

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



**BRYGATYNIB (ALUNBRIG®) W TERAPII PACJENTÓW
Z ZAAWANSOWANYM, NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM
PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ REARANŻACJI ALK, NIELECZONYCH
UPRZEDNIO INHIBITOREM ALK**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 05.06.2020

W dniu 27 stycznia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.51.2020.EL.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Pharma sp. z o.o.

ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	13
1.4. Komparatory	13
Alecensa (alektynib)	13
Xalkori (kryzotynib)	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	14
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna	15
2.2. Struktura modelu	16
2.3. Populacja docelowa	18
2.4. Porównywane interwencje	18
2.5. Perspektywa analizy	19
2.6. Horyzont czasowy analizy	19
2.7. Długość cyklu i korekta połowy cyklu	19
2.8. Efekty zdrowotne	19
2.9. Koszty	20
2.10. Instrument dzielenia ryzyka	21
2.11. Dyskontowanie	21
2.12. Próg opłacalności	21
2.13. Analiza wrażliwości	22
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Efektywność interwencji	24
3.2.1. Wprowadzenie	24
3.2.2. Ekstrapolowane wyniki zdrowotne	25
3.2.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	27
3.2.4. Przeżycie wolne od progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (CNS-PFS)	31

3.2.5.	Przeżycie całkowite.....	34
3.2.6.	Czas trwania leczenia.....	37
3.2.7.	Podsumowanie.....	39
3.3.	Bezpieczeństwo.....	39
3.4.	Użyteczności stanów zdrowia.....	41
3.4.1.	Model globalny.....	41
3.4.2.	Dodatkowe przeszukanie – analizy polskie.....	44
3.5.	Kolejne linie leczenia.....	45
3.6.	Dawkowanie.....	48
3.7.	Koszty.....	49
3.7.1.	Brygatynib.....	49
3.7.2.	Pozostałe leki.....	51
3.7.3.	Koszty podania leków.....	59
3.7.4.	Koszty diagnostyki i monitorowania.....	60
3.7.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	61
3.7.6.	Koszty leczenia przerzutów do OUN.....	64
3.7.7.	Koszty BSC.....	65
3.7.8.	Koszt opieki terminalnej.....	66
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	68
4.1.	Założenia.....	68
4.2.	Zasada działania.....	69
4.3.	Opcje modelu.....	70
5.	WYNIKI ANALIZY Z UWZGLĘDNIENIEM RSS.....	72
5.1.	Porównanie BRG vs CRZ.....	72
5.1.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	72
5.1.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	72
5.1.3.	Analiza probabilistyczna.....	74
5.2.	Porównanie BRG vs ALC.....	78
5.2.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	78
5.2.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	79
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	81
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	81
6.2.	Wyniki – porównanie BRG vs CRZ.....	83
6.2.1.	NFZ.....	83
6.2.2.	NFZ + pacjent.....	85
6.2.3.	Podsumowanie.....	87

6.3. Wyniki – porównanie BRG vs ALC	88
6.3.1. NFZ	88
6.3.2. NFZ + pacjent	89
6.3.3. Podsumowanie	91
7. WALIDACJA.....	92
7.1. Walidacja wewnętrzna	92
7.2. Walidacja konwergencji.....	92
7.3. Walidacja zewnętrzna	93
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	95
9. OGRANICZENIA.....	97
10. DYSKUSJA	98
11. BIBLIOGRAFIA	100
12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	104
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	108
ANEKS A.....	111
A.1. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS	111
A.1.1. Porównanie BRG vs CRZ	111
A.1.2. Porównanie BRG vs ALC.....	116
A.2. Analiza wrażliwości – bez uwzględnienia RSS	119
A.2.1. Wyniki – porównanie BRG vs CRZ	119
A.2.2. Wyniki – porównanie BRG vs ALC.....	122
A.3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych i użyteczności	125
A.3.1. Strategie wyszukiwania.....	125
A.3.2. Analizy ekonomiczne	133
A.3.3. Użyteczności.....	135
A.3.4. Schematy selekcji publikacji.....	136

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (<i>Akaike Information Criterion</i>)
ALC	Alektynib (<i>Alectinib</i>)
ALEX	Akronim badania RCT porównującego alektynib z kryzotynibem w populacji docelowej analizy
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ALTA-1L	Akronim badania RCT porównującego brygatynib z kryzotynibem w populacji docelowej analizy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
BIRC	Zaślepiiony niezależny komitet oceniający (<i>Blinded Independent Review Committee</i>)
BRG	Brygatynib (<i>Brigatinib</i>)
BSC	Best Supportive Care
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Cerytynib (<i>Ceritinib</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna (<i>Cisplatinium</i>)
CR	Całkowita odpowiedź (<i>Complete Response</i>)

CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatinium</i>)
CRZ	Kryzotynib (<i>Crizotynib</i>)
CTH	Chemioterapia
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DOC	Docetaksel (<i>Docetaxelum</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (<i>Health Related Quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
INV	Badacz (<i>Investigator</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją badania (<i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OUN / CNS	Ośrodkowy Układ Nerwowy (<i>Central Nervous System</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)

PMX	Pemetreksed (<i>Pemetreksed</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brygatynibu (Alunbrig®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (ALK+, kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

■ Metodyka

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano wyższą efektywność brygatynibu w porównaniu z kryzotynibem (w porównaniu bezpośrednim) oraz równą efektywność brygatynibu i alektynibu (w porównaniu pośrednim). W związku z tym dla porównania brygatynibu z kryzotynibem przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, zaś dla porównania brygatynibu z alektynibem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jako że porównanie z alektynibem nie bazuje na wynikach randomizowanego badania klinicznego porównującego analizowane interwencje, w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono wyniki w postaci kosztów związanych z leczeniem oraz dodatkowo wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*).

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych i spadek jakości życia związany z wiekiem. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o systematyczny przegląd baz informacji medycznych przeprowadzony w ramach modelu globalnego.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty leków dodatkowych koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty świadczeń po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz koszty opieki terminalnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) osobno dla interwencji i komparatora. Wnioskowanie w przypadku porównania z kryzotynibem oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), natomiast w przypadku porównania z alektynibem o współczynniki kosztów-użyteczności (CUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

■ Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brygatynibu (Alunbrig®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (ALK+, kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. W celu oceny opłacalności brygatynibu dostosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego (*Cost-effectiveness, cost-comparison and budget impact of brigatinib for the treatment of patients with ALK+ advanced NSCLC* [1]) do warunków polskich.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (NDRP ALK+) nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK.

Interwencja

- Brygatynib (BRG)

Komparatory

- Alektynib (ALC)
- Kryzotynib (CRZ)

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Rak płuca (ang. *lung cancer*), przypisany w klasyfikacji ICD-10 do kodu C34, to złośliwy nowotwór płuc wywodzący się z komórek nabłonkowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc, natomiast pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy. NDRP dzieli się na dwa podtypy: niepłaskonabłonkowy (około 55% wszystkich przypadków raka płuca) oraz typ płaskonabłonkowy (około 30% wszystkich przypadków raków płuca). W obrębie podtypu niepłaskonabłonkowego wydziela się natomiast gruczolakoraka (40% wszystkich przypadków raków płuca), raka wielkokomórkowego (10% wszystkich przypadków raków płuca) i inne rzadkie nowotwory płuc (około 5% wszystkich przypadków raków płuca). [2]

NDRP to nowotwór spowodowany nieprawidłowym namnażaniem komórek nabłonkowych dróg oddechowych, które wynika z aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych. Głównym czynnikiem wpływającym na powstawanie NDRP jest czynne palenie papierosów. Szacuje się, że palenie tytoniu odpowiada za ponad 80% zachorowań na raka płuca. W mniejszym stopniu występowanie raka płuca jest uzależnione od fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe), jak również od czynników genetycznych (przede wszystkim polimorfizmów genów uczestniczących w inaktywacji szkodliwych składników dymu tytoniowego) i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA. [2]

U molekularnego podłoża powstawania NDRP stać może wiele różnego rodzaju mechanizmów umożliwiających komórkom nabłonkowym nieregulowany wzrost i podział. Najczęściej występującym mechanizmem molekularnym związanym z powstawaniem NDRP o typie histologicznym gruczolakoraka jest występowanie mutacji w genie KRAS (30% przypadków NDRP) kodującym 2 białka szlaku protoonkogenowego RAS (białka KRAS-4A i KRAS 4B), następnie mutacja w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*), która występuje u około 15% pacjentów z NDRP typu gruczolakoraka. Inne zmiany molekularne w tym mutacje HER2/MEK, BRAF/PIK3CA, rearanżacje genów ALK lub ROS1 występują u mniej niż 10% pacjentów z NDRP. [2]

Jednym z mechanizmów molekularnych prowadzących do powstania NDRP jest również opisana po raz pierwszy w 2007 roku rearanżacja ALK, do której dochodzi w wyniku inwersji lub translokacji chromosomowej chromosomu 2. Efektem rearanżacji jest powstanie genu fuzyjnego EML4-ALK, który aktywuje szlaki sygnalizacji komórkowej i rozpoczyna tym samym proces nowotworzenia. Co istotne, w przypadku ALK-dodatniego NDRP większość chorujących pacjentów to osoby niepalące, co wskazuje na jego brak powiązania z czynnikiem rakotwórczym, jakim jest dym tytoniowy. [2]

Wybór metody terapii NDRP zależy od typu histologicznego i stopnia zaawansowania nowotworu, a także od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz występowania określonego podłoża molekularnego (mutacje EGFR, ROS1, a także obecność rearanżacji ALK). [2]

Postępowaniem z wyboru dla chorych mających określone zaburzenia w genach EGFR lub ALK jest terapia ukierunkowana molekularnie. W przypadku obecności rearanżacji ALK stosowane jest leczenie ukierunkowane w postaci inhibitorów kinazy ALK (brygatynibu, alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu). Ogólnie, mechanizm działania wszystkich inhibitorów kinazy ALK polega na zablokowaniu receptora zrearanżowanej kinazy ALK i niedopuszczenie do rozpoczęcia kaskady sygnalizacyjnej doprowadzającej do proliferacji i przeżycia komórek nowotworowych. [2]

1.3. Interwencja oceniana

Brygatynib wskazany jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z NDRP ALK+, nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK. Dodatkowo brygatynib wskazany jest również do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK+ zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem. [3]. Aktualnie brygatynib nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [4, 5]. W 2019 roku brygatynib był przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK u pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem, która zakończyła się pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT [6].

1.4. Komparatory

Alecensa (alektynib)

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych kryzotynibem [7].

Aktualnie ALC finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6. w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK [4].

Xalkori (kryzotynib)

Xalkori w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP,
- leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP,
- leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP [8].

Aktualnie CRZ finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6. w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu

zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) [4].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano wyższą efektywność brygatynibu w porównaniu z kryzotynibem (w porównaniu bezpośrednim) oraz równą efektywność brygatynibu i alektynibu (w porównaniu pośrednim). W związku z tym dla porównania brygatynibu z kryzotynibem przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, zaś dla porównania brygatynibu z alektynibem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jako że porównanie z alektynibem nie bazuje na wynikach randomizowanego badania klinicznego porównującego analizowane interwencje, w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono wyniki w postaci kosztów związanych z leczeniem oraz dodatkowo wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*).

W przypadku porównania brygatynibu z kryzotynibem analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Dodatkowo wyróżniono rodzaj progresji występującej u pacjentów na związaną z ośrodkowym układem nerwowym OUN (ang. CNS, *central nervous system*) i niezwiązaną z OUN. Model zasilono danymi w oparciu o surowe wyniki badania ALTA-1L porównującego brygatynib z kryzotynibem w analizowanej populacji pacjentów. W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem do modelowania uzyskanych efektów zdrowotnych przyjęto dane z ramienia brygatynibu. Jako że brygatynib i alektynib charakteryzują się brakiem różnic w efektach zdrowotnych, podejście takie jest wystarczające do wyznaczenia wartości CUR dla brygatynibu i alektynibu.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Dla porównania brygatynibu z kryzotynibem analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [9], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie brygatynibu z alektynibem. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [9], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

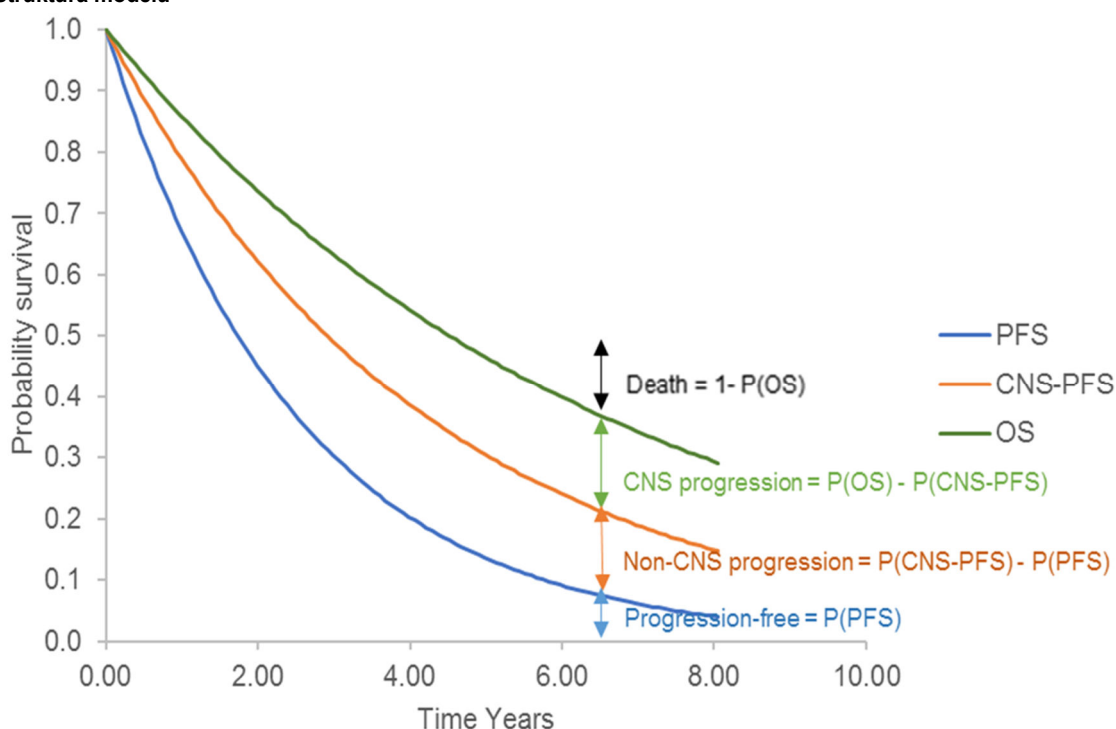
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Jako że w analizie klinicznej wykazano brak różnic w efektywności brygatynibu i alektynibu, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*). W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Model matematyczny zbudowano w środowisku Microsoft Excel 2010 jako model PARTSA (*partitioned survival analysis*). Wyróżniono cztery stany zdrowia: przed progresją, progresja do ośrodkowego układu nerwowego (*CNS progression*), progresja niezwiązana z ośrodkowym układem nerwowym (*Non-CNS progression*) oraz zgon.

Rysunek 1.
Struktura modelu



Taka struktura modelu odzwierciedla strukturę modelu zastosowanego w raporcie HTA dotyczącym alektynibu stosowanego w pierwszej linii ALK+ zaawansowanego NDRP ocenianym przez NICE [10]. Za istotne uznano podział progresji na związaną i niezwiązaną z ośrodkowym układem nerwowym, jako że progresja do OUN związana jest ze znaczącymi kosztami oraz zmianą jakości życia. Podejście takie było potwierdzone również przez ekspertów klinicznych, którzy stwierdzili, że efektywność w obrębie OUN jest uznawana jako jeden z kluczowych czynników wpływających na wybór leczenia w analizowanej jednostce chorobowej. Z tego względu postanowiono odzwierciedlić ten efekt w strukturze budowanego modelu.

W przypadku porównania brygatynibu z kryzotynibem skonstruowany model PARTSA (inaczej model AUC, ang. *area under curve*) ekstrapoluje dane z trzech punktów końcowych rozważanych w badaniu ALTA-1L: PFS, CNS-PFS i OS; przebywanie w danym stanie zdrowia jest zdeterminowane przez modelowane niezależnie oraz niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia (patrz Rysunek 1). W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem modelowanie odbywa się przez przypisanie do krzywych prezentujących efekty zdrowotne dla brygatynibu wyników porównania pośredniego w postaci współczynników HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*). W przypadku analizy minimalizacji kosztów przypisane wartości HR wynoszą 1.

