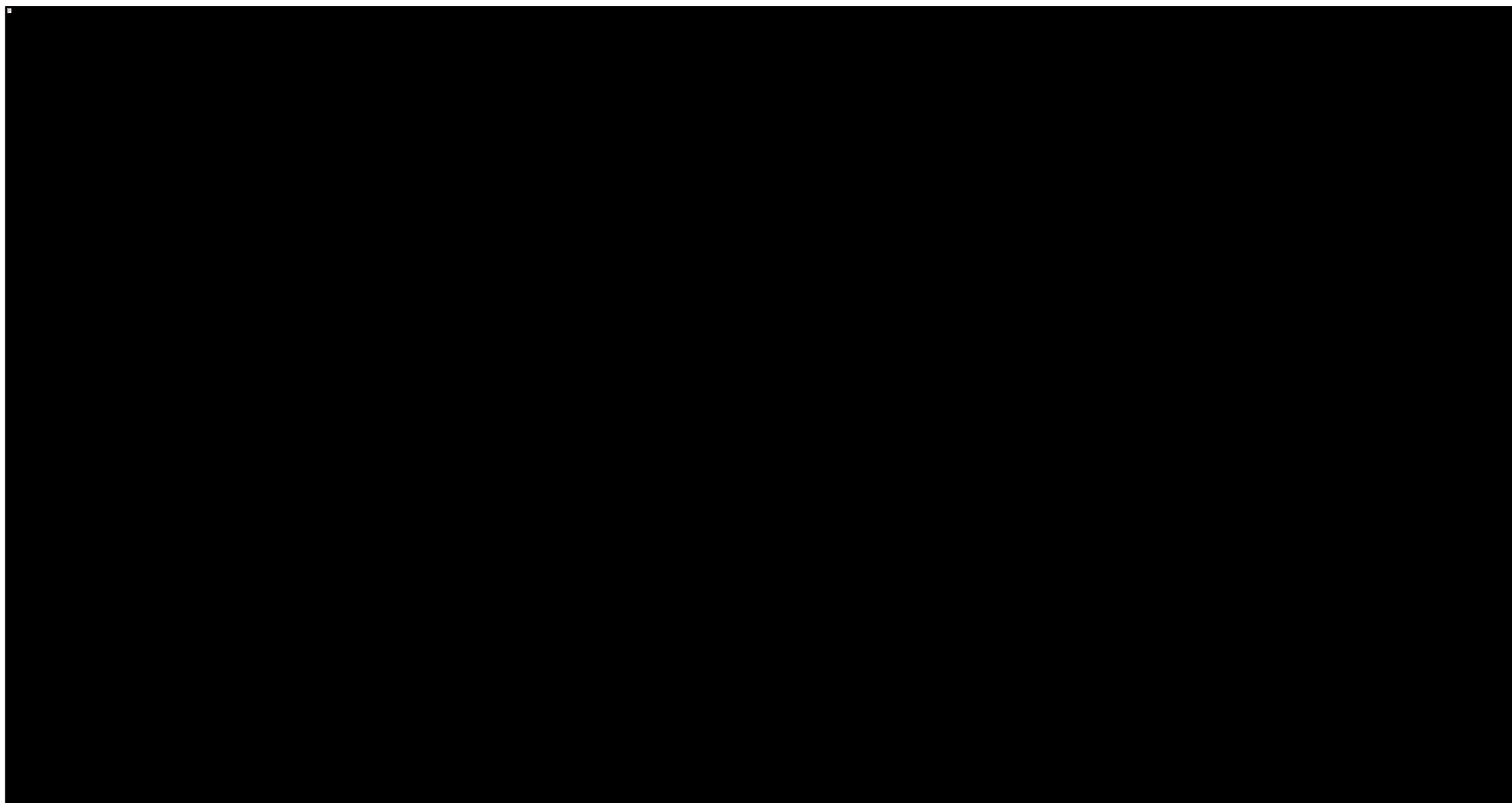
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



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

Wykres 5. Odchylenie wyników analizy wrażliwości (wariant z uwzględnieniem 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

9.3.3 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 21 przedstawia wyniki analizy w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
1	Scenariusz nowy	██████	██████
	Scenariusz aktualny	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████
2	Scenariusz nowy	██████	██████
	Scenariusz aktualny	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████
3	Scenariusz nowy	██████	██████
	Scenariusz aktualny	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████
4	Scenariusz nowy	██████	██████
	Scenariusz aktualny	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████
5	Scenariusz nowy	██████	██████
	Scenariusz aktualny	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████

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

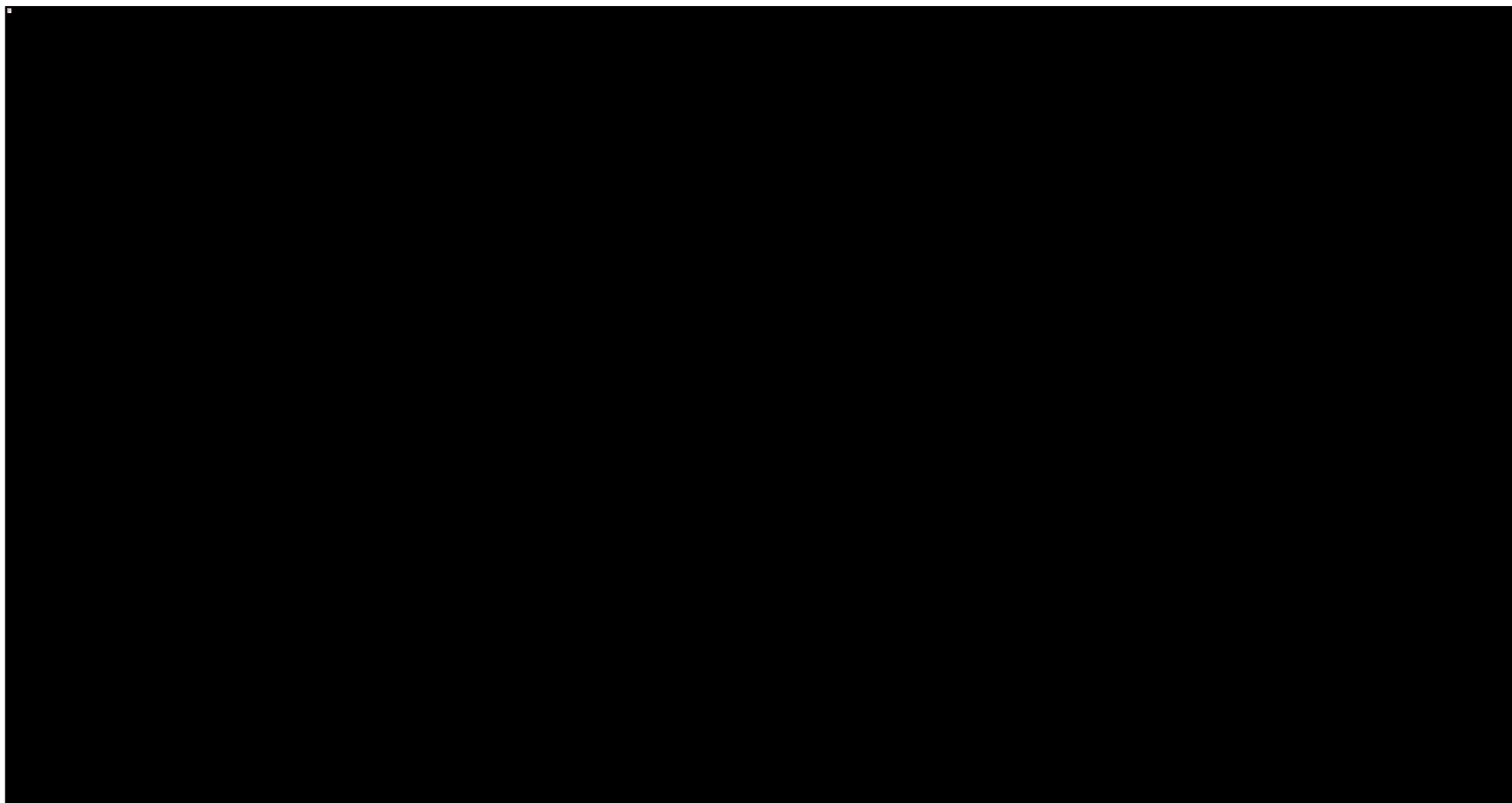
Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
6	Scenariusz nowy	██████	██████
	Scenariusz aktualny	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████
7	Scenariusz nowy	██████	██████
	Scenariusz aktualny	██████	██████
	Inkrementalne	██████	██████

Zmiany wyników w wariancie bez uwzględnienia RSS są analogiczne jak w wariancie z jego uwzględnieniem. Na kolejnej stronie, w sposób graficzny przedstawiono zestawienie zmian wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w wariancie bez uwzględnienia 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

Wykres 6. Odchylenie wyników analizy wrażliwości (wariant bez uwzględnienia 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

10 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania lorlatynibu (produktu leczniczego Lorviqua) w ramach programu lekowego leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itp. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zdefiniowane w opisie programu lekowego (Załącznik 14.2, str. 59).

11 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Lorviqua ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Lorviqua ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 22).