W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem wyniki badań ALTA-1L i ALEX wskazują na zbliżoną efektywność analizowanych interwencji. W tym porównaniu przyjęto zatem równe dane w zakresie PFS, CNS-PFS i OS dla brygatynibu i alektynibu, bazujące na wynikach badania ALTA-1L dla brygatynibu. Podejście takie prowadzi do przeprowadzenia prostego porównania kosztów.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca ALK+ (z obecnością rearanżacji ALK) nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK.

2.4. Porównywane interwencje

Poniżej zestawiono dane dotyczące dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie.

Tabela 1.
Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie

Parametr	Brygatynib	Kryzotynib	Alektynib
Podstawowe dawkowanie	180 mg raz dziennie z 7-dniowym czasem dostosowania w dawce 90 mg	250 mg 2 razy dziennie	600 mg dwa razy dziennie
Wielkość opakowania	28 tabletek	60 tabletek	224 tabletek
Czas trwania leczenia	Do progresji	Do progresji	Do progresji
Źródło	ChPL brygatyn b [3] Projekt programu lekowego [11]	ChPL kryzotynib [8] Program lekowy B.6 [4, 5]	ChPL alektynib [7] Program lekowy B.6 [4, 5]

Zgodnie z zapisami programu lekowego leczenia NDRP alektynibem i kryzotynibem oraz projektu programu lekowego dla brygatynibu zalecane jest wykonywanie badań obrazowych służących do oceny progresji choroby raz na 3 miesiące. Dodatkowo w badaniu ALTA-1 terapia brygatynibem mogła być przedłużona zgodnie z oceną badacza po wystąpieniu progresji, jeśli oczekiwane były korzyści kliniczne związane z kontynuacją terapii. W konsekwencji w modelu umożliwiono przyjęcie różnych założeń dotyczących czasu trwania leczenia:

- zgodnie z czasem wystąpienia progresji,
- terapia trwa 1 cykl po wystąpieniu progresji,
- terapia trwa 2 cykle po wystąpieniu progresji,
- terapia trwa 3 cykle po wystąpieniu progresji,
- modelowanie czasu terapii na podstawie krzywej ToT (ang. *time on treatment*).

W analizie dostosowanej do warunków polskich, biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy założeniu czasu trwania leczenia równego 3 cykle po wystąpieniu progresji – takie podejście pozwala na uwzględnienie maksymalnego możliwego czasu trwania leczenia każdym z uwzględnionych leków. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu czasu trwania leczenia modelowanego zgodnie z czasem wystąpienia progresji.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [12].

2.6. Horyzont czasowy analizy

Jako że NDRP to choroba mająca wpływ na przeżycie całkowite pacjentów, analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Horyzont ten reprezentowany jest przez 30-letni horyzont techniczny. Biorąc pod uwagę charakterystykę początkową pacjentów – średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie w badaniu ALTA-1L wynosi 58 lat, powyższe założenie uznano za zasadne.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy następujących założeniach:

- horyzont czasowy dożywotni reprezentowany przez horyzont techniczny wynoszący 40 lat – aby potwierdzić słuszność założenia przyjętego w analizie podstawowej,
- horyzont czasowy 3-letni, jako równy okresowi obserwacji w badaniu ALTA-1L - scenariusz taki pozwala na redukcję niepewności związanej z ekstrapolacją wyników badań klinicznych poza okres obserwacji; należy podkreślić, że scenariusz taki nie pozwala na ujęcie w modelu wszystkich możliwych różnic w kosztach i efektach zdrowotnych.

2.7. Długość cyklu i korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie krótka w przyjętym horyzoncie czasowym. Niemniej jednak w celu dokładnego szacowania wyników analizy w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu, zgodnie z założeniami modelu globalnego.

2.8. Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- progresja CNS (CNS-PFS),

- progresja non-CNS,
- przeżycie całkowite (OS),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Powyższe określono w modelu globalnym na podstawie danych surowych z badania ALTA-1L. Na podstawie parametrów efektywności określono rozkład kohorty w kolejnych cyklach modelu. Do określenia QALY w modelu uwzględniono również wartości użyteczności stanów zdrowia, określone na podstawie przeprowadzonego w ramach modelu globalnego systematycznego przeszukania literatury (opisanego w oddzielnym dokumencie: *An update to a systematic literature review report of the cost-effectiveness and health-related quality of life of treatments used in untreated anaplastic lymphoma kinase (ALK+) positive non-small cell lung cancer (NSCLC)* [13]).

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty leków dodatkowych,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty świadczeń po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN),
- koszty opieki terminalnej.

Cenę brygatynibu uzyskano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków określono na podstawie danych NFZ lub na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków.

Koszty związane z podaniem leków oraz z diagnostyką i monitorowaniem terapii oraz koszty świadczeń po progresji choroby określono na podstawie danych z katalogów NFZ oraz na podstawie odpowiednich założeń. Należy zaznaczyć, że w ramach kategorii kosztowej diagnostyka i monitorowanie terapii zawierają się ewentualne koszty związane z kwalifikacją do leczenia w ramach programów lekowych.

Koszty kolejnych linii leczenia określono w oparciu o dane przedstawione w odnalezionych doniesieniach dotyczących postępowania z pacjentami ALK+ w kolejnych liniach leczenia.

Koszty leczenia przerzutów do OUN oraz leczenia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych ze statystyk NFZ dotyczących kosztów hospitalizacji rozliczanych w ramach systemu JGP, danych z katalogu NFZ lub na podstawie przyjętych założeń.

Koszt opieki terminalnej określono na podstawie katalogu NFZ oraz danych NFZ o kontraktach na realizację świadczeń.

2.10. Instrument dzielenia ryzyka



2.11. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [12] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [9].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano brak uwzględnienia dyskontowania w obliczeniach (scenariusz DISC), scenariusz rekomendowany w wytycznych AOTMiT.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł [14].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla średnich wartości początkowych (wiek, powierzchnia ciała) przyjęto rozkład normalny jako symetryczny i skupiony wokół wartości średnich,
- dla parametrów krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny przy zastosowaniu wartości średnich oraz macierzy kowariancji, zgodnie z teorią dopasowania rozkładów parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera,
- dla parametrów modelu estymacji wartości użyteczności przed i po progresji oraz użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny jako rozkład zmiennej wielowymiarowej o rozkładzie normalnym, której kombinacja liniowa składowych ma rozkład normalny;
- dla mnożników użyteczności zastosowano rozkład beta z 10% odchyleniem od wartości średniej; rozkład beta pozwala na modelowanie zmiennych losowych z przedziału [0; 1],
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- krzywych przeżycia (PFS, CNS-PFS, OS) uwzględnionych w analizie,
- czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- danych kosztowych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.3.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystykę populacji docelowej określono zgodnie z danymi z badania ALTA-1L. Uwzględniono skumulowane dane z obu ramion badania. Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono dane uwzględnione w analizie.

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Populacja całkowita	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci po 1 linii CTH
Liczba pacjentów	273	200	73
Wiek	58,2 (SD=10% średniej)	58,7	57,1
Płeć (% mężczyzn)	45,42% (SD=10% średniej)	45,00%	46,58%
Bazowy poziom EQ-5D*	0,71 (SD=-,22)	0,71	0,71
Powierzchnia ciała*	1,77 (SD=0,24)	1,77	1,77

* dane dostępne jedynie dla populacji ogólnej, dla wyodrębnionych subpopulacji przyjęto wartości na podstawie wartości w populacji ogólnej

W analizie podstawowej zastosowano dane dotyczące populacji całkowitej badania ALTA-1L. Ze względu na niewielkie różnice w charakterystyce populacji w zależności od wybranej podgrupy pacjentów nie przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie.

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Wprowadzenie

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzonym przeglądem systematycznym badań klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów ALK w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami ALK. Dla porównania brygatynibu z kryzotynibem do zasilenia modelu posłużono się bezpośrednio danymi dla pojedynczych pacjentów z badania ALTA-1L, jedynego badania RCT dla brygatynibu przeprowadzonego w populacji docelowej analizy. Odnaleziono jedno badanie RCT dotyczące stosowania alektynibu w analizowanej populacji – badanie ALEX, w którym porównano efektywność alektynibu z efektywnością kryzotynibu, co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego brygatynibu z alektynibem.

W analizie klinicznej przedstawiono szczegółowe omówienie odnalezionych badań oraz wyniki przeprowadzonych analiz. Dodatkowo, szczegółowe omówienie różnic między badaniami

przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego. W niniejszym raporcie przedstawiono podsumowanie danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji, które zostały zastosowane w modelu w analizie podstawowej oraz w analizach wrażliwości.

3.2.2. Ekstrapolowane wyniki zdrowotne

Do zasilenia modelu uwzględniono dane z następujących punktów końcowych: OS, PFS BIRC (zaślepiiony niezależny komitet oceniający, ang. *blinded independent review committee*, PFS INV (ang. *investigator assessed*) oraz CNS-PFS (progresja do ośrodkowego układu nerwowego, ang. *central nervous system progression-free survival*). W analizie podstawowej do oceny przeżycia wolnego od progresji zastosowano dane PFS BIRC, zgodnie z definicją pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ALTA-1L.

Analiza statystyczna przeprowadzona została przez autorów modelu globalnego. W pierwszej kolejności ocenione zostało założenie proporcjonalnego hazardu w celu określenia zasady modelowania: modelowanie niezależne brygatynibu i kryzotynibu w przypadku braku spełnienia założenia proporcjonalnych hazardów lub modelowanie zależne w przypadku proporcjonalnych hazardów. Następnie przeprowadzono obliczenia dla dopasowania do danych surowych siedmiu rozkładów parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, gamma, log-normalny, log-logistyczny oraz gamma uogólniony. Zgodność dopasowania określono na podstawie parametrów statystycznych (AIC, BIC), porównania z krzywymi Kaplana-Meiera oraz opinii ekspertów dotyczącej prawdopodobieństwa długoterminowych efektów. Oszacowanie statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu *flexsurv* programu statystycznego R.

Tabela 3.
Definicje punktów końcowych z badania ALTA-1L

Punkt końcowy	Ocena	Zdarzenie	Obserwacje ucięte
PFS BIRC	Niezależna komisja oceniająca, zaślepiiona	Zgon, progresja w ocenie BIRC zgodnie z kryteriami RECIST, radioterapia z powodu przerzutów do CNS	Pacjenci bez zdarzenia w całym okresie obserwacji, brakujące lub niekompletne skany bazowe lub nie możliwe do oceny skany w trakcie leczenia, rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej przed wystąpieniem zdarzenia, brak dwóch kolejnych ocen choroby
PFS INV	Badacz	Zgon, progresja w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST, radioterapia z powodu przerzutów do CNS	Jak w PFS BIRC
CNS-PFS	Obciążenie wewnątrzczaszkowe CNS ocenione przez inny centralny niezależny komitet oceny	Zgon, progresja radiologiczna zmian mózgowych zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST, radioterapia z powodu przerzutów do CNS	Jak w PFS BIRC

Punkt końcowy	Ocena	Zdarzenie	Obserwacje ucięte
OS	x	Zgon niezależnie od przyczyny	Wszyscy pacjenci dożywający do końca okresu obserwacji

Należy podkreślić, iż zdarzenia CNS-PFS oceniane były przez inny niezależny komitet oceny, niż zdarzenia PFS BIRC oraz oceniane były zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (zdarzenia PFS BIRC oceniane były zgodnie ze standardowymi kryteriami RECIST).

Zmodyfikowane kryteria CNS-RECIST definiują 3 grupy pacjentów skategoryzowane ze względu na bazowy stan w zakresie przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN): (1) brak zmian w obrębie OUN – pacjenci są obserwowani do wystąpienia nowych zmian w mózgu; (2) zmiany niemierzalne w obrębie OUN – badacze mieli zaznaczać tak wiele zmian niemierzalnych jak to możliwe oraz (3) zmiany mierzalne w obrębie OUN – pacjenci w tej grupie musieli mieć przynajmniej jedną zmianę mierzalną (≥ 10 mm w najdłuższej średnicy). Standardowe kryteria RECIST pozwalają na uwzględnienie do pięciu zmian mierzalnych, jednak precyzują, że nie więcej niż dwie zmiany mogą pochodzić z tego samego systemu organów. Zmodyfikowane kryteria CNS-RECIST pozwalają na uwzględnienie do pięciu zmian w mózgu. Ważnym odnotowaniem jest, iż jeśli u pacjenta wystąpiła progresja poza OUN, pacjent ten jest dalej brany pod uwagę przy ocenie całkowitej lub częściowej odpowiedzi albo choroby stabilnej do czasu progresji wewnątrzczaszkowej lub dyskontynuacji badanego leczenia. Z tego powodu zmienna CNS-PFS może odzwierciedlać progresję podczas trwania badanej terapii lub kolejnej linii leczenia.

Ze względu na wyżej opisane różnice, występują niewielkie niespójności pomiędzy uwzględnionymi punktami końcowymi dotyczące zdarzeń, które zostały uwzględnione jako CNS-PFS, ale nie PFS BIRC (n=12; w przypadku zastosowania danych PFS INV n=16). Niespójności wynikają z faktu, że zmodyfikowane kryteria CNS-RECIST są bardziej wrażliwe i wykrywają progresje, które nie zostaną zidentyfikowane w ramach standardowych kryteriów RECIST. W związku z tym przeanalizowano następujące podejścia:

- brak korekty ze względu na różnice pomiędzy punktami PFS BIRC i CNS-PFS,
- w sytuacji występujących różnic, progresja definiowana jest według zmodyfikowanych kryteriów RECIST, zatem zdarzenie dodawane jest do danych PFS BIRC,
- w sytuacji występujących różnic, progresja definiowana jest według standardowych kryteriów RECIST, zatem zdarzenie jest odejmowane od danych CNS-PFS.

Każda z wymienionych analiz jest wbudowana w model globalny. W analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu trzeciego z wymienionych podejść, które jest najbardziej zbliżone do aktualnej praktyki klinicznej (progresja wg standardowych kryteriów RECIST). Dodatkowo metoda ta pozostawia niezmodyfikowane dane PFS BIRC i wpływa jedynie na dane CNS-PFS.

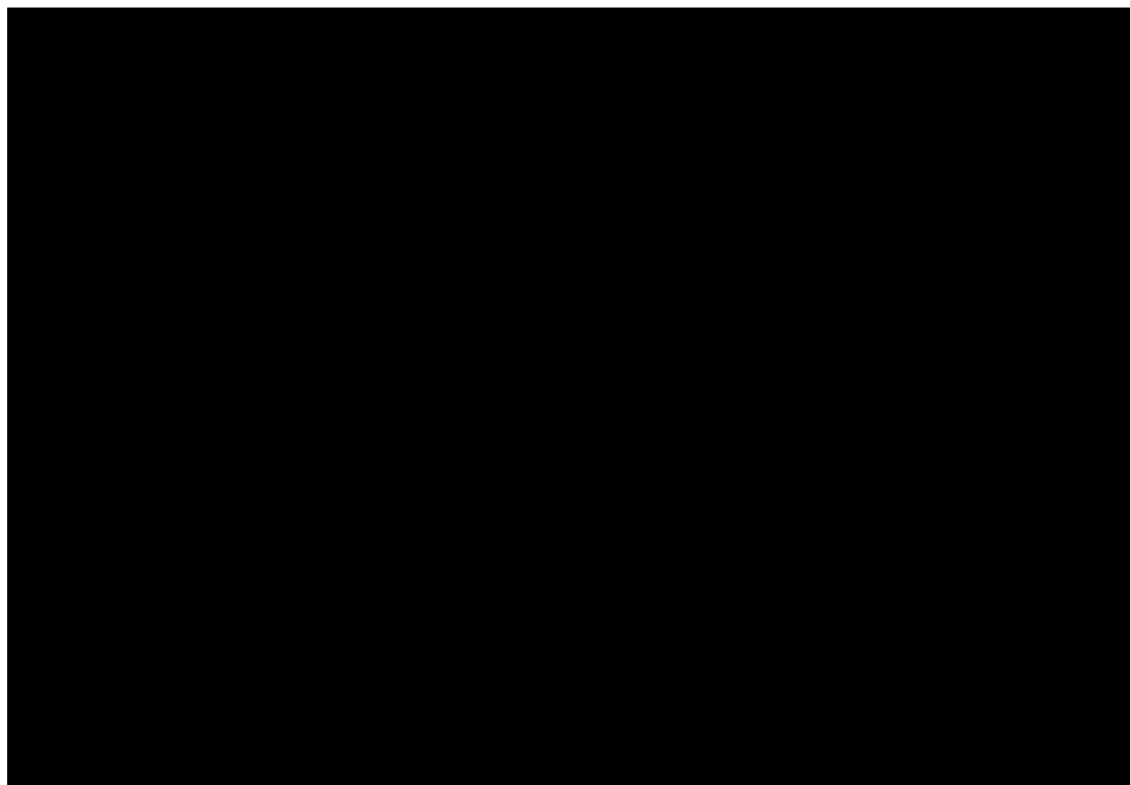
Pomimo dodatkowej niepewności związanej z różnicami między definicją CNS-PFS i PFS BIRC, uznano za właściwe wyróżnienie stanu CNS-PFS w modelu, ze względu na wysokie koszty oraz wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem.