Tabela 22. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Lorviqua.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Znaczna korzyść dla populacji chorych na zaawansowanego raka płuca z obecnością rearanżacji w genie kinazy ALK, u których doszło do progresji po zastosowaniu alektynibu bądź cerytynibu (AKL Lorviqua 2020).
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody	Tak, obecnie u części pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej stosowana jest standardowa chemioterapia, która cechuje się minimalną

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

Kryterium	Ocena
leczenia	korzyścią kliniczną dla pacjentów (<i>APD Lorviqua 2020</i>).
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

12 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego efektu jaki miałyby refundacja produktu Lorviqua (lorlatynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)” w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że liczebność populacji docelowej dla lorlatynibu, zgodnej z proponowanym programem lekowym (Załącznik 14.2, str. 59) wynosi około [REDACTED]. Ogólna liczebność pacjentów leczonych w pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK wynosi około [REDACTED], z tego po uwzględnieniu oszacowanych udziałów rynkowych poszczególnych technologii oraz odsetków pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych liniach otrzymano liczebność populacji docelowej [REDACTED].

W analizie wpływu na budżet założono, że zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego, w ramach praktyki klinicznej będzie szeroko stosowane sekwencjonowanie inhibitorów kinazy ALK II generacji, tj. alektynibu i cerytynibu. Oznacza to, że na niektórych etapach leczenia lorlatynib będzie bezpośrednio konkurował z tymi interwencjami. Biorąc pod uwagę wytyczne postępowania klinicznego

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

omówione w analizie problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2020*), jest to postępowanie niestandardowe, gdyż wytyczne wskazują, że ustalając ścieżkę leczenia pacjenta z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK należy dążyć do podawania w kolejnych liniach leczenia inhibitorów coraz to nowszej generacji, aż do wyczerpania opcji terapeutycznych. Ścisłe trzymanie się wytycznych, a także zakresu wskazań, w których rekomendowane jest zastosowanie alektynibu i cerytynibu (*ChPL Alecensa, ChPL Zykadia*) oznaczałoby wykluczenie wymiennego stosowania tych dwóch interwencji.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że

Na potrzeby analizy wpływu na budżet przygotowano model rynku leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji w genie kinazy ALK. Opracowany model składa się z dwóch głównych części: podziału rynku pomiędzy poszczególne technologie medyczne stosowane w kolejnych liniach leczenia (z podziałem na scenariusz nowy i aktualny) oraz przepływu pacjentów pomiędzy liniami leczenia modelowanego przy pomocy krzywych PFS z badań klinicznych.

Model jest jedynie uproszczonym przedstawieniem wysoce skomplikowanego w rzeczywistości zagadnienia, w ramach którego koniecznym było przyjęcie wielu założeń, pozwalających na wiarygodne oszacowanie wymaganych wielkości, przy jednoczesnym zachowaniu rozsądnego poziomu szczegółowości. Wśród kwestii pominiętych w ramach procesu modelowania, a mogących mieć wpływ na wyniki analizy należy przede wszystkim wymienić dwie kwestie:

- Wiarygodność przyjętych założeń dotyczących podziału rynku leczenia,
- Dopasowanie prostych modeli wykładniczych do krzywych PFS.

W ostatnim czasie w programie lekowym, w ramach którego stosowane są dotychczas refundowane inhibitory kinazy ALK (kryzotynib, alektynib, cerytynib) nastąpiło wiele znaczących zmian, mających fundamentalny wpływ na udziały rynkowe poszczególnych interwencji. Ich uwzględnienie wymagało uzależnienia udziałów od czasu, a także prognozowanie ich na kolejne lata horyzontu czasowego analizy. Prognozy oparto o [REDACTED] a także dotychczasowo publikowane i oceniane przez AOTMiT analizy wnioskodawców dla leków Alunbrig®, Alecensa® czy Zykadia®, wspomagane własnymi oszacowaniami i obliczeniami w kwestiach nieporuszonych przez dotychczasowo przygotowywane analizy. Wiarygodność wykorzystanych danych, pomimo pozytywnej oceny części z nich w ramach dotychczasowych analiz weryfikacyjnych AOTMiT, należy uznać za ograniczoną, szczególnie ze względu na łączenie wielu założeń w jednym modelu. W celu uniknięcia ewentualnych błędów na korzyść ocenianej interwencji, w przypadku wątpliwości w analizie starano się przyjmować najmniej korzystne dla lorlatynibu założenia [REDACTED] [REDACTED]), tzn. takie, które prowadzą do największych różnic inkrementalnych pomiędzy rozważanymi scenariuszami. Na tej podstawie można uznać, że wariant podstawowy i wariant minimalny, w którym przetestowano wpływ tych założeń na wyniki analizy są równie wiarygodne i w procesie podejmowania decyzji powinny być rozważane równolegle.

Drugą kwestią, która może mieć znaczący wpływ na wyniki analizy był sposób wykorzystania danych odnoszących się do czasów przeżycia bez progresji, wykorzystywanych w celu modelowania przepływu pacjentów. Dla wszystkich interwencji, do krzywych Kaplana-Meiera z odpowiednich badań klinicznych, dopasowano wykładnicze modele ekstrapolujące je na czas horyzontu czasowego analizy. Model wykładniczy wybrano z dwóch względów: po pierwsze jest to jedyny model jednoparametrowy szeroko wykorzystywany w analizie przeżycia – co wpływa korzystnie na wiarygodność modelowania, nie zwiększając sztucznie skomplikowania modelu, a po drugie w przeciwieństwie do np. krzywych log-normalnych czy też log-logistycznych, krzywa wykładnicza ma stosunkowo „krótki ogon”, tzn. jest szybko zbieżna do 0, co w kontekście jej zastosowania do modelowania przepływu pacjentów jest cechą konserwatywną, przyspieszającą czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia.

13 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lorviqua spowoduje [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

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Refundacja lorlatynibu stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji pacjentów i umożliwiłaby optymalne sekwencjonowanie leczenia u pacjentów ze zdiagnozowaną obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Obecnie lekarze dobierając leczenie dla pacjentów muszą decydować pomiędzy wyborem w pierwszej linii leczenia skuteczniejszego inhibitora II generacji (leczeniem z wyboru jest alektynib), obarczonego brakiem refundowanej skutecznej strategii leczenia po progresji, szczególnie w przypadku wystąpienia u pacjenta przerzutów do centralnego układu nerwowego, a sekwencją leczenia najpierw inhibitorem I generacji (kryzotynib), a następnie inhibitorem II generacji (alektynib lub cerytynib). **Refundacja lorlatynibu będącego inhibitorem III generacji, znacznie rozszerzyłaby dostępne strategie terapeutyczne zapewniając dodatkową ścieżkę dla pacjentów, którzy wykorzystali już wszystkie aktualnie dostępne opcje leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK.**

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [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]		

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 PROGRAMU	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[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

14.3 Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych

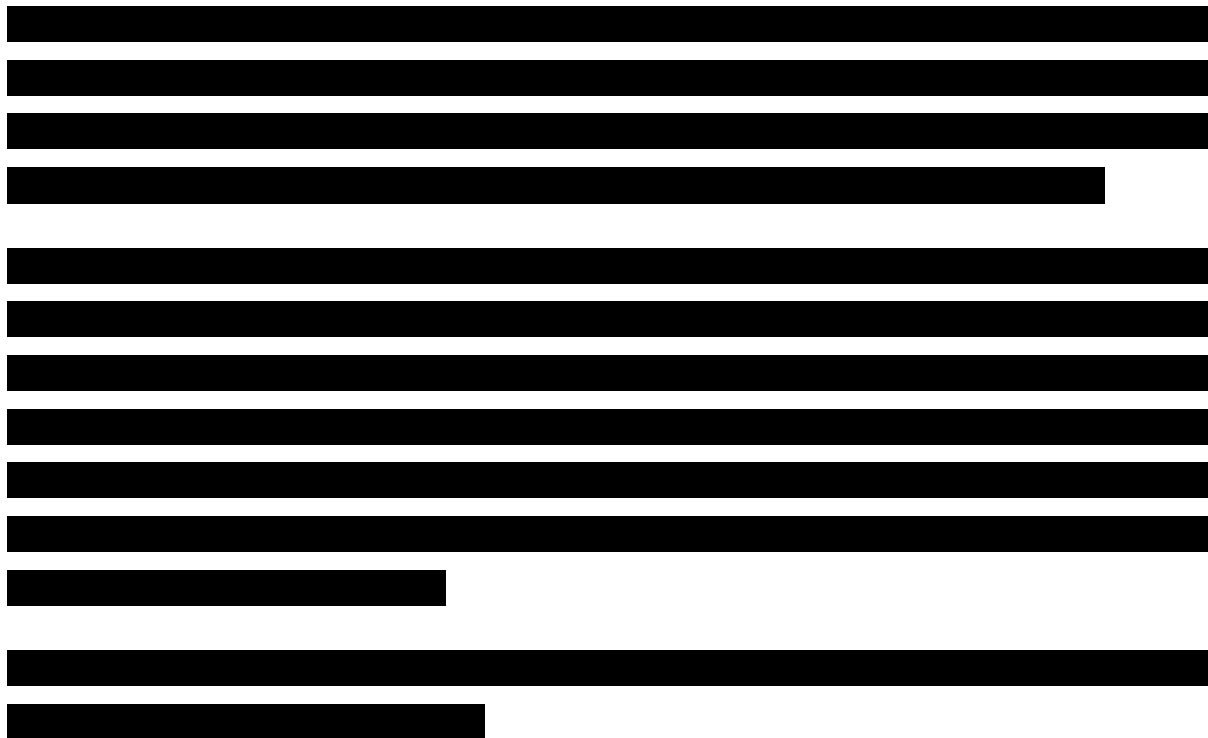


Tabela 24. Podstawowe dane ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym.