3.2.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Jak wskazano w rozdziale wcześniej, w analizie podstawowej uwzględniono dane PFS BIRC zgodne ze standardowymi kryteriami RECIST. W niniejszej analizie przedstawiono szczegółowy opis uwzględniający dane zastosowane w analizie podstawowej. Pozostałe dane opisane są w raporcie technicznym i statystycznym modelu globalnego.

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS BIRC w ramieniu brygatynibu i kryzotyribu z badania ALTA-1L. Analiza proporcjonalności hazardów oraz dane empiryczne wskazują na brak proporcjonalności hazardów i w konsekwencji prowadzą do niezależnego modelowania PFS w obu badanych ramionach. W przypadku alectynibu PFS modelowany jest zgodnie z krzywą dla brygatynibu.

Rysunek 2.
Krzywe Kaplana Meiera – PFS BIRC



W tabeli poniżej przedstawiono statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych surowych. Zgodność dopasowania krzywych parametrycznych do danych nie różni się w istotny sposób pomiędzy analizowanymi krzywymi. W przypadku brygatynibu najlepsze dopasowanie

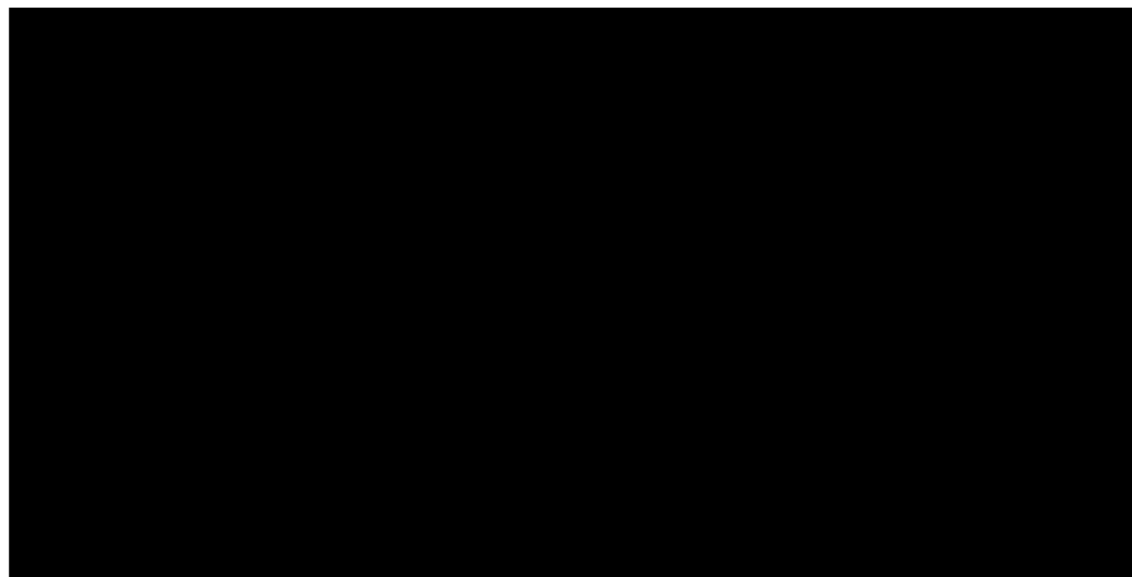
wykazuje krzywa wykładnicza, zaś w przypadku kryzotyribu krzywe log-logistyczna, log-normalna, uogólniona gamma oraz wykładnicza.

Tabela 4.
Zgodność dopasowania krzywych parametrycznych do danych – PFS BIRC

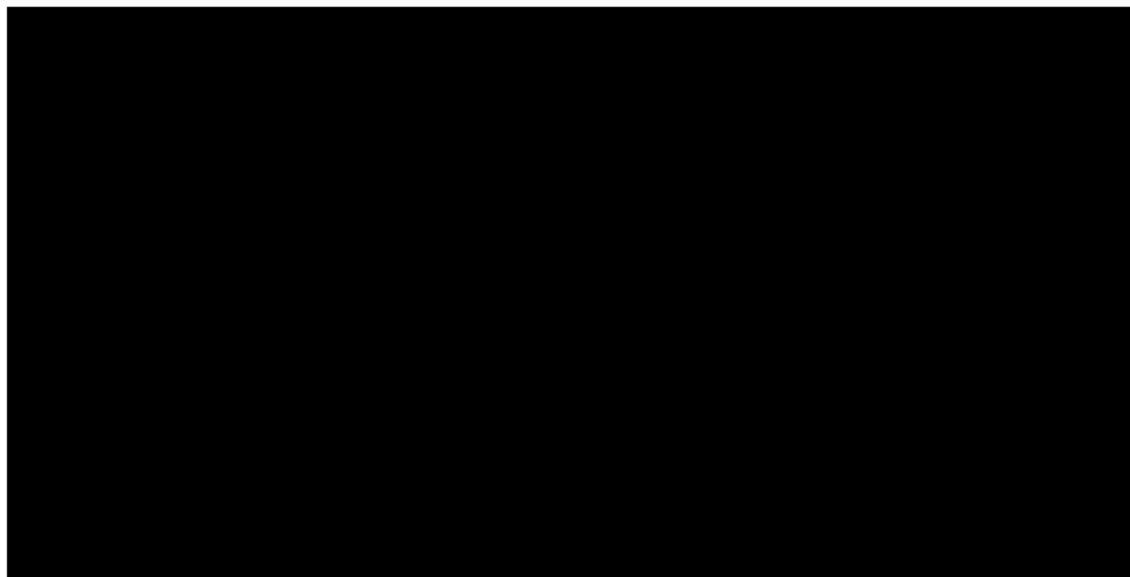
Model	Brygatynib		Kryzotyrib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	577	580	677	679
Weibulla	579	585	678	684
Gompertza	578	584	677	683
Log-logistyczny	578	584	672	678
Log-normalny	578	584	672	677
Gamma	579	585	678	684
Gamma uogólniony	580	588	674	682

Porównanie krzywych Kaplana-Meiera oraz krzywych dopasowanych przedstawiono poniżej. Zgodnie z oczekiwaniami, biorąc pod uwagę dojrzałość danych, wybór parametryzacji krzywej ma większy wpływ na wyniki w ramieniu brygatynibu.

Rysunek 3.
Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – PFS BIRC, brygatynib



Rysunek 4.
Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – PFS BIRC, kryzotynib



Biorąc pod uwagę wartości AIC/BIC oraz porównanie z krzywymi Kaplana-Meiera, do analizy podstawowej wybrano modelowanie PFS zgodnie z krzywymi wykładniczymi. Wybór krzywych został zwalidowany przez ekspertów klinicznych w ramach analizy globalnej.

W analizie dostosowanej do warunków polskich dokonano wyboru krzywych PFS do analizy wrażliwości. Zdefiniowano następujące scenariusze analizy wrażliwości dotyczące modelowania PFS:

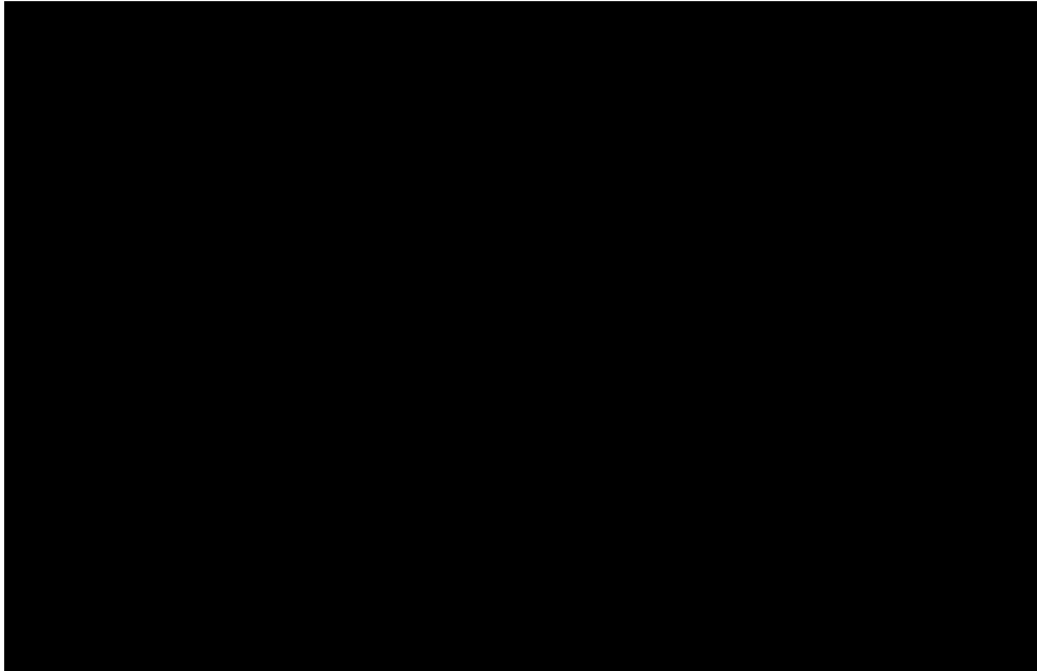
1. scenariusz PFS_PARAM: modelowanie PFS na podstawie oceny komitetu (PFS BIRC) przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego, tj. drugiego najlepszego rozkładu pod względem dopasowania statystycznego,
2. scenariusz PFS_INV: modelowanie PFS na podstawie oceny badacza (PFS INV) przy uwzględnieniu kształtu krzywej parametrycznej jak w analizie podstawowej (krzywa wykładnicza); w przypadku tego scenariusza zmianie ulega również krzywa CNS-PFS, aby uwzględnić modyfikację do standardowych kryteriów RECIST dla obserwacji niespójnych w zestawieniu do krzywej PFS INV;
3. scenariusz PFS_adjusted_exp: modelowanie PFS na podstawie krzywej PFS BIRC dostosowanej do zmodyfikowanych kryteriów RECIST – w scenariuszu tym założono jednoczesną zmianę krzywej CNS-PFS na krzywą zgodną ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (kształt krzywej CNS-PFS opisano w późniejszym rozdziale dotyczącym progresji CNS); krzywą PFS modelowano zgodnie z krzywymi wykładniczymi, jako najlepiej dopasowanymi do danych w ramieniu brygatynibu;
4. scenariusz PFS_adjusted_log-normal: modelowanie PFS na podstawie krzywej PFS BIRC dostosowanej do zmodyfikowanych kryteriów RECIST – w scenariuszu tym założono jednoczesną zmianę krzywej CNS-PFS na krzywą zgodną ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (kształt krzywej CNS-PFS opisano w późniejszym rozdziale dotyczącym progresji CNS); krzywą PFS

modelowano zgodnie z krzywymi wykładniczymi, jako najlepiej dopasowanymi do danych w ramieniu kryzotyribu.

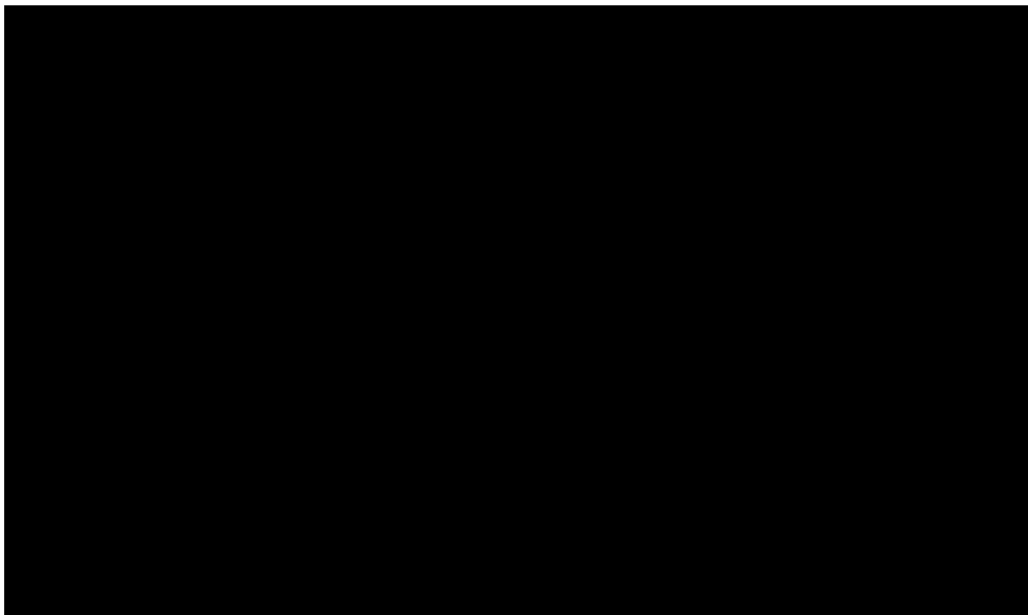
Należy podkreślić, że poniżej wymienione krzywe:

- PFS BIRC i PFS INV są zbliżone (patrz Rysunek 5),
- PFS BIRC zgodnie ze standardowymi kryteriami RECIST i PFS BIRC dostosowane do zmodyfikowanych kryteriów CNS-RECIST są zbliżone (patrz Rysunek 6).

Rysunek 5.
Porównanie PFS BIRC i PFS INV



Rysunek 6.
Porównanie PFS BIRC i PFS BIRC dostosowanej do zmodyfikowanych kryteriów CNS-RECIST



Parametry rozkładów zastosowane w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 5.
Parametry rozkładów krzywych przeżycia zastosowane w analizie - PFS

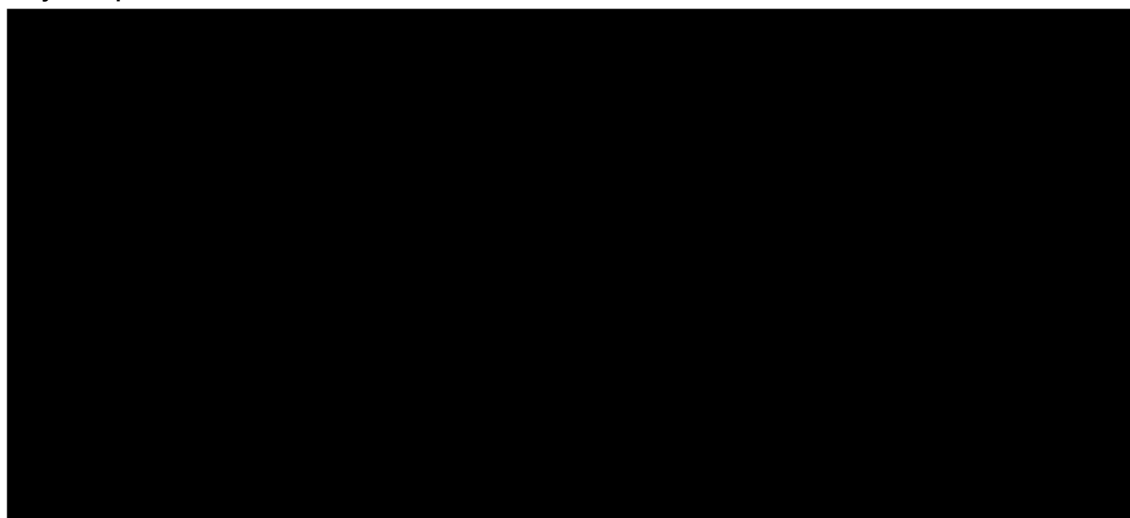
Scenariusz	Rozkład	Parametr	Brygatynib		Kryzotynib	
			Wartość	Macierz kowariancji	Wartość	Macierz kowariancji
Analiza podstawowa	Wykładniczy	Tempo	■	■	■	■
PFS_PARAM	Log-normalny	Meanlog	■	■ ■	■	■ ■
		Sdlog	■	■ ■	■	■ ■
PFS_INV	Wykładniczy	Tempo	■	■	■	■
PFS_adjusted_exp	Wykładniczy	Tempo	■	■	■	■
PFS_adjusted_log-normal	Log-normalny	Meanlog	■	■ ■	■	■ ■
		Sdlog	■	■ ■	■	■ ■

3.2.4. Przeżycie wolne od progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (CNS-PFS)

Jak wskazano w rozdziale 3.2.2, w analizie podstawowej zastosowano dane CNS-PFS zmodyfikowane do standardowych kryteriów RECIST. W niniejszej analizie przedstawiono szczegółowy opis uwzględniający dane zastosowane w analizie podstawowej. Pozostałe dane opisane są w raporcie technicznym i statystycznym modelu globalnego.

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla CNS-PFS w ramieniu brygatynibu i kryzotynibu z badania ALTA-1L. Na wykresie przedstawiono zarówno dane zmodyfikowane do standardowych kryteriów RECIST, jak i dane zgodne ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (zgodnie z definicją punktu końcowego CNS-PFS w badaniu ALTA-1L). Różnica pomiędzy uzyskanymi krzywymi jest niewielka.

Rysunek 7.
Krzywe Kaplana Meiera – CNS-PFS



Krzywe CNS-PFS dostosowane do standardowych kryteriów RECIST bazują na PFS BIRC i nie zawierają danych ocenionych jako progresja zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST, które były ocenione jako brak progresji zgodnie ze standardowymi kryteriami RECIST. W zgodzie z danymi PFS BIRC uwzględniono niezależne modelowanie krzywych w ramieniu brygatynibu i kryzotynibu, zaś dla alektynibu przyjęto krzywą jak dla brygatynibu.

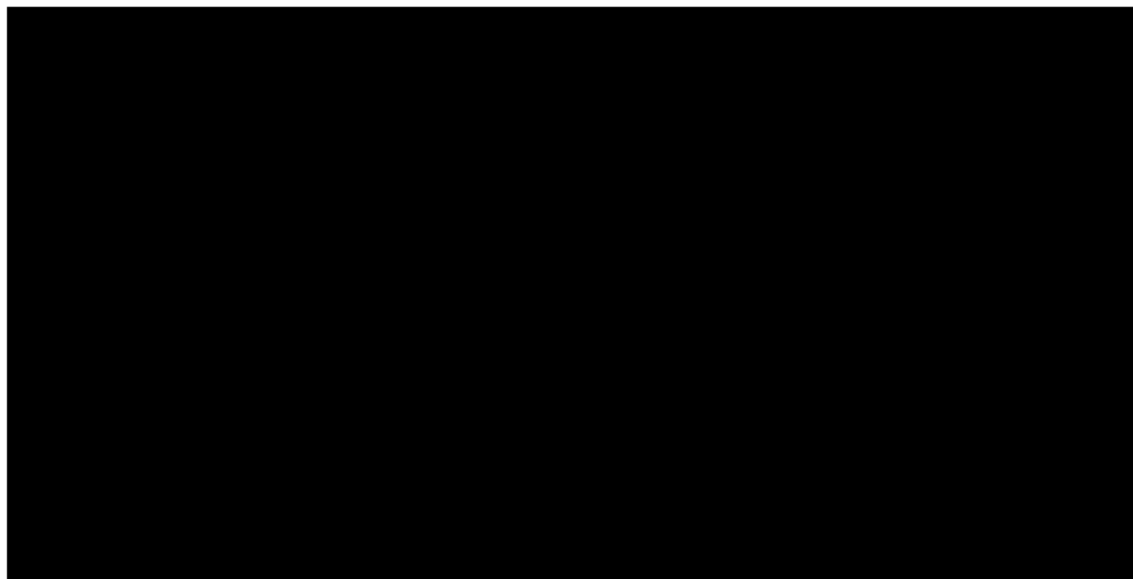
Poniżej przedstawiono statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych empirycznych. W przypadku brygatynibu najlepszą zgodnością dopasowania charakteryzuje się krzywa wykładnicza, zaś w przypadku kryzotynibu krzywe log-normalna, Gompertza oraz gamma uogólniona.

Tabela 6.
Zgodność dopasowania krzywych parametrycznych do danych – CNS-PFS (dostosowany do PFS BIRC)

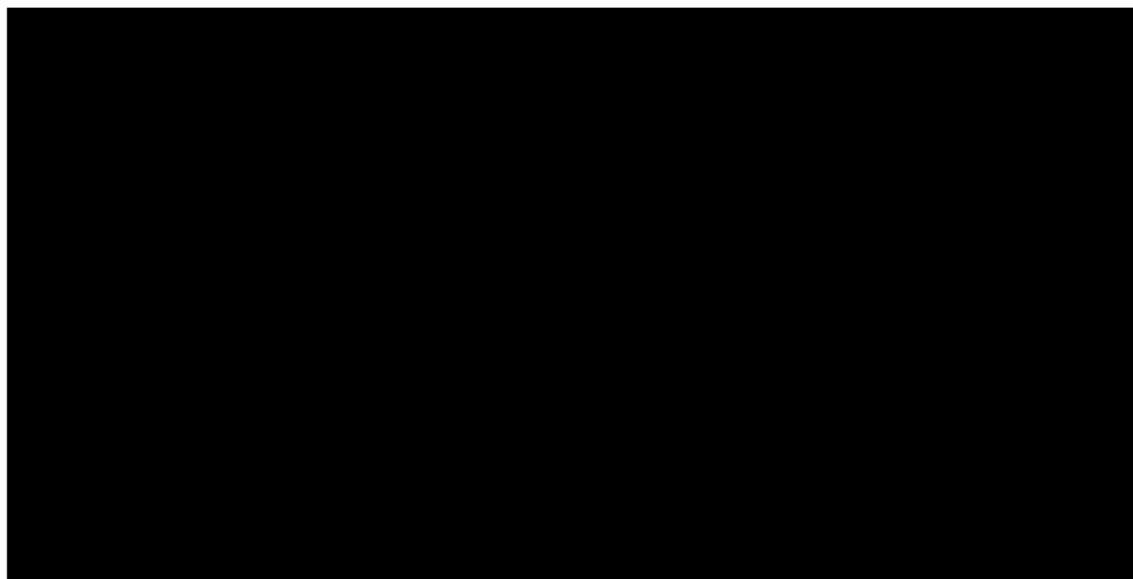
Model	Brygatynib		Kryzotynib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	366	369	402	405
Weibulla	368	374	403	409
Gompertza	368	374	397	403
Log-logistyczny	369	374	399	405
Log-normalny	370	375	397	402
Gamma	368	374	404	409
Gamma uogólniony	370	379	397	406

Porównanie krzywych Kaplana-Meiera z krzywymi parametrycznymi przedstawiono poniżej.

Rysunek 8.
Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – CNS-PFS (dostosowany do PFS BIRC), brygatynib



Rysunek 9.
Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – CNS-PFS (dostosowany do PFS BIRC), kryzotynib



Biorąc pod uwagę wartości AIC/BIC oraz porównanie z krzywymi Kaplana-Meiera, do analizy podstawowej wybrano modelowanie CNS-PFS zgodnie z krzywymi wykładniczymi.

W analizie dostosowanej do warunków polskich dokonano wyboru krzywych CNS-PFS do analizy wrażliwości. Zdefiniowano następujące scenariusze analizy wrażliwości dotyczące modelowania CNS-PFS:

1. scenariusz CNS-PFS_PARAM: modelowanie CNS-PFS na podstawie danych dostosowanych do standardowych kryteriów RECIST zgodnie z PFS BIRC, przy uwzględnieniu rozkładu Weibulla - drugie pod względem dopasowania statystycznego krzywe parametryczne przyjmowały rozkład Gompertza, jednak ocena wizualna wskazuje na mało wiarygodne wyniki w ramieniu kryzotynibu

(szybkie wypłaszczenie się krzywej na bardzo wysokim poziomie); rozkład Weibulla to trzeci rozkład pod względem dopasowania statystycznego, który nie wzbudza dodatkowych wątpliwości w ocenie długoterminowych efektów;

- scenariusz PFS_INV: w scenariuszu tym zmieniana jest krzywa PFS na krzywą PFS INV; w konsekwencji w scenariuszu tym również dostosowanie krzywej CNS-PFS ulega zmianie, aby modyfikacja dotyczyła danych niespójnych w porównaniu z PFS INV; w scenariuszu tym kształt krzywych CNS-PFS przyjęto jak w analizie podstawowej (model wykładniczy);
- scenariusz PFS_adjusted_exp: w scenariuszu tym modelowanie PFS odbywa się na podstawie krzywej PFS BIRC dostosowanej do zmodyfikowanych kryteriów RECIST; w konsekwencji w tym przypadku do oceny krzywej CNS-PFS uwzględniona jest niezmodyfikowana krzywa CNS-PFS w celu zachowania zgodności w definicji ocenianych punktów końcowych; w scenariuszu tym krzywą CNS-PFS modelowano zgodnie z modelem wykładniczym jako najlepiej dostosowanym do danych w ramieniu brygatynibu;
- scenariusz PFS_adjusted_log-normal: w scenariuszu tym modelowanie PFS odbywa się na podstawie krzywej PFS BIRC dostosowanej do zmodyfikowanych kryteriów RECIST; w konsekwencji w tym przypadku do oceny krzywej CNS-PFS uwzględniona jest niezmodyfikowana krzywa CNS-PFS w celu zachowania zgodności w definicji ocenianych punktów końcowych; w scenariuszu tym krzywą CNS-PFS modelowano zgodnie z modelem log-normalnym jako najlepiej dostosowanym do danych w ramieniu kryzotyribu.

Parametry rozkładów zastosowane w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 7.
Parametry rozkładów krzywych przeżycia zastosowane w analizie – CNS_PFS

Scenariusz	Rozkład	Parametr	Brygatynib		Kryzotyrib	
			Wartość	Macierz kowariancji	Wartość	Macierz kowariancji
Analiza podstawowa	Wykładniczy	Tempo	■	■	■	■
PFS_INV	Wykładniczy	Tempo	■	■	■	■
PFS_adjusted_exp	Wykładniczy	Tempo	■	■	■	■
PFS_adjusted_log-normal	Log-normalny	Meanlog	■	■ ■	■	■ ■
		Sdlog	■	■ ■	■	■ ■
CNS-PFS_PARAM	We bulla	Kształt	■	■ ■	■	■ ■
		Skala	■	■ ■	■	■ ■

3.2.5. Przeżycie całkowite

W badaniu ALTA-1L pacjenci z ramienia kryzotyribu, u których stwierdzono progresję w ocenie BIRC lub otrzymali radioterapię mózgu, mogli zmienić leczenie na brygatynib. Tak zdefiniowane

przechodzenie, zgodne z protokołem badania, dotyczyło [REDAKTOWANE] pacjentów z ramienia kryzotybinu (n=61) – w dalszej części rozdziału pacjenci ci nazywani są pacjentami oficjalnie zmieniającymi leczenie. Późniejsze stosowanie brygatynibu było dodatkowo identyfikowane przez leki towarzyszące (zużycie mogło być przypisane jako terapia kolejnej linii lub jako oficjalna zmiana terapii). Z tego względu, całkowity odsetek pacjentów zmieniających terapię z kryzotybinu na brygatynib wynosi [REDAKTOWANE]. Dane dodatkowo porównano do danych z badania ALEX, gdzie zgodnie z protokołem zmiana leczenia nie była możliwa – w badaniu ALEX niewielki odsetek pacjentów otrzymał alektynib po kryzotybinie (6,6%, n=10).

Tabela 8.
Terapie kolejnych linii stosowane u pacjentów w badaniach ALTA-1L i ALEX (na podstawie modelu globalnego)

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

VEGF-R – receptory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, ang. *vascular endothelial growth factor and receptor*
TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej, ang. *tyrosine kinase inhibitor*
NA – niedostępne, NR - nieraportowane

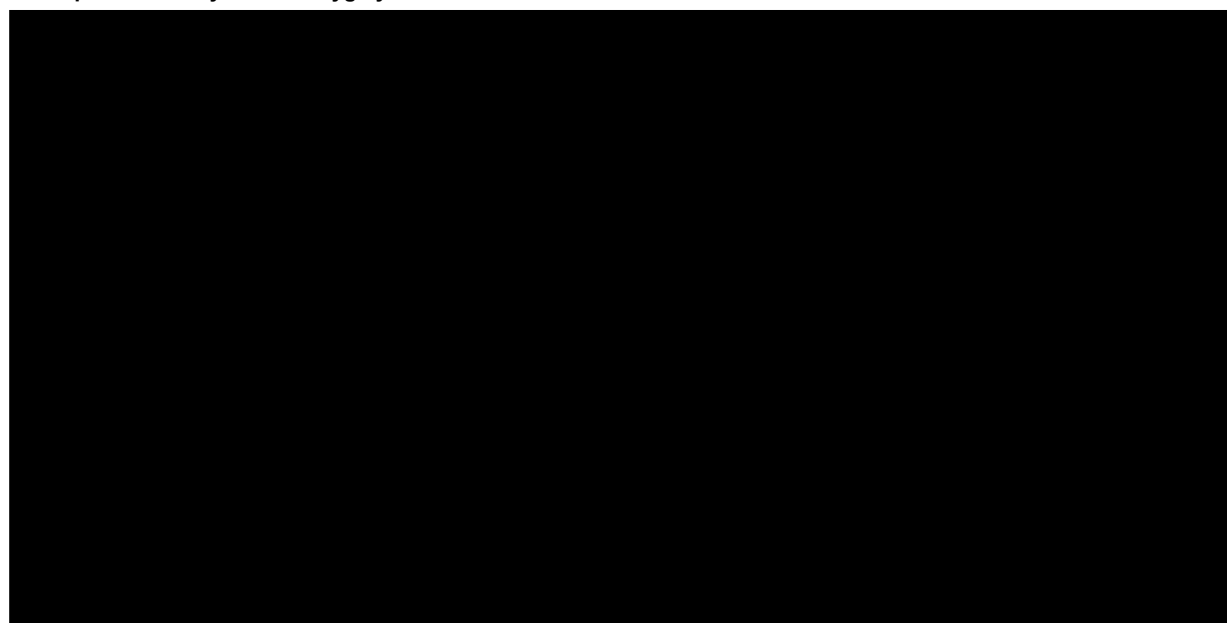
Możliwość zmiany leczenia w ramieniu kryzotybinu na brygatynib oznacza, iż przeżycie całkowite raportowane w badaniu ALTA-1L nie zależy jedynie od efektywności terapii zastosowanej w pierwszej linii, gdyż na przeżycie całkowite ma w dużej mierze wpływ również rodzaj terapii zastosowanej w kolejnej linii leczenia. W Polsce od 1 września 2020 r. brygatynib jest refundowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [15], w szczególności może być zastosowany po niepowodzeniu terapii kryzotybinem. Dlatego w analizie uznano zastosowanie niezmodyfikowanych danych OS z badania ALTA-1L za właściwe i odpowiadające warunkom polskim.

Poniżej przedstawiono statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych empirycznych dla brygatynibu i kryzotynibu oraz porównanie krzywych Kaplana-Meiera z krzywymi parametrycznymi (Rysunek 10, Rysunek 11). W obu przypadkach najlepszą zgodnością dopasowania charakteryzują się krzywe wykładnicze, w konsekwencji zostały one zastosowane w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz OS_PARAM, w ramach którego uwzględniono rozkład log-logistyczny jako trzeci najlepiej dopasowany do danych (drugim najlepiej dopasowanym modelem był rozkład Gompertza, który został odrzucony na podstawie wizualnej oceny przez szybkie wypłaszczenie krzywej OS).