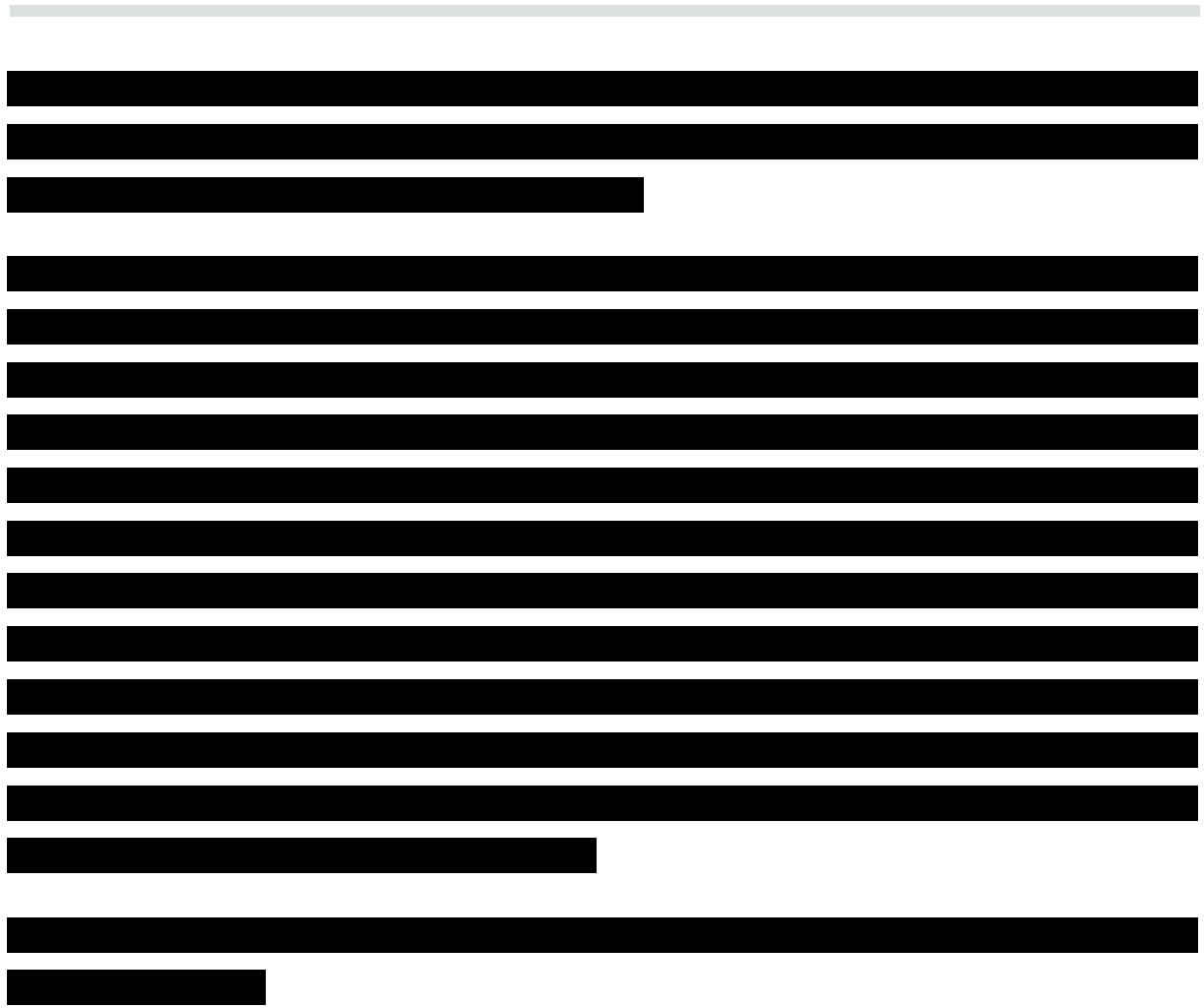
Lorviqua (lorlatynib)

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 containing multiple lines of blacked-out content]

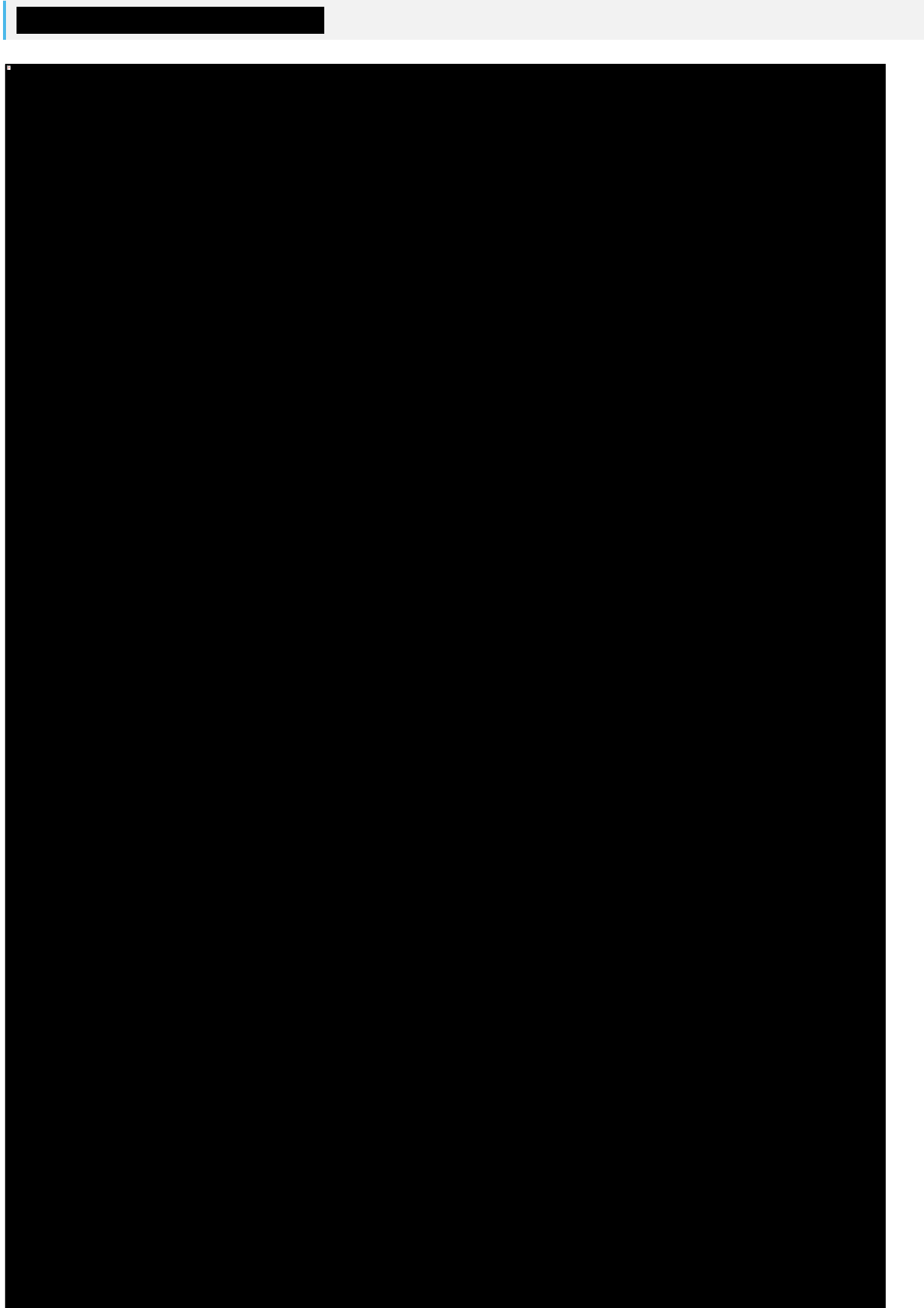
Lorviqua (lorlatynib)