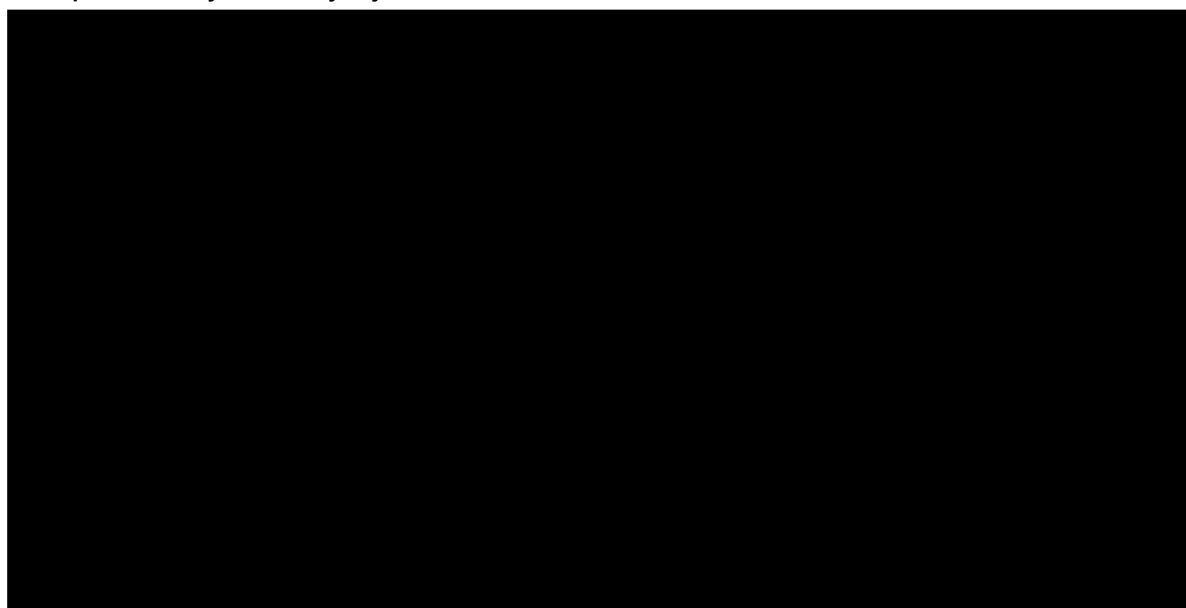
Tabela 9.
Statystyki zgodności dopasowania – OS

Leczenie	Brygatynib		Kryzotynib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	364.07	366.99	403,69	406,62
Gamma	365.56	371.39	405,17	411,02
Gamma uog.	364.30	370.12	406,86	415,64
Gompertza	364.98	370.80	404,96	410,82
Log-logistyczny	364.97	370.79	404,97	410,83
Log-normalny	365.66	371.49	405,17	411,02
Weibulla	366.82	375.56	405,12	410,98
Najlepsze dopasowanie	Wykładniczy	Wykładniczy	Wykładniczy	Wykładniczy

Rysunek 10.
Ekstrapolowane krzywe OS – brygatynib



Rysunek 11.
Ekstrapolowane krzywe OS – kryzotynib



Parametry rozkładów zastosowane w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Parametry rozkładów krzywych przeżycia zastosowane w analizie - OS

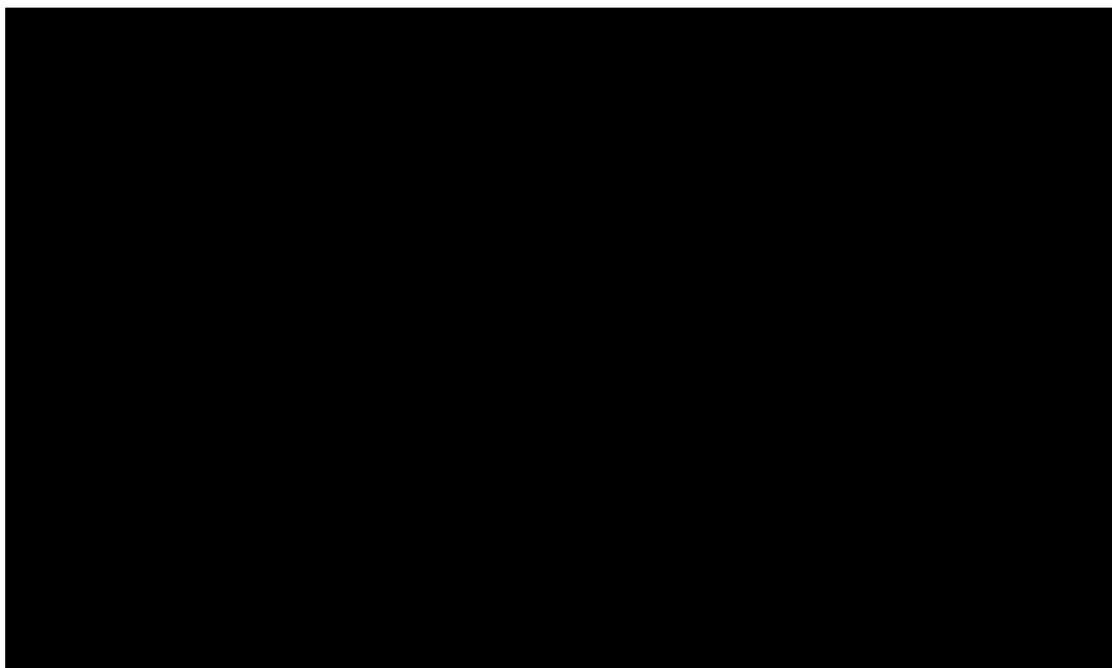
Scenariusz	Rozkład	Parametr	Brygatynib		Kryzotynib	
			Wartość	Macierz kowariancji	Wartość	Macierz kowariancji
Analiza podstawowa	Wykładniczy	Tempo	■	■	■	■
OS_PARAM	Log-logistyczny	Kształt	■	■ ■	■	■ ■
		Skala	■	■ ■	■	■ ■

Śmiertelność w modelu ograniczona jest śmiertelnością naturalną określoną na podstawie polskich tablic trwania życia publikowanych przez GUS [16]. Uwzględnione dane prezentowane są w pliku obliczeniowym analizy w zakładce *LTable*.

3.2.6. Czas trwania leczenia

W badaniu ALTA-1L pacjenci kontynuowali leczenie do wystąpienia progresji stwierdzonej przez niezależny komitet (BIRC), nietolerancji leczenia z powodu wysokiej toksyczności lub dyskontynuacji z innych przyczyn. Zgodnie z protokołem możliwa była kontynuacja leczenia brygatynibem po wystąpieniu progresji, jeśli w opinii badacza pacjent uzyskiwał dzięki temu dalsze korzyści kliniczne. Pacjenci w ramieniu kryzotynibu nie mogli kontynuować leczenia kryzotynibem (ale mogli zmienić leczenie na brygatynib). Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe czasu trwania terapii w obu badanych ramionach wraz z porównaniem z krzywymi PFS.

Rysunek 12.
Krzywe czasu trwania leczenia i przeżycia wolnego od progresji choroby



W praktyce klinicznej pacjenci z zaawansowanym ALK+ NDRP często leczeni są pomimo stwierdzenia progresji choroby. Eksperti kliniczni w modelu globalnym wskazali, że decyzja dotycząca kontynuacji leczenia nie zależy jedynie od stwierdzenia progresji choroby, ale również potencjału do uzyskiwania dalszych efektów klinicznych, możliwości zastosowania leczenia kolejnych linii etc. W warunkach polskich zapisy programu lekowego wskazują na ocenę obrazową postępu choroby w celu stwierdzenia progresji przynajmniej raz na trzy miesiące (co 3 cykle leczenia). Program lekowy określa sztywne reguły postępowania z pacjentem i nie są możliwe zmiany w tym zakresie.

W modelu dostępne są następujące opcje określenia czasu trwania leczenia:

- zgodnie z krzywą PFS,
- zgodnie z krzywą ToT,
- zgodnie z krzywą PFS + 1, 2 lub 3 dodatkowe cykle u wszystkich pacjentów.

Zarówno w modelu globalnym, jak i w modelu dostosowanym do warunków polskich, analizę podstawową przeprowadzono przy uwzględnieniu krzywej PFS+3, jako najbardziej odpowiadającej rzeczywistej praktyce klinicznej. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krzywej PFS, zgodnie z definicją czasu trwania leczenia. Nie uwzględniono obliczeń przy zastosowaniu danych z krzywej ToT ze względu na ustalone w programie lekowym zasady postępowania z pacjentami, uniemożliwiające prowadzenie terapii danym lekiem po stwierdzeniu progresji.

W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem w każdym scenariuszu analizy przyjęto równy czas trwania leczenia dla porównywanych interwencji.

3.2.7. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono podsumowanie scenariuszy stosowanych w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości.

Tabela 11.
Podsumowanie danych dotyczących efektywności uwzględnionych w analizie

Scenariusz	PFS	CNS-PFS	OS	ToT
Analiza podstawowa	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	OS niezmodyfikowany o zmianę leczenia, rozkład wykładniczy	Zgodnie z krzywą PFS+3
PFS_PARAM	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład log-normalny	Jak w analizie podstawowej	Jak w analizie podstawowej	Zgodnie z krzywą PFS+3
PFS_INV	PFS INV, RECIST stand., rozkład wykładniczy	CNS-PFS INV, RECIST stand., rozkład wykładniczy	Jak w analizie podstawowej	Zgodnie z krzywą PFS+3
PFS_adjusted_exp	PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład wykładniczy	CNS-PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład wykładniczy	Jak w analizie podstawowej	Zgodnie z krzywą PFS+3
PFS_adjusted_log-normal	PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład log-normalny	CNS-PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład log-normalny	Jak w analizie podstawowej	Zgodnie z krzywą PFS+3
CNS-PFS_PARAM	Jak w analizie podstawowej	CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład Weibulla	Jak w analizie podstawowej	Jak w analizie podstawowej
OS_PARAM	Jak w analizie podstawowej	Jak w analizie podstawowej	OS niezmodyfikowany o zmianę leczenia, rozkład log-logistyczny	Jak w analizie podstawowej
ToT_PFS	Jak w analizie podstawowej	Jak w analizie podstawowej	Jak w analizie podstawowej	Zgodnie z krzywą PFS

3.3. Bezpieczeństwo

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane zgodnie z modelem globalnym. W modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują u pacjentów stosujących leczenie. Założono, że dane zdarzenie niepożądane ustępuje wraz z zakończeniem leczenia. Do wyznaczenia kosztów i użyteczności założono czas trwania zdarzeń niepożądanych długości jednego cyklu w modelu (28 dni). Poniżej (Tabela 12) przedstawiono łączną liczbę zdarzeń, na podstawie której wyznaczono częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Do wyznaczenia częstości występowania zdarzeń (Tabela 13) zastosowano dodatkowo medianę czasu leczenia. Liczbę zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej interwencji zaczerpnięto z raportu do modelu globalnego. Autorzy raportu technicznego do modelu globalnego jako źródło danych o częstościach występowania zdarzeń niepożądanych powołują się na *Clinical Study Report*, zatem najbardziej dokładne źródło danych. Z tego względu w ramach niniejszej analizy nie wykorzystano danych prezentowanych w analizie klinicznej, lecz posłużono się danymi z modelu globalnego. Należy podkreślić że w analizie klinicznej do analizy bezpieczeństwa uwzględniono te same badania, co uwzględnione w modelu globalnym (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczba zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach

Zdarzenie	Brygatynib	Kryzotynib	Alektynib
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	■	■	■
Zwiększenie stężenia amylazy	■	■	■
Nudności	■	■	■
Nadciśnienie	■	■	■
Zwiększenie stężenia AST	■	■	■
Zwiększenie stężenia ALT	■	■	■
Zwiększony poziom lipazy	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Niedokrwistość	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Wymioty	■	■	■
Zwiększona transferaza gamma-glutamylowa	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■
Zakażenie dróg moczowych	■	■	■
Ostre uszkodzenie nerek	■	■	■
Astenia	■	■	■

Tabela 13.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na cykl – wartości uwzględnione w modelu

Zdarzenie	Brygatynib	Kryzotynib	Alektynib
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	■	■	■
Zwiększenie stężenia amylazy	■	■	■
Nudności	■	■	■
Nadciśnienie	■	■	■
Zwiększenie stężenia AST	■	■	■
Zwiększenie stężenia ALT	■	■	■
Zwiększony poziom lipazy	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Niedokrwistość	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Wymioty	■	■	■
Zwiększona transferaza gamma-glutamylowa	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■
Zakażenie dróg moczowych	■	■	■

Zdarzenie	Brygatynib	Kryzotynib	Alektynib
Ostre uszkodzenie nerek	■	■	■
Astenia	■	■	■
Suma	■	■	■

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

3.4.1. Model globalny

Oceny użyteczności dokonano w oparciu o systematyczny przegląd baz informacji medycznych przeprowadzony w ramach modelu globalnego. Szczegóły dotyczące przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w rozdziale A.3. Dodatkowo przedstawiono dane z odnalezionych analiz HTA ocenianych przez AOTMIIT dotyczących stosowania inhibitorów ALK w terapii dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK.

W badaniu ALTA-1L użyteczności badane były przy zastosowaniu kwestionariusza EORTC QLQ-C30, który nie może być w bezpośredni sposób zastosowany w modelach farmakoekonomicznych. W związku z tym w ramach modelu globalnego przeprowadzono mapowanie wartości z badania ALTA-1L do użyteczności mierzonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L (Tabela 14). Poniżej (Tabela 15) przedstawiono wyniki przeprowadzonego mapowania.

Tabela 14.
Model predykcji jakości życia zastosowany w analizie

Parametr	Wartość	SE	df	Statystyka	p.value
Wyraz wolny	■	■	■	■	■
EQ-5D – wartość bazowa	■	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane st. 3/4	■	■	■	■	■
CR / PR / SD vs. PD	■	■	■	■	■

SE – błąd standardowy, df – stopnie swobody

CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby

Tabela 15.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania ALTA-1L

Odpowiedź	Estymowane użyteczności	Obserwowane użyteczności
Całkowita odpowiedź		■
Częściowa odpowiedź	■	■
Choroba stabilna		■
Progresja choroby	■	■

Do analizy probabilistycznej zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny parametrów modelu zgodnie z wartościami przedstawionymi w Tabeli 14.

W modelu do wyznaczenia użyteczności stanu zdrowia przed progresją zastosowano estymowane na podstawie wyników badania ALTA-1L. Jako że dane dotyczące jakości życia w badaniu ALTA-1L zbierane były do 30 dni do otrzymania ostatniej dawki leku, dane dotyczące jakości życia po progresji są ograniczone. W zgodzie z analizą dla alektynibu ocenianą przez NICE do oceny przeżycia po progresji zastosowano odpowiednie mnożniki, których wartości określono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego.

W badaniu Roughley 2014 [17] oceniono wpływ przerzutów do mózgu w porównaniu z przerzutami do innych lokalizacji u pacjentów z zaawansowanym NDRP. Wartość użyteczności (mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D) u pacjentów z przerzutami do mózgu wynosi 0,52 w porównaniu do wartości 0,69 w grupie pacjentów z przerzutami w innych lokalizacjach. W związku z tym w modelu zastosowano mnożnik 75,36% (0,52/0,69) do wartości użyteczności związanej z progresją choroby do oceny wpływu przerzutów CNS na jakość życia.

W publikacji Blackhall 2015 [18] raportowano wyniki dotyczące jakości życia z badania PROFILE 1007. Średnia wartość EQ-5D wynosiła 0,82 dla kryzotynibu, 0,74 dla pemetreksedu i 0,66 dla docetakselu. Badanie dotyczyło pacjentów wcześniej leczonych z ALK+ NDRP. Do określenia mnożnika użyteczności dla chemioterapii zastosowano ważone odsetki pacjentów stosujących pemetreksed i docetaksel (40% pacjentów na pemetreksedzie, 1-40% na docetakselu; patrz rozdział 3.5) uzyskując wartość mnożnika 40% $[(0,74 * 40\% + 0,66 * 1-40\%)/0,82]$, którą zastosowano do oceny wpływu chemioterapii na jakość życia pacjentów po progresji choroby. UWAGA: w przypadku zmiany rozpowszechnienia pemetreksedu i docetakselu w kolejnych liniach leczenia, odpowiedniej zmianie ulega wartość mnożnika dla chemioterapii.

W badaniu Nafees 2008 [19] oceniano użyteczność stanu zdrowia pacjentów z NDRP w różnych stadiach choroby. Progresja choroby związana była z użytecznością 0,473 w porównaniu do odpowiedzi na leczenie z użytecznością 0,673. Po konsultacjach z ekspertami w modelu globalnym ustalono, że cytowana wartość dla progresji choroby dotyczyła czasów, gdy progresja choroby związana była ze stosowaniem najlepszej opieki wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*). W związku z tym do oceny wpływu BSC na jakość życia pacjentów z progresją choroby zastosowano mnożnik 70,28% (0,473/0,673) do wartości użyteczności przed progresją choroby (postępowanie to wynika z konstrukcji wartości mnożnika).

Na podstawie wartości z badania ALTA-1L oraz opisanych mnożników wyznaczono użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie:

$$U(\text{CNS-PFS}) = U(\text{PD}) * \text{mnożnik}(\text{CNS}) * [r(\text{L}) + r(\text{CTH}) * \text{mnożnik}(\text{CTH})] + U(\text{PFS}) * \text{mnożnik}(\text{BCS}) * r(\text{BSC}),$$

gdzie:

U(CNS-PFS) – użyteczność stanu zdrowia *progresja do CNS*,

U(PD) – użyteczność związana z progresją choroby (na podstawie ALTA-1L),

U(PFS) – użyteczność stanu zdrowia przed progresją choroby (na podstawie ALTA-1L),

mnożnik(CNS/CTH/BSC) – mnożnik użyteczności związany z przerzutami do CNS / chemioterapią / BSC,

r(L/CTH/BSC) – udziały leczenia (stosowanego w kolejnej linii, bez CTH i BSC) / chemioterapii / BSC z uwzględnieniem czasu trwania terapii).

Analogicznie wyznaczono użyteczności stanu zdrowia: *progresja non-CNS*, z wykluczeniem mnożnika CNS.

W analizie probabilistycznej wartości mnożników losowano zgodnie z rozkładem beta z 10% odchyleniem od wartości średniej.

W modelu dodatkowo uwzględniono spadek jakości życia związany z wiekiem. W modelu globalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Ara 2010 [20]. W niniejszych obliczeniach wykorzystano polskie normy użyteczności z użyciem EQ-5D-3L (Golicki 2015 [21]). Na podstawie wartości użyteczności dla kobiet i mężczyzn z publikacji Golicki 2015 obliczono wspólną wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów ważoną odsetkami kobiet i mężczyzn wykorzystanymi w niniejszym modelu. Następnie na podstawie tak wyznaczonych wartości wyznaczono mnożniki użyteczności zależne od wieku początkowego oraz aktualnego wieku pacjentów. W modelu istnieje możliwość wyboru współczynnika korygującego zgodnie z normami polskimi (Golicki 2015) lub na podstawie oryginalnie zaimplementowanych danych brytyjskich (Ara 2011). W ramach analizy podstawowej uwzględniono polskie normy użyteczności obliczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L (scenariusz U_AGE) (Tabela 16).

Tabela 16.
Korekta użyteczności ze względu na wiek – Golicki 2015

Przedział wiekowy	Wartości użyteczności dla mężczyzn	Odsetek mężczyzn	Wartości użyteczności dla kobiet	Odsetek kobiet	Wartość użyteczności ważona odsetkiem kobiet i mężczyzn	Współczynnik korygujący
55–64	0,852		0,870		0,862	1
65–74	0,831	45,42%	0,802	54,58%	0,815	0,946
75+	0,767		0,712		0,737	0,855

Na podstawie danych z badania ALTA-1L opisanych w modelu globalnym określono również spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie podstawowej.

Tabela 17.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Parametr	Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Użyteczność	Przed progresją	■	Analiza HRQoL, model globalny
	Progresja choroby	■	Analiza HRQoL, model globalny
	Progresja CNS		
	Brygatynib	■	Obliczenia, model globalny
	Kryzotynib	■	Obliczenia, model globalny
	Alektyn b	■	Obliczenia, model globalny
	Progresja non-CNS		
	Brygatynib	■	Obliczenia, model globalny
	Kryzotynib	■	Obliczenia, model globalny
	Alektyn b	■	Obliczenia, model globalny
Mnożnik użyteczności	Chemioterapia	84,39%	Blackhall 2014
	BSC	70,28%	Nafees 2008
	CNS	75,36%	Roughley 2014
Spadek użyteczności	≥1 zdarzeń niepożądanych st. 3/4	■	Analiza HRQoL, model globalny
	Wiek		Golicki 2015 / Ara 2011

HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*)

W analizie wrażliwości, zgodnie z modelem globalnym, przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu użyteczności z badania Chouaid 2013, w którym oceniono użyteczności stanów zdrowia (mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D) pacjentów z NDRP w 25 ośrodkach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji (scenariusz U_SOURCE). Użyteczność stanu zdrowia przed progresją wynosi 0,710, a użyteczność stanu zdrowia po progresji wynosi 0,670. Przytoczone wartości zostały następnie zmodyfikowane przy pomocy opisanych wcześniej mnożników.

3.4.2. Dodatkowe przeszukanie – analizy polskie

W ramach dostosowania analizy do warunków polskich przeszukano stroną internetową Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w celu odnalezienia analiz ekonomicznych przeprowadzonych w warunkach polskich dotyczących stosowania inhibitorów ALK w populacji pacjentów z ALK+ zaawansowanym NDRP. Odnaleziono 3 analizy przeprowadzone w populacji docelowej niniejszej analizy:

- Analiza ekonomiczna. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. [22]
- Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna. [23]
- Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu ALK. Analiza ekonomiczna. [24]

Poniżej przedstawiono informacje o użytecznościach stanów zdrowia z wymienionych analiz.

Tabela 18.
Użyteczności stanów zdrowia w odnalezionych analizach polskich

Interwencja	Stany zdrowia	Źródła użyteczności	Wartości
Alecensa	PFS, Progresja- II linia, Progresja – III linia	Badanie ALEX, PROFILE 1007, Chouaid 2013, Nafees 2008, Labbe 2017	PFS I i II linia ALK – bd (ALEX) CTH II i III linia – 0,73 (Chouaid 2013) Progresja po II linii – 0,572 (wartość średnia spadku z Chouaid 2013, Nafees 2008, Labbe 2017)
Zykadia	PFS, Progresja, Zgon	Chouaid 2013, Felip 2015 (PROFILE 1014), ASCEND-4,	Bd
Xalkori	Brak progresji I, II, III linia Progresja Opieka paliatywna Zgon	PROFILE 1014, PROFILE 1007, Nafees 2016, Chouaid 2013, Berthelot 2000	Brak progresji I linia – bd (PROFILE 1014) Brak progresji II linia – 0,74 (Chouaid 2013) Brak progresji III linia – 0,62 (Chouaid 2013) Progresja – 0,166 (Nafees 2016) Opieka paliatywna – 0,53 (Berthelot 2000)

Bd – brak danych

Jako że żadna z odnalezionych analiz nie odpowiadała w pełni strukturze modelu w niniejszej analizie, jak również w każdej analizie dane dotyczące użyteczności stanu zdrowia przed progresją choroby pochodziły z badań rejestracyjnych interwencji i były zaczerpnięte, jako dane poufne producentów, nie przeprowadzono analiz wrażliwości na bazie wymienionych źródeł danych. Niemniej jednak należy podkreślić, że we wszystkich lub prawie wszystkich analizach do oceny użyteczności w później występujących stanach zdrowia korzystano ze źródeł danych zastosowanych również w niniejszej analizie.

3.5. Kolejne linie leczenia

Zgodnie ze strukturą modelu w analizie uwzględniono możliwość stosowania kolejnych linii leczenia po przerwaniu terapii BRG, ALC oraz CRZ w związku z wystąpieniem progresji choroby. Ze względu na brak danych polskich wykorzystano rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach zgodnie z modelem globalnym. Na dane z oryginalnego modelu nałożono szereg założeń w celu uzyskania wartości najbardziej odpowiadającym warunkom polskim.

Poniżej zestawiono odsetki terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia, w zależności od interwencji stosowanej w I linii, uwzględnione w modelu globalnym.

Tabela 19.
Kolejne linie leczenia – odsetki z oryginalnego modelu

Leczenie w kolejnej linii	BRG	CRZ	ALC
████████	████████	████████	████████
████	████████	████████	████████
████	████████	████████	████████
████	████████	████████	████████
████	████████	████████	████████

Leczenie w kolejnej linii	BRG	CRZ	ALC
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████

Przedstawione w powyższej tabeli odsetki zmodyfikowano następująco:

1. Wykluczono możliwość stosowania tej samej interwencji w kolejnej linii leczenia (tj. pacjenci leczeni daną interwencją w I linii nie mogą jej otrzymać w kolejnej linii) oraz wykluczono możliwość stosowania w kolejnych liniach lorlatynibu – lek ten nie jest refundowany w Polsce – odsetek pacjentów kontynuujących leczenie tą samą interwencją pomimo progresji choroby lub stosujących leki nierefundowane w Polsce rozłożono proporcjonalnie na pozostałe dostępne leki ALK.
2. W oryginalnym modelu w kolejnych liniach leczenia pacjenci stosowali atezolizumab (w ramach immunoterapii), jednak zgodnie z kryteriami refundacji tej substancji obowiązującymi w Polsce, tj. koniecznością wykluczenia mutacji ALK, pacjenci z populacji docelowej niniejszej analizy nie mają możliwości zastosowania atezolizumabu w kolejnych liniach leczenia – udziały tego leku rozłożono proporcjonalnie na pozostałe dostępne opcje leczenia, tj. leki ALK, chemioterapię oraz leki VEGF-R.
3. Zgodnie z ChPL [25] nintedanib stosowany jest w skojarzeniu z docetakselem, został on uwzględniony w koszcie leczenia VEGF-R.

Przy uwzględnieniu wyżej opisanych założeń otrzymano następujące udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Tabela 20.
Kolejne linie leczenia – wartości w analizie

Leczenie w kolejnej linii	BRG	CRZ	ALC
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym udziały leków stosowanych w kolejnych liniach po BRG są takie same, jak w przypadku ALC (scenariusz SUB_TXT_BRG).

W modelu uwzględniono możliwość zastosowania 5 różnych schematów chemioterapii:

- pemetrexed + cisplatyna (PMX + CIS),
- pemetrexed + karboplatyna (PMX + CRB),
- pemetrexed w monoterapii (PMX),
- pemetrexed w leczeniu podtrzymującym (*PMX maintenance*)
- docetaxel (DOC).

W celu określenia polskiej praktyki klinicznej dotyczącej stosowanych schematów chemioterapii w kolejnych liniach leczenia NDRP ALK+ przeszukano stronę internetową Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w celu odnalezienia analiz przeprowadzonych w warunkach polskich dotyczących stosowanych leków w kolejnych liniach leczenia w populacji docelowej niniejszej analizy. Odnaleziono analizę weryfikacyjną do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C 34)" (II i III linia) [26]), gdzie przytoczono opinię prof. Pawła Krawczyka, w której wskazał on następujące udziały technologii medycznych stosowanych w II linii leczenia (stan po objęciu refundacją CER): CRZ – 70 %, PMX – 10%, DOC – 15 %, cytostatyki stosowane off label, takiej jak winorelbina, gemcytabina, paklitaksel: 5%.

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C 34)" [27], wskazano, że jako lek z wyboru w II linii leczenia należy uznać DOC.

Wykorzystując informacje przedstawione w odnalezionych analizach weryfikacyjnych przyjęto, że w ramach chemioterapii w kolejnych liniach leczenia pacjenci otrzymają DOC lub PMX. Odsetki wskazane przez prof. Krawczyka dotyczące udziałów tych dwóch leków przeskalowano, otrzymując, że 60% pacjentów w ramach CHT w kolejnych liniach stosuje DOC, natomiast 40% PMX. W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa skrajne scenariusze, w których wszyscy pacjenci stosują DOC (scenariusz DOC_PMX_proportion_1) lub wszyscy pacjenci stosują PMX (scenariusz DOC_PMX_proportion_2) w ramach CHT kolejnych linii.

Dodatkowo, zgodnie z założeniem modelu globalnego, wszyscy pacjenci otrzymują BSC po zakończeniu wszystkich aktywnych terapii.

Czas trwania kolejnych linii leczenia przyjęto zgodnie z danymi z modelu globalnego i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Czas trwania kolejnych linii leczenia

Interwencja stosowana w kolejnej linii	BRG	CRZ	ALC
■	■	■	■
■	■	■	■

Interwencja stosowana w kolejnej linii	BRG	CRZ	ALC
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

3.6. Dawkowanie

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

Tabela 22.
Dawkowanie leków stosowanych w ramach programu lekowego oraz dawkowanie BRG – wartości w analizie

Interwencja	Dawka	Podanie	Źródło
BRG	90 mg (dzień 1 - 7)	raz na dobę	ChPL Alunbrig [3]
	180 mg (dzień 8 i kolejne)	raz na dobę	
ALC	600 mg (4 x 150 mg)	dwa razy na dobę	ChPL Alecensa [7]
CER	450 mg	raz na dobę	ChPL Zykadia [28]
CRZ	250 mg	dwa razy na dobę	ChPL Xalkori [8]
Nintedanib	200 mg	dwa razy na dobę, dzień 2. do 21., 21-dniowego cyklu	ChPL Vargatef [25]
DOC	75 mg/m ²	dzień 1., 21-dniowego cyklu	ChPL Docetaxel Accord [29]
PMX	500 mg/m ²	dzień 1., 21-dniowego cyklu	ChPL Pemetrexed Accord [30]

Dawkowanie leków dodatkowych przyjęto zgodnie z modelem globalnym. Zmieniono dawkowanie tlenku magnezu - w modelu globalnym był uwzględniony w postaci zawiesiny doustnej, w ramach prac nad analizą odnaleziono tlenek magnezu w postaci tabletek. Dawkowanie leków dodatkowych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Dawkowanie leków dodatkowych – wartości w analizie

Substancja	Dawka
paracetamol	6 x 500mg / dzień
metoklopramid	1 x 10mg / dzień
deksametason	4 x 2mg / dzień
chlorowodorek metoklopramid	1 mg/kg / dzień

Substancja	Dawka
chlorowodorek loperamidu	500 mikrogram / dzień
amoksycylina + kwas klawulanowy	500mg/ dzień
enoksaparyna	1mg/kg / dzień
kwas acetylosalicylowy	300mg / dzień
loperamid	4 x 2 mg / dzień
acetylocysteina	100mg/kg / dzień
sennozydy A+B	7.5mg / dzień
omeprazol	1 x 40mg / dzień
hydrokortyzon	1 x 20mg / dzień
lorazepam	2 x 1mg / dzień
tlenek magnezu	1 x 400 mg/ dzień
furosemid	1 x 40mg / dzień
ibuprofen	3 x 200mg / dzień
lewofloksacyna	1 x 500mg / dzień
pantoprazol	2 x 40mg / dzień
laktuloza	3 x 15 ml saszetek / dzień
prednizolon	1 x 20mg / dzień

3.7. Koszty

3.7.1. Brygatynib

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

Tabela 24.
Koszt preparatu Alunbrig®

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Maksymalna cena dla świadczeniodawcy	Przeznaczenie
7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Dawka inicjująca
28 tabl. x 180 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Podstawowy schemat dawkowania

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Maksymalna cena dla świadczeniodawcy	Przeznaczenie
28 tabl. x 90 mg	█	█	█	█	Redukcja dawkowania
28 tabl. x 30 mg	█	█	█	█	Redukcja dawkowania

Poniżej przedstawiono koszty ponoszone w poszczególnych fazach choroby z możliwością redukcji dawki.

Tabela 25.
Koszty związane z poszczególnymi etapami leczenia brygatynibem

Opakowanie / dawka	Koszty
Dawka inicjująca	
90 mg raz na dobę x 7 dni (indukcja) + 180 mg x 21 dni	█
Pierwszy poziom zmniejszenia dawki - 60 mg (opakowanie 30 mg)	█
Dawka standardowa – koszt na cykl (28 dni)	
Dawka podstawowa – 180 mg	█
Pierwszy poziom zmniejszenia - 120 mg (opakowanie 90 mg + opakowanie 30 mg)	█
Drugi poziom zmniejszenia - 90 mg (opakowanie 90 mg)	█
Trzeci poziom zmniejszenia - 90 mg (2 x opakowania 30 mg))	█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

BRG w kolejnej linii

Od 1 września 2020 r. BRG jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) we wskazaniu „leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK” [15]. Zgodnie z przedstawionym w rozdz. 3.5 rozkładem stosowania kolejnych linii, w analizie uwzględniono stosowanie BRG po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Ze względu na krótki okres refundacji brygatynibu, brak jest danych NFZ dotyczące jego sprzedaży. Dlatego cenę BRG w

kolejnej linii leczenia raka płuca przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1. stycznia 2021 r. [15] (Tabela 26).