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



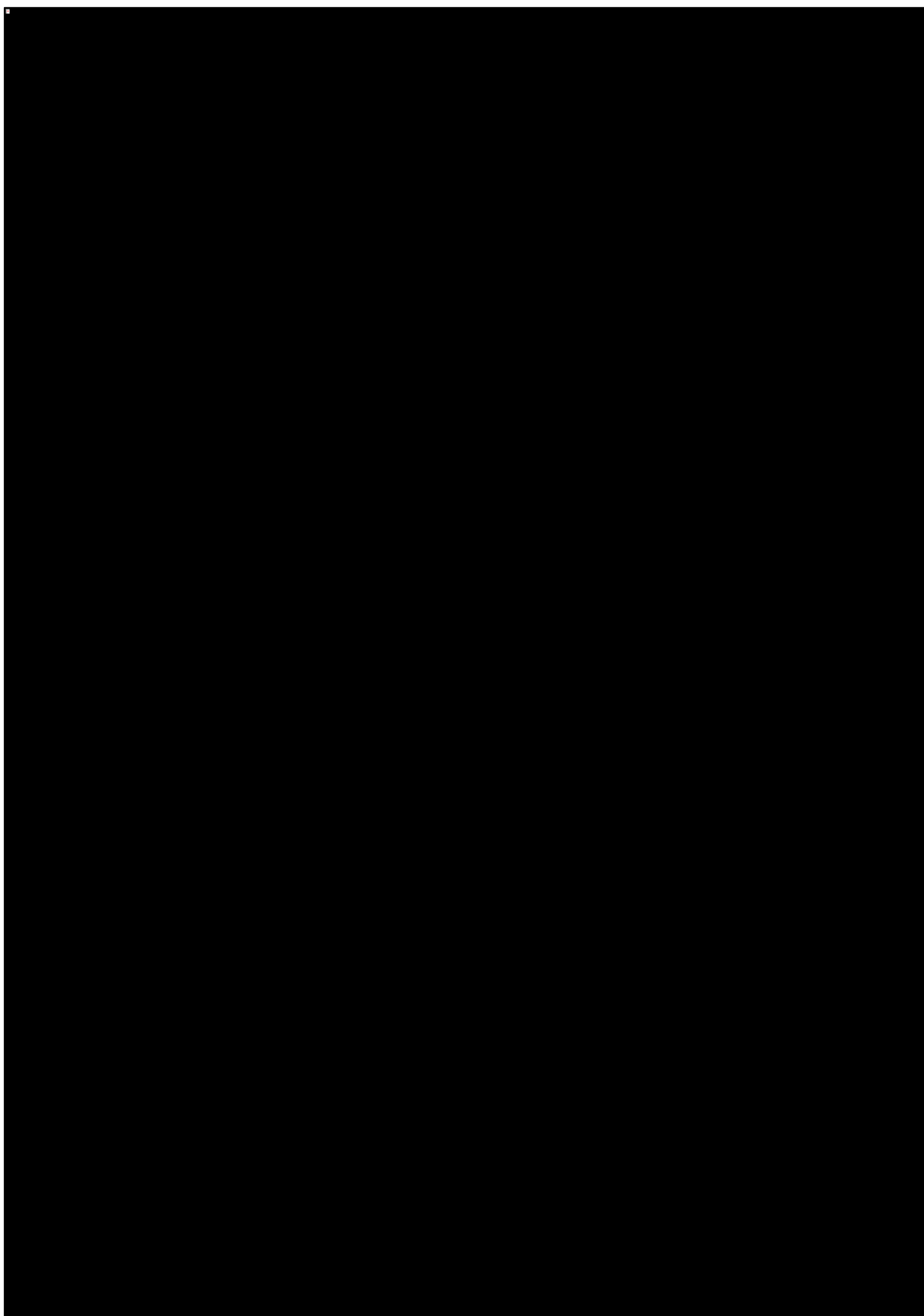
Lorviqua (lorlatynib)

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



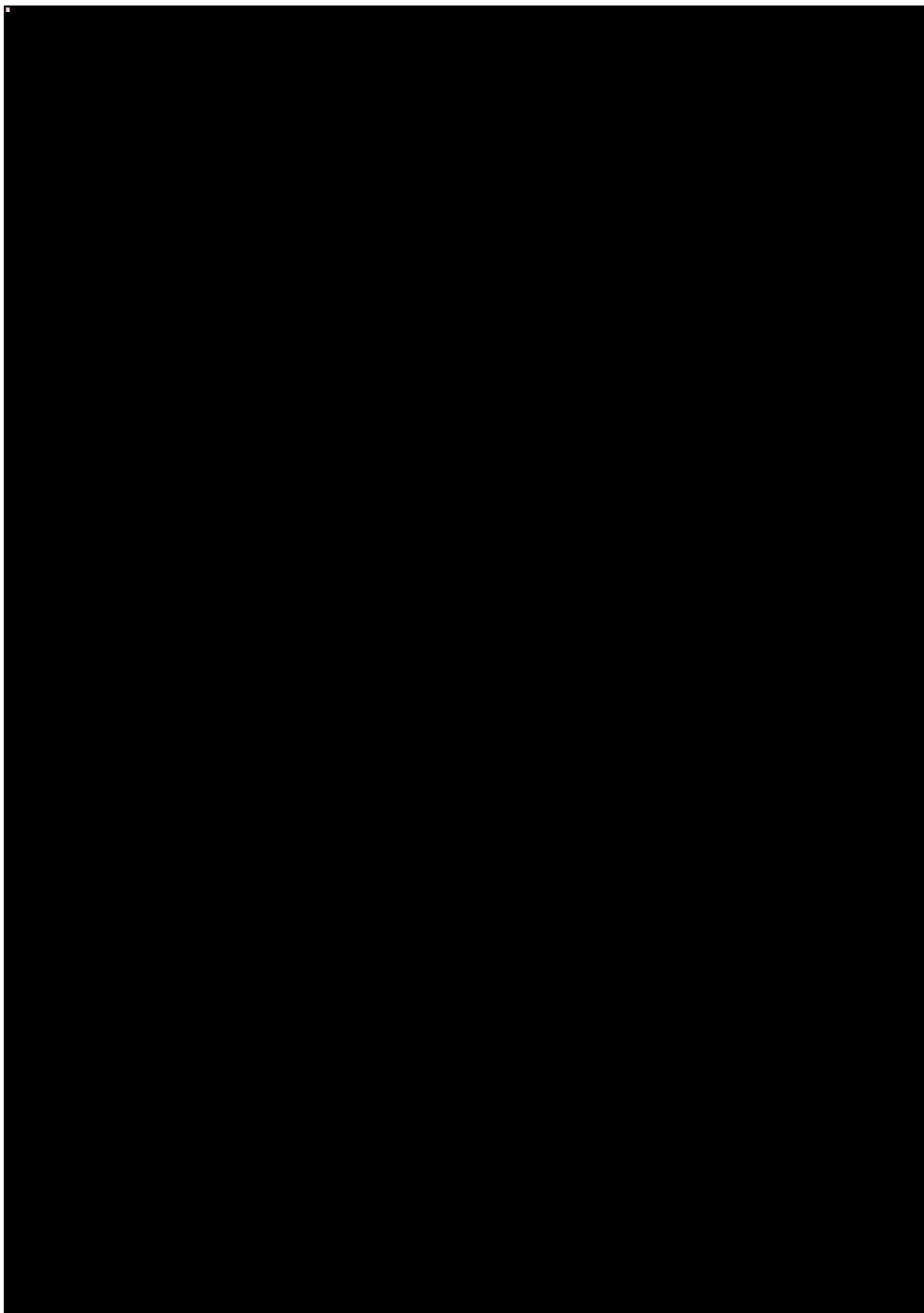
Lorviqua (lorlatynib)

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



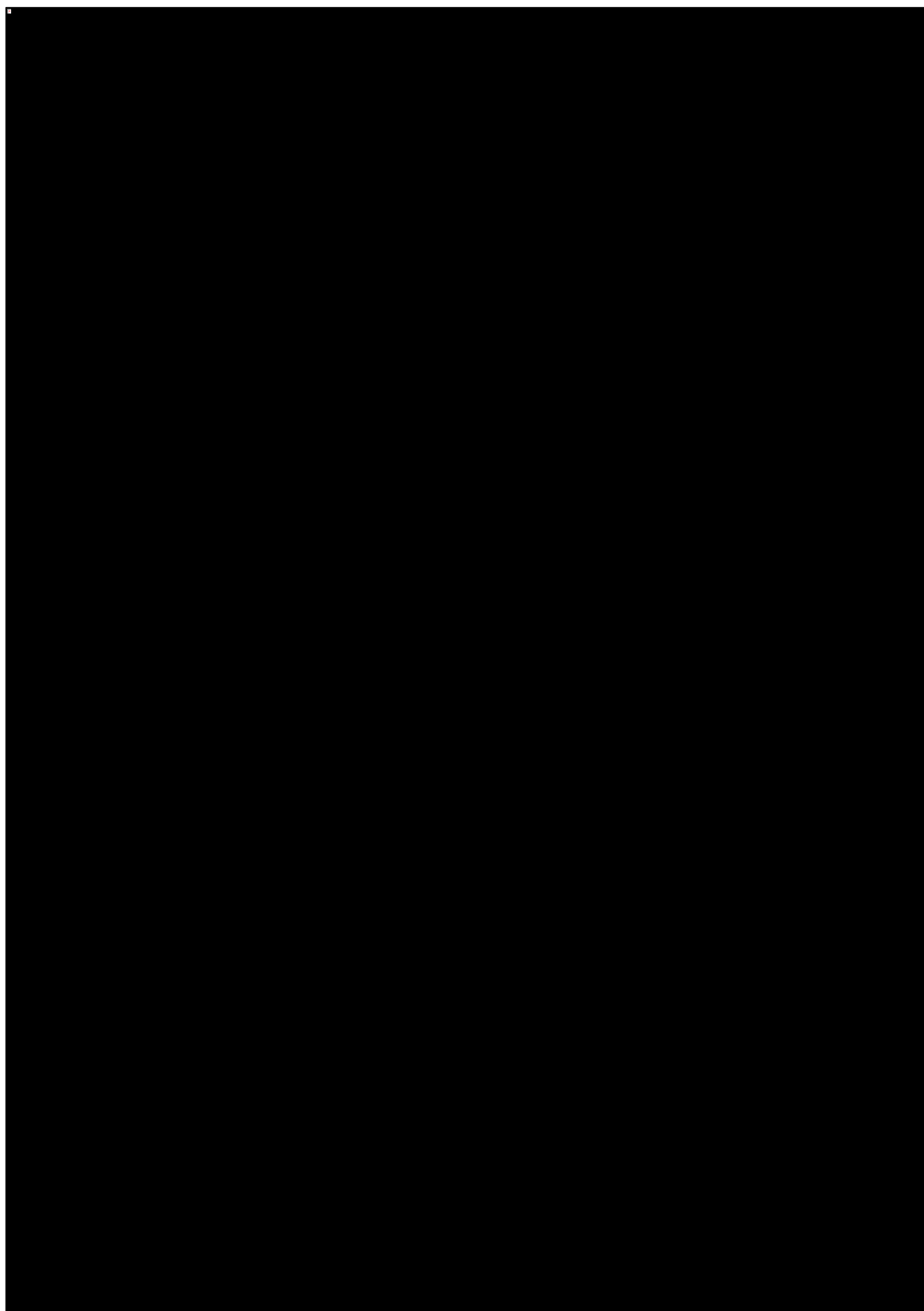
Lorviqua (lorlatynib)