Tabela 26.
Ceny preparatu Alunbrig® zgodne z Obwieszczeniem MZ - koszt kolejnej linii leczenia

Zawartość opakowania	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Koszt NFZ / mg
28 tabl. x 180 mg	20 840,07 zł	21 882,07 zł	21 882,07 zł	4,34 zł
28 tabl. x 90 mg	10 420,03 zł	10 941,03 zł	10 941,03 zł	4,34 zł
7 tabl. x 90 mg	5 210,02 zł	5 470,52 zł	2 735,26 zł	4,34 zł

Na podstawie powyższych cen aktualnie refundowanych opakowań BRG, dawkowania BRG zgodnego z charakterystyką produktu leczniczego (por. rozdz. 3.6) oraz przyjętego czasu trwania terapii BRG w kolejnej linii (por. rozdz. 3.5) wyznaczono średni koszt leczenia BRG na cykl (28 dni) (Tabela 27).

Tabela 27.
Koszt BRG / cykl w kolejnych liniach leczenia

	Koszt	Liczba tygodni
Koszt 7 pierwszych dni leczenia (dawka początkowa 90 mg / dobę)	2 735,26 zł	1 tyg.
Koszt dawkowania podstawowego (180 mg / dobę) / 28 dni	21 882,07 zł	████████
Średni koszt / cykl (28 dni)	████████	

3.7.2. Pozostałe leki

Na potrzeby analizy oszacowano koszty jednostkowe leków zawierających następujące substancje czynne:

- leki stosowane w ramach programu lekowego B.6 - I linia leczenia:
 - alektynib;
 - kryzotynib,
- leki stosowane w ramach programu lekowego B.6 - kolejne linie leczenia:
 - alektynib;
 - kryzotynib,
 - cerytynib,
 - nintedanib,
- leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii - kolejne linie leczenia:
 - pemetreksed,
 - docetaksel,
- leki dodatkowe:
 - paracetamol,

- metoklopramid
- deksametason,
- chlorowodorek metoklopramid,
- chlorowodorek loperamidu,
- amoksycylina + kwas klawulanowy;
- enoksaparyna,
- kwas acetylosalicylowy,
- loperamid,
- acetylocysteina,
- sennozydy A+B,
- omeprazol,
- hydrokortyzon,
- lorazepam,
- tlenek magnezu,
- furosemid,
- ibuprofen,
- lewofloksacyna,
- pantoprazol,
- laktuloza,
- prednizolon.

3.7.2.1. Leki stosowane w ramach programu lekowego i chemioterapii:

W celu określenia kosztów pozostałych leków zastosowano następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono, czy dane dotyczące realnych kosztów leków zawierających daną substancję czynną są umieszczone w komunikacie NFZ dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [31],
- w drugim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym) poszukiwano przetargów na zakup leków zawierających daną substancję czynną,
- w trzecim kroku sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (jeżeli były wyższe, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania).

Koszty substancji na podstawie komunikatu NFZ

W opublikowanym przez NFZ komunikacie [31] odnaleziono dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia dla dwóch substancji czynnych: pemetreksedu oraz docetakselu. W analizie przyjęto średni realny koszt tych substancji czynnych na podstawie danych z lutego 2020 r. (ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane w komunikacie NFZ). Średni koszt stosowania substancji czynnych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28.
Koszt substancji czynnych na podstawie danych NFZ

Kod świadczenia	Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Koszt jednostki
5.08.10.0000017	docetaksel	pozajelitowo	1 mg	0,77 zł
5.08.10.0000053	pemetreksed	pozajelitowo	1 mg	0,52 zł

Dane z przetargów na zakup leków

Dla leków stosowanych w ramach programu lekowego, zgodnie z przyjętą metodyką, przeszukano bazy przetargów publicznych na zakup leków. Szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawiono w poniższej tabeli. Średnią cenę za opakowanie obliczono jako średnią arytmetyczną cen z pojedynczych przetargów, chyba że w tabeli wskazano inaczej. W przypadku przetargów na kryzotynib, ze względu na dawkowanie leku (patrz. rozdz. 3.6) uwzględniono wyłącznie opakowania o dawce 250 mg.

Tabela 29.
Ceny leków w odnalezionych przetargach

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań w ramach przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie / ampułkę / fiolkę
Alektynib					
[32]	150 mg	224 szt.	20	178 974,79 zł	8 948,74 zł
[33]	150 mg	224 szt.	15	134 231,09 zł	8 948,74 zł
[34]	150 mg	224 szt.	12	107 384,88 zł	8 948,74 zł
[35]	150 mg	224 szt.	13	116 333,32 zł	8 948,72 zł
[36]	150 mg	224 szt.	600	5 369 243,76 zł	8 948,74 zł
Średnia cena za opakowanie (150 mg, 224 szt.)					8 948,74 zł
Kryzotynib					
[37]	250 mg	60 kaps.	20	191 759,20 zł	9 587,96 zł
[33]	250 mg	60 kaps.	5	47 939,80 zł	9 587,96 zł
[38]	250 mg	60 kaps.	1	9 587,96 zł	9 587,96 zł
[39]	250 mg	60 kaps.	12	115 055,51 zł	9 587,96 zł
[35]	250 mg	60 kaps.	5	47 939,80 zł	9 587,96 zł
Średnia cena za opakowanie (250 mg, 60 kaps.)					9 587,96 zł
Cerytynib					
[40]	150 mg	150 szt.	15	206 387,03 zł	13 759,14 zł
[41]	150 mg	150 szt.	3	41 277,41 zł	13 759,14 zł
Średnia cena za opakowanie (150 mg, 150 szt.)					13 759,14 zł
Nintedanib					
[42]	100 mg	120 kaps.	5	32 174,98 zł	6 435,00 zł
[33]	100 mg	120 kaps.	12	77 219,96 zł	6 435,00 zł

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań w ramach przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie / ampułkę / fiolkę
[31	100 mg	60 kaps.	2	6 435,01 zł	3 217,51 zł
Średnia cena za opakowanie (100 mg, 120 kaps.)					6 435,00 zł
Średnia cena za opakowanie (100 mg, 60 kaps.)					3 217,51 zł

Dane NFZ, limit finansowania

Zgodnie z przyjętą metodyką, dla każdego leku, dla którego szukano informacji o cenach w przetargach, sprawdzono limit finansowania NFZ, zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli, dodatkowo zamieszczając informację o średniej cenie oszacowanej na podstawie danych z przetargów.

Tabela 30.
Limit finansowania

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Cena z przetargów
Alectinibum	Alecensa	150 mg	224 szt.	23 967,95 zł	8 948,74 zł
Ceritinibum	Zykadia	150 mg	150 szt.	22 144,04 zł	13 759,14 zł
Crizotinibum	Xalkori	250 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt)	25 679,96 zł	9 587,96 zł
Nintedanibum	Vargatef	100 mg	120 kaps.	13 154,40 zł	6 435,00 zł
	Vargatef	100 mg	60 kaps.	6 577,20 zł	3 217,51 zł

W przypadku każdego z analizowanych leków cena z przetargu jest niższa niż obecny limit finansowania. Zatem realny koszt ponoszony przez płatnika publicznego będzie wynikać z ceny leku określonej na podstawie danych z odnalezionych przetargów.

W przypadku nintedanibu w analizie uwzględniono większe opakowanie tj. 120 kaps., jednak wybór wielkości opakowania nie ma wpływu na cenę za 1 mg (cena opakowania jest proporcjonalna do jego wielkości).

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono obliczone ceny jednostkowe leków zawierających poszczególne substancje czynne.

Tabela 31.
Ceny leków uwzględnione w analizie – leki finansowane w ramach programu lekowego

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Cena za opakowanie	Źródło
Alectinibum	Alecensa	150 mg	224 szt.	8 948,74 zł	Dane z przetargów
Ceritinibum	Zykadia	150 mg	150 szt.	13 759,14 zł	Dane z przetargów

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Cena za opakowanie	Źródło
Crizotinibum	Xalkori	250 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt)	9 587,96 zł	Dane z przetargów
Nintedanibum	Vargatef	100 mg	120 kaps.	6 435,00 zł	Dane z przetargów

Tabela 32.
Ceny leków uwzględnione w analizie – leki katalogi chemioterapii

Substancja	Cena za mg	Źródło
Docetaksel	0,77 zł	Dane NFZ – cena realna
Pemetreksed	0,52 zł	Dane NFZ – cena realna

3.7.2.2. Leki dodatkowe

W celu określenia kosztów leków dodatkowych przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono, czy dane substancje znajdują się na wykazie leków refundowanych:
 - w przypadku substancji znajdujących się na wykazie leków refundowanych, wzięto pod uwagę opakowania o takiej samej zawartości, jak zostały uwzględnione w modelu globalnym,
 - w przypadku kilku opakowań spełniających powyższy warunek, w analizie uwzględniono najdroższe opakowanie,
 - w przypadku braku opakowań o takiej samej wielkości jak w modelu globalnym, w analizie uwzględniono opakowania o najwyższej cenie za miligram;
- w przypadku substancji nier refundowanych, cen szukano w pierwszej kolejności na portalu Medycyna Praktyczna [43], następnie na innych portalach, na których publikowane są ceny leków.

Poniżej zestawiono uwzględnione w analizie opakowania leków (Tabela 33) oraz ich ceny (Tabela 34).

Tabela 33.
Leki dodatkowe – opakowania uwzględnione w analizie

Substancja	Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Źródło
paracetamol	Paracetamol Acord	500 mg	100 tab.	[44]
metoklopramid	Metoclopramidum Polpharma	10 mg	50 tab.	[45]
deksametason	PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	20 szt.	[46]
chlorowodorek metoklopramid	Metoclopramidum Polpharma roztwór do wstrzykiwań	10 mg/2 ml	5 amp. 2ml	[47]
chlorowodorek loperamidu	Loperamid WZF	2 mg	30 tab.	[46]
amoksycylina + kwas klawulanowy	Amoksiklav	0,5 g + 0,125 g	14 tab.	[46]
enoksaparyna	Clexane	100 mg / ml	10 amp.-strz. a 1 ml	[46]

Substancja	Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Źródło
kwas acetylosalicylowy	Acard	300 mg	1 tab.	[48]
loperamid	Loperamid WZF	2 mg	30 tab.	[46]
acetylocysteina	ACC mini	100 mg	20 saszetek	[49]
sennozydy A+B	Senefol	7,5 mg	90 tab.	[50]
omeprazol	Polprazol PPH	40 mg	28 kaps.	[46]
hydrokortyzon	Hydrocortisonum-SF	10 mg	60 szt.	[46]
lorazepam	Lorazepam Orion	1 mg	30 tab.	[51]
tlenek magnezu	Magnesium Oxide	400 mg	60 kaps.	[52]
furosemid	FUROSEMIDUM POLFARMEX	40 mg	30 tab.	[46]
ibuprofen	IBUPROFEN-PABI	200 mg	60 tab.	[46]
lewofloksacyna	Levofloxacin Genoptim	500 mg	10 tab.	[53]
pantoprazol	Panzol	40 mg	28 tab.	[46]
laktuloza	Duphalac Fruit	667 mg/ml (10 g/15 ml)	500 ml	[54]
prednizolon	Predasol	20 mg	20 tab.	[46]

Tabela 34.
Leki dodatkowe – ceny opakowań uwzględnione w analizie

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent
paracetamol	0,00 zł	8,10 zł
metoklopramid	0,00 zł	15,74 zł
deksametason	4,30 zł	11,44 zł
chlorowodorek metoklopramidu	0,00 zł	9,35 zł
chlorowodorek loperamidu	3,77 zł	7,55 zł
amoksylicyna + kwas klawulanowy	7,52 zł	18,36 zł
enoksaparyna	195,50 zł	295,47 zł
kwasy acetylosalicylowy	0,00 zł	4,28 zł
loperamid	3,77 zł	7,55 zł
acetylocysteina	0,00 zł	14,30 zł
sennozydy A+B	0,00 zł	16,99 zł
omeprazol	13,26 zł	31,42 zł
hydrokortyzon	12,76 zł	18,23 zł
lorazepam	0,00 zł	15,92 zł
tlenek magnezu	0,00 zł	40,81 zł
furosemid	0,38 zł	3,59 zł
ibuprofen	1,91 zł	6,92 zł

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent
lewofloksacyna	0,00 zł	24,51 zł
pantoprazol	6,63 zł	19,50 zł
laktuloza	0,00 zł	29,68 zł
prednizolon	30,83 zł	35,10 zł

Zgodnie z zapisami ChPL przed rozpoczęciem stosowania docetakselu [29] może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon. Koszt deksametazonu uwzględniony jest w koszcie leków dodatkowych, zatem nie doliczono dodatkowej premedykacji pacjentom otrzymującym docetaksel.

Częstości stosowania leków dodatkowych przyjęto zgodnie z modelem globalnym i przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 35).

Tabela 35.
Leki dodatkowe – częstości stosowania

Substancja	BRG	CRZ	ALC
paracetamol	55,15%	35,77%	55,15%
metoklopramid	9,56%	16,79%	9,56%
deksametason	18,38%	15,33%	18,38%
chlorowodorek metoklopramidu	11,76%	18,25%	11,76%
chlorowodorek loperamidu	12,50%	13,87%	12,50%
amoksycylina + kwas klawulanowy	14,71%	10,22%	14,71%
enoksaparyna	10,29%	12,41%	10,29%
kwas acetylosalicylowy	11,03%	10,22%	11,03%
loperamid	11,03%	8,76%	11,03%
acetylocysteina	8,82%	10,22%	8,82%
sennozydy A+B	7,35%	10,22%	7,35%
omeprazol	17,65%	15,33%	17,65%
hydrokortyzon	11,76%	8,03%	11,76%
lorazepam	8,82%	12,41%	8,82%
tlenek magnezu	5,88%	11,68%	5,88%
furosemid	12,50%	18,25%	12,50%
ibuprofen	7,35%	12,41%	7,35%
lewofloksacyna	7,35%	13,87%	7,35%
pantoprazol	7,35%	16,79%	7,35%
laktuloza	5,15%	13,14%	5,15%
prednizolon	19,12%	5,84%	19,12%

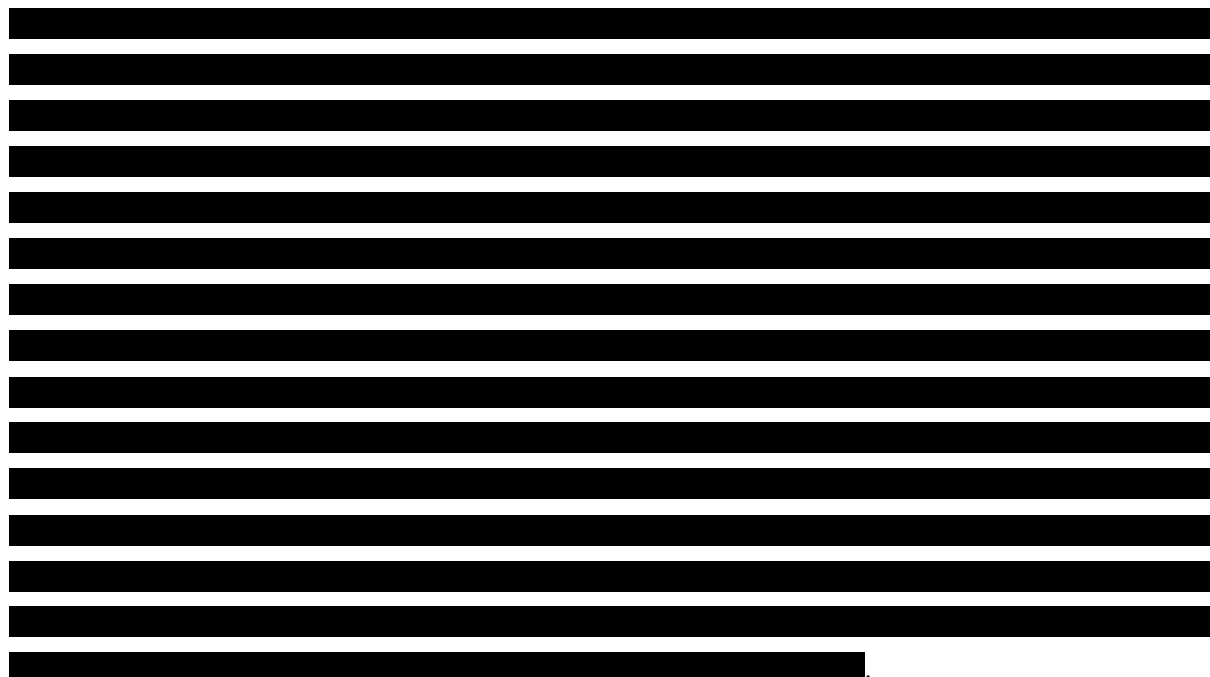
Na podstawie przyjętych kosztów oraz częstości stosowania oszacowano cykliczne koszty stosowania leków dodatkowych (Tabela 36).