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



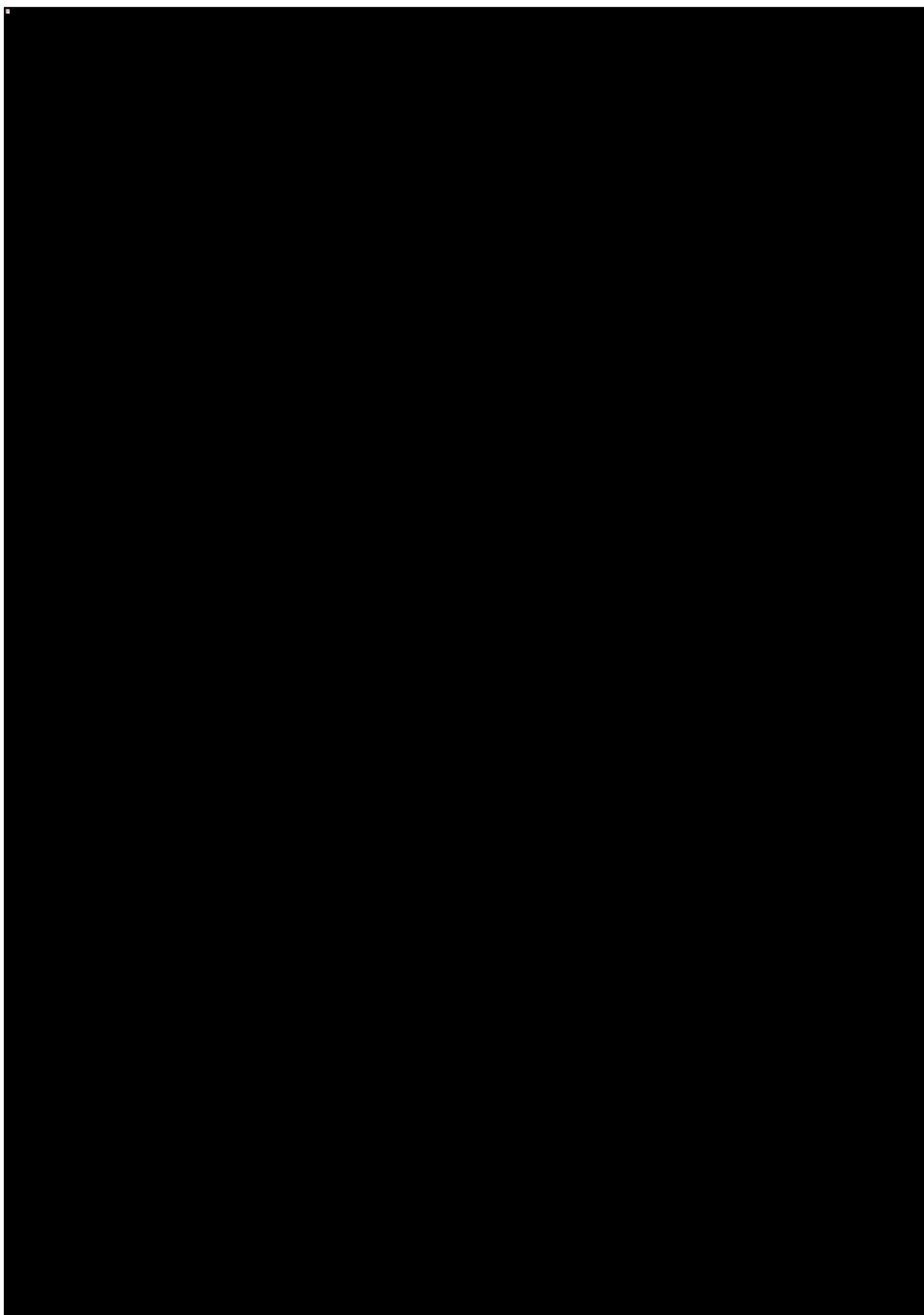
Lorviqua (lorlatynib)

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



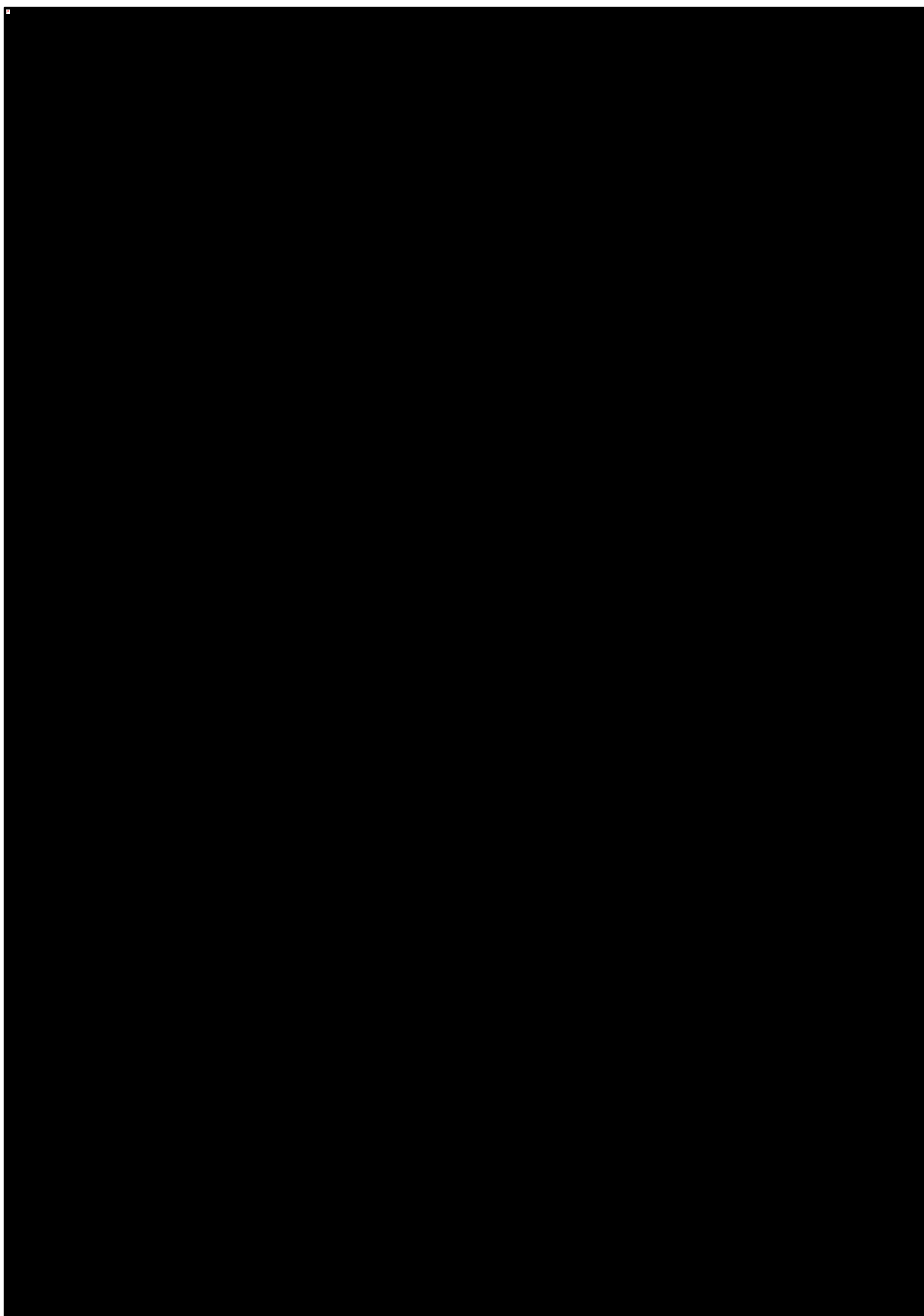
Lorviqua (lorlatynib)

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



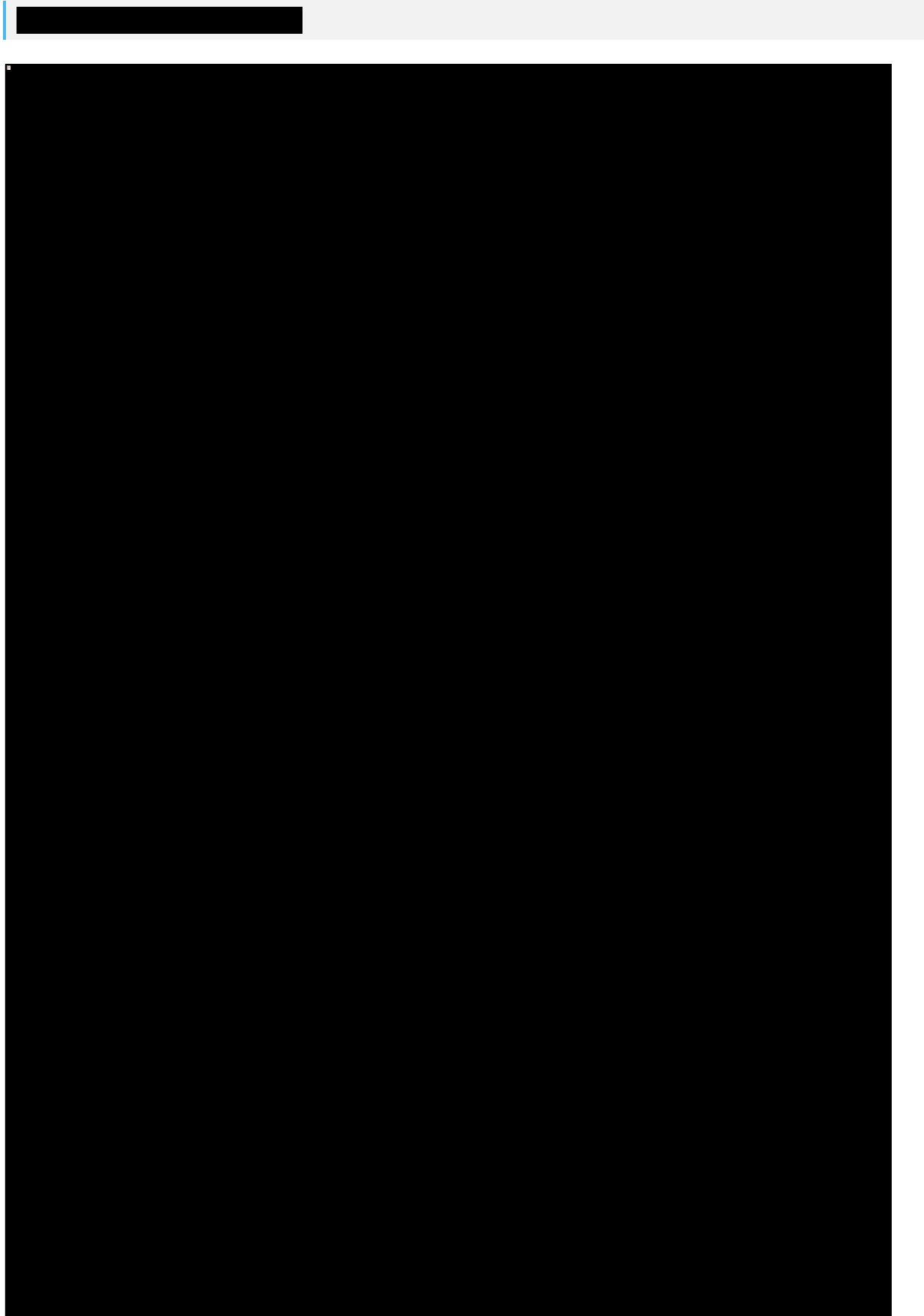
Lorviqua (lorlatynib)

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



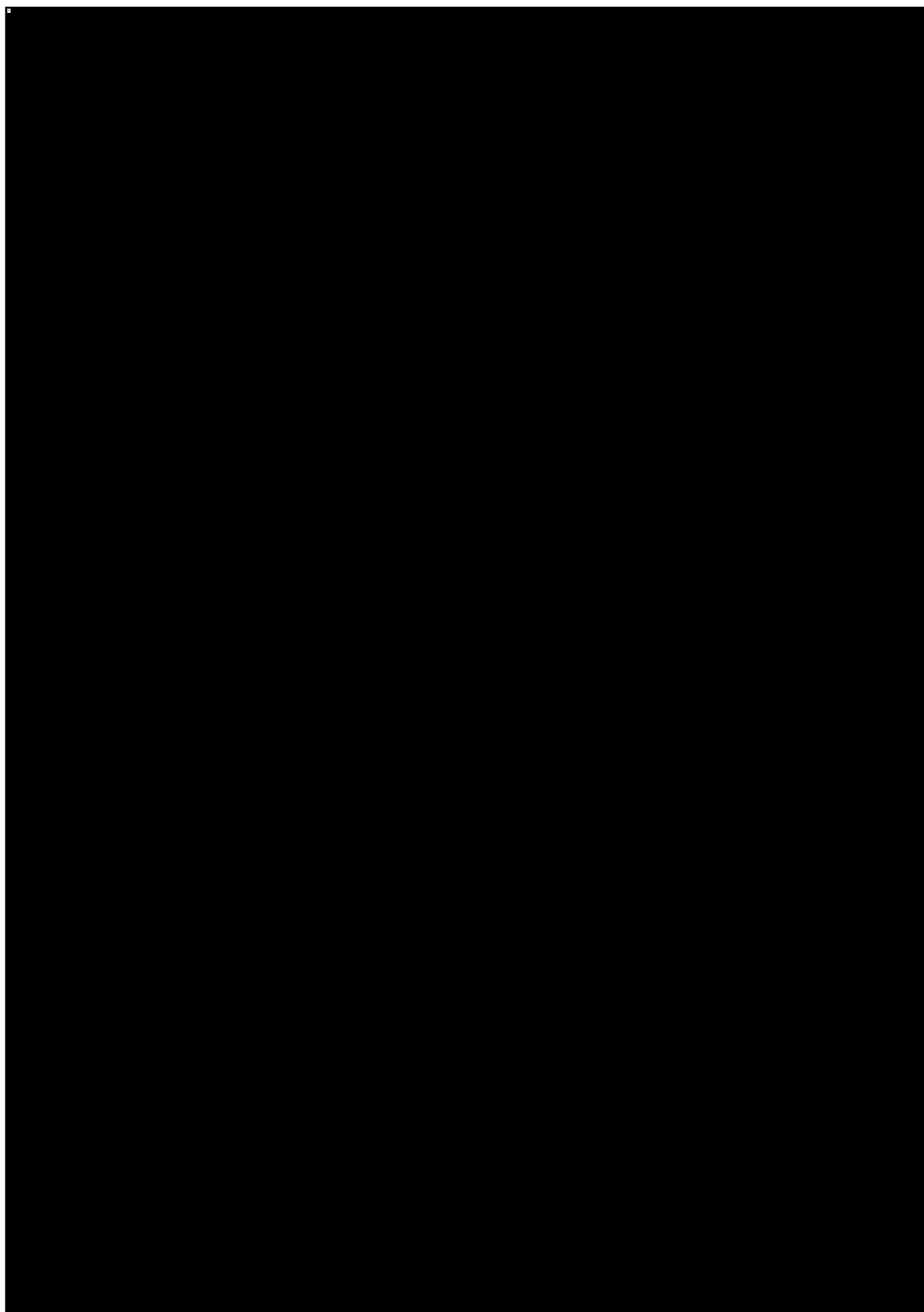
Lorviqua (lorlatynib)

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



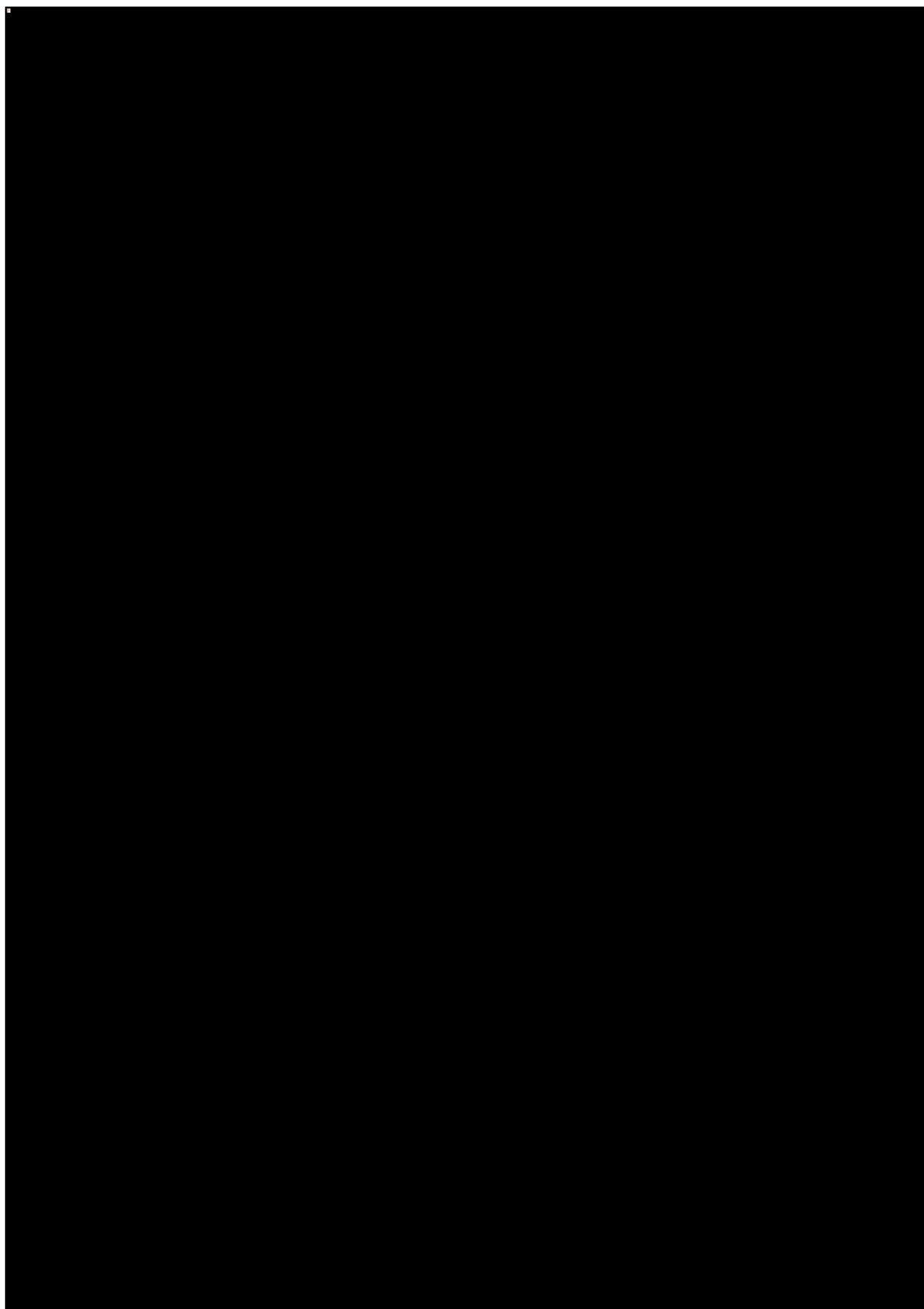
Lorviqua (lorlatynib)

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



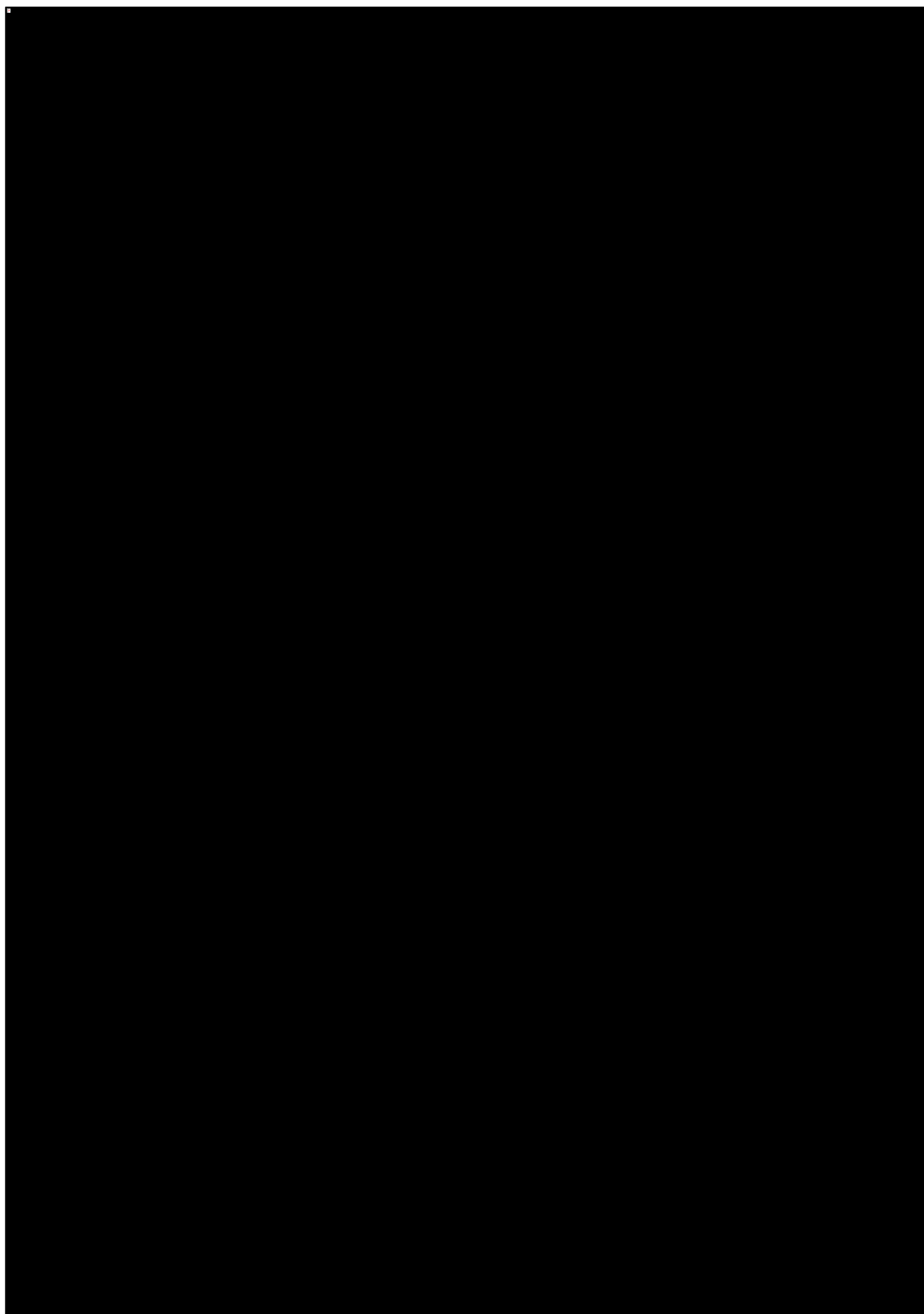
Lorviqua (lorlatynib)

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



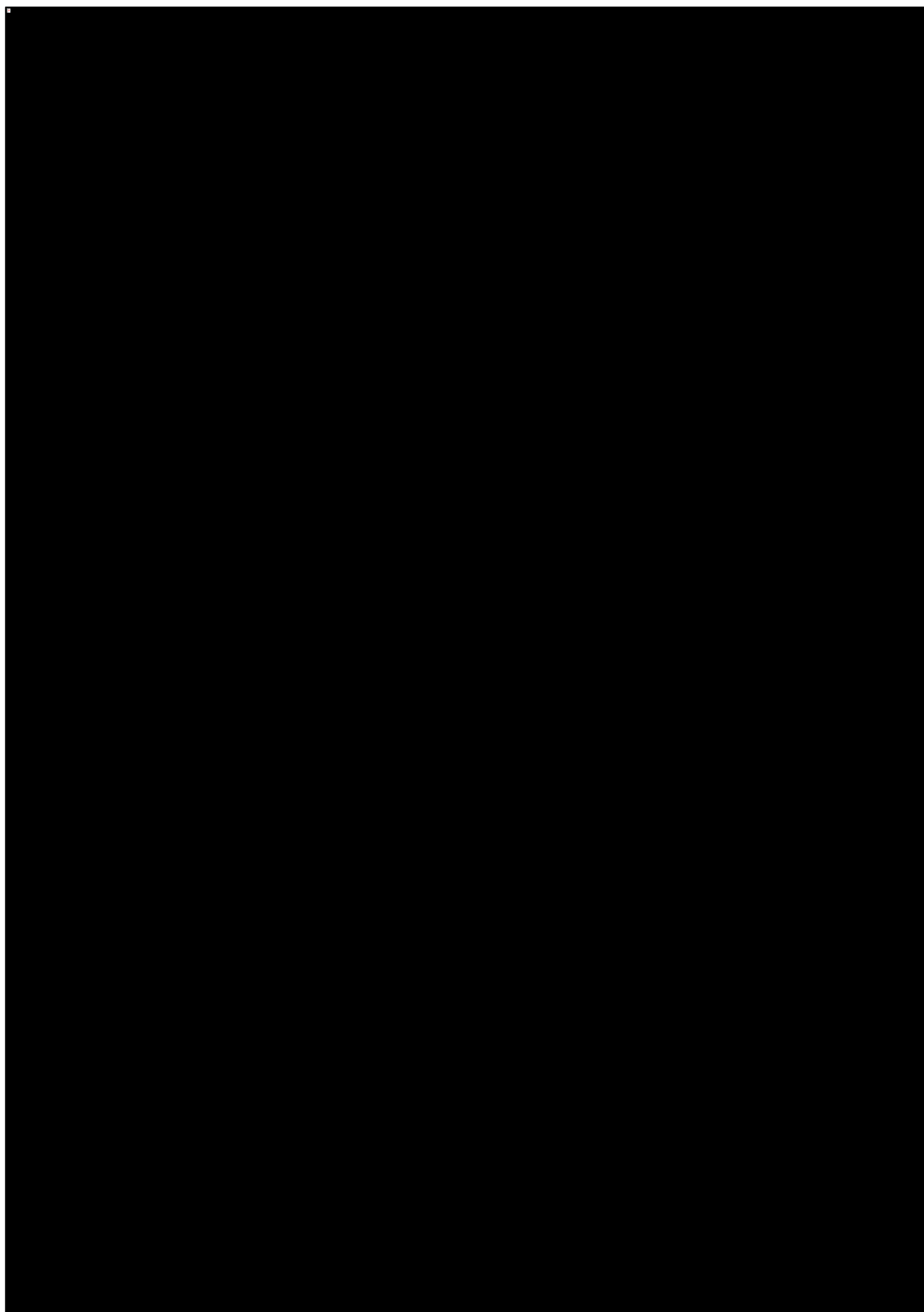
Lorviqua (lorlatynib)

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



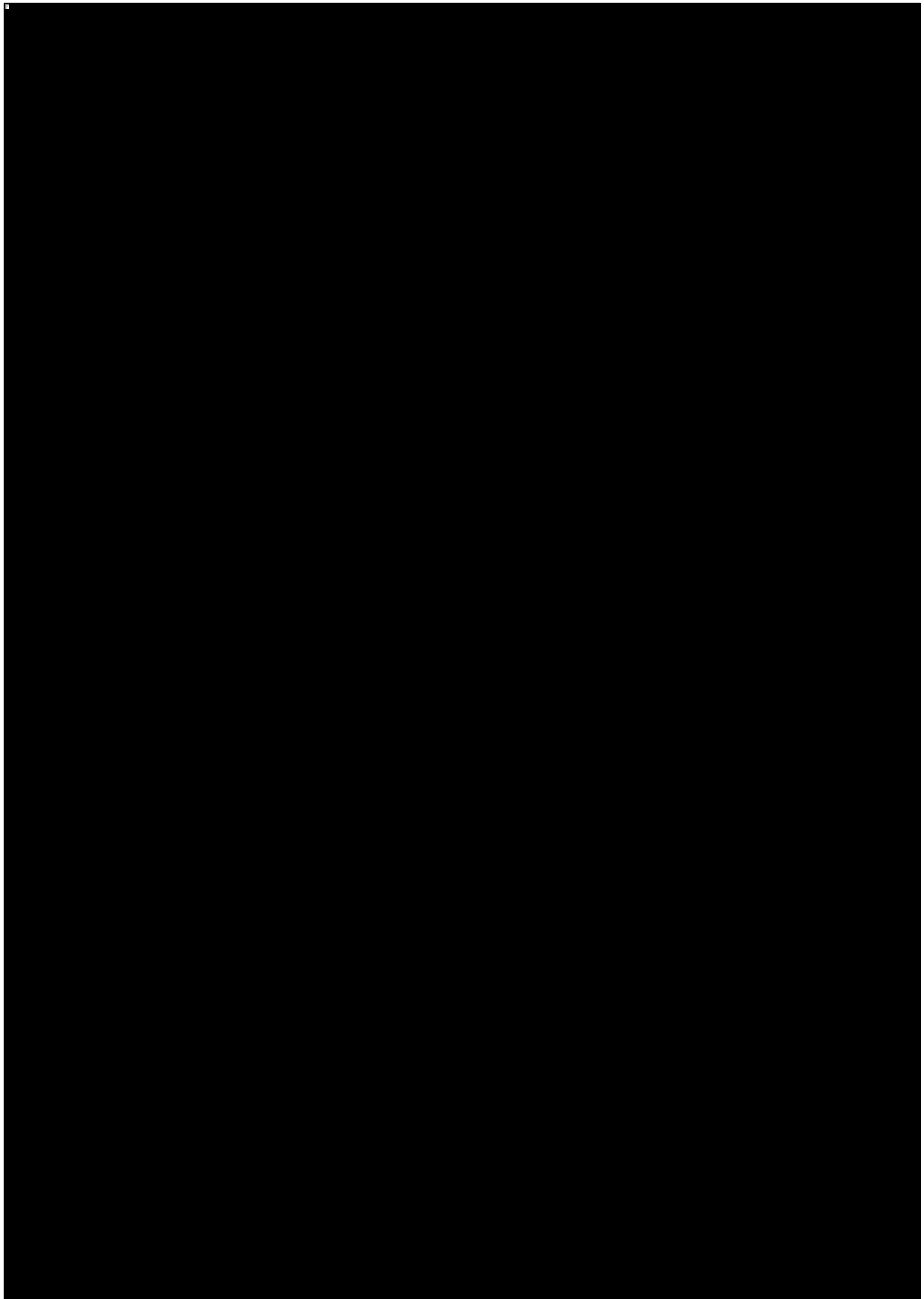
Lorviqua (lorlatynib)

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



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

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib).	15
Tabela 2. Oszacowana liczebność populacji docelowej.....	20
Tabela 3. Udziały rynkowe w kluczowych punktach czasowych modelu – I linia leczenia	24
Tabela 4. Udziały rynkowe w kluczowych punktach czasowych modelu – II i kolejne linie leczenia (scenariusz aktualny).	27
Tabela 5. Udziały rynkowe w kluczowych punktach czasowych modelu –linie leczenia, w których możliwe jest podanie lorlatynibu (scenariusz nowy).....	27
Tabela 6. Źródła danych dotyczących czasu przeżycia bez progresji dla poszczególnych interwencji.....	28
Tabela 7. Parametry dopasowanych rozkładów wykładniczych i mediany czasu do kolejnej linii leczenia.	29
Tabela 8. Założenia wariantów skrajnych analizy wpływu na budżet.....	30
Tabela 9. Podsumowanie kosztów miesięcznych przyjętych w analizie wpływu na budżet.	33
Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.	34
Tabela 11. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	36
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS.....	37
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.	39
Tabela 14. Liczba zrefundowanych opakowań w kolejnych latach analizy wpływu na budżet.	40
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.....	41
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.	42
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.....	43
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.....	44
Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	45
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	46
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	50
Tabela 22. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Lorviqua.	53
Tabela 23. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem lorlatynibu (ICD-10: C 34).	59
Tabela 24. Podstawowe dane ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym.....	63
Tabela 25. Podsumowanie wyników pierwszej części badania ankietowego.	64
Tabela 26. Podsumowanie wyników drugiej części badania ankietowego.	66

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej.	19
Wykres 2. Porównanie zachowania funkcji liniowej oraz pierwiastkowej w przedziale [0,1].	23
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z uwzględnieniem RSS.	38
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant bez uwzględnienia RSS.	40
Wykres 5. Odchylenie wyników analizy wrażliwości (wariant z uwzględnieniem RSS).	49
Wykres 6. Odchylenie wyników analizy wrażliwości (wariant bez uwzględnienia RSS).	52

Piśmiennictwo

- AE Lorviqua 2020** ████████ et al. Lorviqua® (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2020.
- AKL Lorviqua 2020** ████████ et al. 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** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Lorviqua 2020** ████████ et al. 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 Alunbrig 2019** Analiza weryfikacyjna Agencji w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34). AOTMiT 23.07.2019 r.
- BIA Alecensa 2018** HTA Consulting. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018.
- BIA Alecensa 2018a** HTA Consulting. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018.
- BIA Alunbrig 2019** HealthQuest. Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2019.
- ChPL Alecensa** Charakterystyka produktu leczniczego Alecensa 150 mg kapsułki twarde.
- ChPL Lorviqua** Charakterystyka produktów leczniczych Lorviqua 25 mg tabletki powlekane i Lorviqua 100 mg tabletki powlekane.
- ChPL Zykadia** Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia 150 mg kapsułki twarde.
- Duruisseaux 2017** Duruisseaux M, Besse B, Cadranell J, Pérol M, Mennequier B, Bigay-Game L, Descourt R, Dansin E, Audigier-Valette C, Moreau L, Hureauux J, Veillon R, Otto J, Madroszyk-Flandin A, Cortot A, Guichard F, Boudou-Rouquette P, Langlais A, Missy P, Morin F, Moro-Sibilot D. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917.
- Dziadziuszko 2015** Dziadziuszko R, Żyśk R. Lung cancer — the clinical benefits of treatment with ALK inhibitors in light of economic constraints in Poland. *Oncology in Clinical Practice*. 2015;11(4):191-201.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 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.

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

- 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. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-1416.
- Peters 2017** Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T, ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-838.
- Shaw 2013** Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu Y-L, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-2394.
- 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. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654-1667.
- Soria 2017** Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):917-929. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):908.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.