Tabela 36.
Leki dodatkowe, koszt na cykl leczenia – wartości w analizie

Interwencja	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ +pacjent
BRG	73,37 zł	332,82 zł
CRZ	72,30 zł	383,35 zł
ALC	73,37 zł	332,82 zł

3.7.2.3. Intensywność dawki

W badaniach klinicznych pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego leczenia, podobnie jak w warunkach rzeczywistych. W związku z tym dane z badań klinicznych mogą najlepiej odzwierciedlać skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. W modelu globalnym istnieje możliwość uwzględnienia redukcji dawkowania za pomocą parametru intensywności dawki, czyli procentowego zmniejszenia dawki/kosztu leku.



Poniżej przedstawiono wartości intensywności dawkowania uwzględnione w obliczeniach. Wartości zastosowane w analizie wrażliwości zaczerpnięto z modelu globalnego.

Tabela 37.
Intensywność dawki – wartości w analizie

3.7.3. Koszty podania leków

W analizie przyjęto następujące założenia odnośnie kosztów podania leków:

- leki stosowane doustnie (tj. brygatynib, alektynib, kryzotynib, cerytynib, nintedanib) nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- podanie leków stosowanych dożylnie w ramach chemioterapii będzie odbywać się w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*.
- leki dodatkowe nie będą generować dodatkowych kosztów podania.

Koszt świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. [55]. Cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Tabela 38.
Koszty świadczeń związanych z podaniem leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	389,92 zł

Poniżej zestawiono jednostkowe koszty podania uwzględnione w analizie.

Tabela 39.
Koszty jednostkowe związane z podaniem leków – wartości w analizie

Interwencja	Koszt podania
Brygatynib	0,00 zł
Alektynib	0,00 zł
Kryzotynib	0,00 zł
Cerytynib	0,00 zł
Nintedanib	0,00 zł
Docetaksel	389,92 zł
Pemetreksed	389,92 zł
Leki dodatkowe	0,00 zł

3.7.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania leczenia brygatynibem oraz leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego określono na podstawie Zarządzenia Nr 50/2020/DGL [56], natomiast koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii na podstawie Zarządzenia Nr 180/2019/DGL [57].

Tabela 40.
Monitorowanie leczenia – koszty jednostkowe

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3927
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4

*przy założeniu 6 wizyt monitorujących w roku

3.7.4.1. Monitorowanie w I linia leczenia

Na podstawie Tabela 40 oszacowano koszt monitorowania na cykl dla każdej z uwzględnionych w I linii leczenia interwencji. Cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł. Wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszty monitorowania – I linia leczenia, wartości uwzględnione w analizie

Interwencja	Koszt roczny	Koszt na cykl
Brygatynib	3 927,00 zł	301,04 zł
Alektynib	3 927,00 zł	301,04 zł
Kryzotynib	3 927,00 zł	301,04 zł

3.7.4.2. Monitorowanie po progresji

Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby zależny jest od interwencji stosowanych w II i kolejnych liniach leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 3.5 pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia mogą stosować inny lek ALK, lek VEGF-R lub chemioterapię. Pacjenci stosujących leki ALK lub VEGF-R w kolejnych liniach leczenia nadal pozostają w PL, zatem koszt monitorowania leczenia określa świadczenie *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*. W przypadku pacjentów leczonych DOC lub PMX koszt monitorowania określa świadczenie *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*.

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ wykonanie świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł.

W poniższej tabeli (Tabela 43) z zestawiono koszty monitorowania leczenia w zależności od leku stosowanego w kolejnej linii.

Tabela 42.
Koszty monitorowania – kolejne linie leczenia, wartości uwzględnione w analizie

Interwencja	Koszt roczny	Koszt na cykl
CRZ	3 927,00 zł	301,04 zł
ALC	3 927,00 zł	301,04 zł
CER	3 927,00 zł	301,04 zł
VEGF-R	3 927,00 zł	301,04 zł
CHT	1 622,40 zł	124,37 zł

Przy uwzględnieniu rozpowszechnienia interwencji stosowanych w kolejnych liniach leczenia w zależności od terapii pierwszoliniowej (patrz rozdz. 3.5) oszacowano średni koszt monitorowania w kolejnej linii.

Tabela 43.
Średni koszt monitorowania w kolejnej linii leczenia

Interwencja stosowana w I linii leczenia	Średni koszt monitorowania w kolejnych liniach leczenia / cykl
BRG	259,29 zł
CRZ	284,15 zł
ALC	186,21 zł

3.7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z rozdziałem 3.3 w analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi,
- zwiększenie stężenia amylazy,
- nudności,
- nadciśnienie,
- zwiększenie stężenia AST,
- zwiększenie stężenia ALT,
- zwiększony poziom lipazy,
- neutropenia,
- niedokrwistość,
- biegunka,
- wymioty,
- zwiększona transferaza gamma-glutamylowa,
- zmęczenie,

- zapalenie płuc,
- zakażenie dróg moczowych,
- ostre uszkodzenie nerek,
- astenia.

Koszty leczenia neutropenii, niedokrwistości, zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych oraz ostrego uszkodzenia nerek oszacowano na podstawie średnich wartości jednostek grup JGP. W przypadku kilku grup JGP, w ramach których rozliczone może być leczenie danego zdarzenia niepożądanego, oszacowano średnią ważoną liczbą pacjentów w danych grupach. W poniższej tabeli zestawiono oszacowane na podstawie statystyk JGP.

Tabela 44.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie statystyk JGP

Zdarzenie	Grupa	Nazwa	Liczba pacjentów	Średnia wartość jednostek grupy
Neutropenia	S05	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	12 398	3 526,73 zł
	S06	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	18 725	597,42 zł
	S07	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	11 163	331,65 zł
	Wartość w analizie (średnia ważona)			1 386,12 zł
Niedokrwistość	S05	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	12 398	3 526,73 zł
	S06	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	18 725	597,42 zł
	S07	ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	11 163	331,65 zł
	Wartość w analizie (średnia ważona)			1 386,12 zł
Zapalenie płuc	D47	ZAPALENIE PŁUC Z PW	8 967	2 064,09 zł
	D48	ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	25 042	1 379,23 zł
	Wartość w analizie (średnia ważona)			1 559,80 zł
Zakażenie dróg moczowych	L07	ZAKAŻENIA NEREK LUB DRÓG MOCZOWYCH	16 326	1 298,15 zł
	Wartość w analizie			1 298,15 zł
Ostre uszkodzenie nerek	L82	OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK	36 657	4 275,01 zł
	Wartość w analizie			4 275,01 zł

Przyjęto, że w ramach leczenia zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia amylazy, nudności, nadciśnienia tętniczego, zwiększenia stężenia AST, zwiększenia stężenia ALT, zwiększenia poziomu lipazy, biegunki, wymiotów, zwiększania transferazy gamma-glutamylowej pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Koszt wizyty oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 94/2020/DSOZ [58] (Tabela 45).

Tabela 45.
Wycena świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	1,00 zł	40,00 zł

W przypadku pozostałych świadczeń przyjęto, że ich leczenie nie generuje dodatkowych kosztów.

W poniższej tabeli podsumowano jednostkowe koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – koszty jednostkowe

Zdarzenie	Koszt
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	40,00 zł
Zwiększenie stężenia amylazy	40,00 zł
Nudności	40,00 zł
Nadciśnienie	40,00 zł
Zwiększenie stężenia AST	40,00 zł
Zwiększenie stężenia ALT	40,00 zł
Zwiększony poziom lipazy	40,00 zł
Neutropenia	1 386,12 zł
Niedokrwistość	1 386,12 zł
Biegunka	40,00 zł
Wymioty	40,00 zł
Zwiększona transferaza gamma-glutamylowa	40,00 zł
Zmęczenie	0,00 zł
Zapalenie płuc	1 559,80 zł
Zakażenie dróg moczowych	1 298,15 zł
Ostre uszkodzenie nerek	4 275,01 zł
Astenia	0,00zł

Przy uwzględnieniu przedstawionych powyżej kosztów oraz zaprezentowanych w rozdziale 3.3 częstości występowania zdarzeń niepożądanych na cykl oszacowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na jeden cykl.

Tabela 47.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl leczenia – wartość w analizie

Interwencja	Koszt
BRG	2,05 zł
CRZ	8,99 zł

Interwencja	Koszt
ALC	3,52 zł

3.7.6. Koszty leczenia przerzutów do OUN

W modelu globalnym metody leczenia przerzutów do OUN zaczerpnięto z oceny alektynibu przez NICE [10]. Zgodnie z przedstawionymi w dokumencie informacjami, pacjenci z przerzutami do OUN leczeni są sterydami, poddawani są radioterapii (stereotaktycznej lub całego mózgu) lub resekcji chirurgicznej. W dokumencie NICE przedstawiono również odsetki pacjentów stosujących poszczególne metody leczenia. Autorzy modelu globalnego zaprezentowali te wartości klinicystom w celu zweryfikowania. W poniższej tabeli zestawiono częstości stosowania każdej z metod zgodnie z dokumentem NICE oraz zweryfikowane przez klinicystów w trakcie prac nad modelem globalnym.

Tabela 48.
Metody leczenia przerzutów do OUN

Interwencja	NICE [10]	Model globalny
Sterydy	100%	10%
Radioterapia stereotaktyczna	20-25%	50%
Radioterapia całego mózgu	25%	5%
Resekcja chirurgiczna	5%	5%

W niniejszej analizie wykorzystano odsetki prezentowane w raporcie NICE [10]. Jest to podejście konserwatywne, gdyż przy uwzględnieniu odsetków z NICE różnica w kosztach leczenia przerzutów do OUN między BRG a CRZ jest niższa, niż w przypadku uwzględniania danych z modelu globalnego. W ramach analiz wrażliwości (scenariusz CNS_COST) przetestowano odsetki podane przez klinicystów podczas prac nad modelem globalnym.

Zgodnie za autorami modelu globalnego przyjęto, że sterydem otrzymywanym przez pacjentów z przerzutami do OUN jest deksametazon. Koszt deksametazonu oszacowano w rozdziale 3.7.2.2.. Dzienna dawka deksametazonu wynosi 4 razy po 2 mg. Koszty sterydów naliczane są w każdym cyklu, w którym pacjent znajduje się w stanie „progresja wewnątrzczaszkowa”. W poniższej tabeli oszacowano cykliczne koszty leczenia deksametazonem.

Tabela 49.
Deksametazon – koszt na cykl leczenia

Perspektywa	Koszt opakowania	Zawartość [mg]	Koszt za mg	Dawka dobową [mg]	Dawka na cykl [mg]	Koszt na cykl leczenia
NFZ	4,30 zł	10 mg	0,43 zł	8	224	96,32 zł
NFZ + pacjent	11,44 zł	10 mg	1,14 zł	8	224	256,26 zł

Koszt radioterapii stereotaktycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *Teleradioterapia stereotaktyczna*, natomiast koszt radioterapii całego mózgu na podstawie świadczenia *Teleradioterapia paliatywna*. Koszt wymienionych świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [59] przy założeniu średniej wartości punktu wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [60]. Dodatkowo doliczono koszty hospitalizacji związanej z przeprowadzeniem teleradioterapii. Wartość punktową świadczenia *Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.* przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 97/2020/DSOZ [59]. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane wartości (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt świadczeń w zakresie teleradioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu*	Koszt świadczenia
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571	1,00 zł	14 561,08 zł
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	2 812	1,00 zł	2 810,09 zł
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.	162	1,00 zł	161,89 zł

* średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktów na świadczenie *Teleradioterapia* oraz *Teleradioterapia - pakiet onkologiczny*

Zgodnie z danymi zawartymi w artykule umieszczonym na portalu medme.pl [61] radioterapia najczęściej przeprowadzana jest 5 razy w tygodniu, przez ok. 6 tygodni, a w przypadku leczenia paliatywnego około 1-3 tygodnie. W obliczeniach analizy założono, że radioterapia przeprowadzana jest 5 razy w tygodniu przez 2 tygodnie (łącznie 10 naświetleń).

Koszt resekcji chirurgicznej określono na podstawie wyceny JGP A12 – Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 97/2020/DSOZ [59] wartość punktowa hospitalizacji w tej grupie wynosi 10 639 punktów. W poniższej tabeli przedstawiono koszt jednorazowy przy założeniu wartości punktu na poziomie 1,00 zł. Koszt resekcji jest naliczany jednorazowo.

Tabela 51.
Koszt resekcji chirurgicznej na podstawie świadczenia A12 – duże zabiegi wewnątrzczaszkowe

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0001012	A12 - Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe	10 639	1,00 zł	10 639,00 zł

3.7.7. Koszty BSC

Koszty BSC naliczane są żyjącym pacjentom, którzy wyczerpią wszystkie dostępne metody leczenia po progresji I linii. Koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla leku Alecensa (alektynib) [22], w której w ramach leczenia BSC uwzględniono zastosowanie leczenia przeciwbólowego, w skład którego wchodzi: paracetamol, tramadol, paracetamol+tramadol, morfina, fentanyl oraz niesteroidowe

leki przeciwzapalne. Koszty tygodniowego leczenia wyżej wymienionymi substancjami oszacowano na 24,87 zł z perspektywy NFZ oraz na 40,63 zł z perspektywy NFZ+pacjent. W celu implementacji uzyskanych wartości, koszty tygodniowe przeliczono na koszty cykliczne (koszt na 28 dni). Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszt BSC – wartość uwzględnione w analizie

Perspektywa	Koszt na tydzień leczenia	Koszt na cykl leczenia
NFZ	24,87 zł	99,48 zł
NFZ+pacjent	40,63 zł	162,52 zł

3.7.8. Koszt opieki terminalnej

Dla każdego pacjenta, u którego wystąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym, naliczany jest jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia pacjenta. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni (jeden cykl modelu).

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [60]) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [62].

Tabela 53.
Wycena osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy	Koszt osobodnia
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,1	55,50 zł	338,54 zł
5.15.00.0000002	Osobodzień w hospicjum domowym	1,0	54,04 zł	54,04 zł

Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym oszacowano na podstawie danych z umów, jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami. Uwzględniając długość cyklu (28 dni) oszacowano średni koszt opieki terminalnej przypadający na jeden cykl terapii.

Tabela 54.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Nazwa świadczenia	Koszt osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek	Liczba dni	Koszt
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	338,54 zł	6 791 881	57,4%	28	9 479,19 zł

Nazwa świadczenia	Koszt osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek	Liczba dni	Koszt
Osobodzień w hospicjum domowym	54,04 zł	5 042 755	42,6%	28	1 513,14 zł
Średni ważony koszt					6 084,85 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego *Cost-effectiveness, cost-comparison and budget impact of brigatinib for the treatment of patients with ALK+ advanced NSCLC*.
- Model zbudowano przy uwzględnieniu struktury PARTSA. Wyróżniono 4 stany zdrowia: przed progresją, progresja wewnątrzczaszkowa (OUN, ang. CNS), progresja poza OUN (ang. non-CNS), zgon.
- Modelowanie uwzględnia dożywotni horyzont czasowy (prezentowany technicznie przez horyzont 30-letni) z uwzględnieniem cykli długości 28 dni. Przy szacowaniu kosztów i efektów zdrowotnych uwzględniono korektę połowy cyklu.
- W modelowaniu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie oraz dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie.
- Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie odpowiednich ChPL oraz odpowiednich badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.
- Charakterystykę początkową pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania ALTA-1L wykorzystanych modelu globalnym.
- Dla brygatynibu i kryzotynibu prawdopodobieństwa przechodzenia między stanami określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia oszacowanych na podstawie wyników badania ALTA-1L.
- Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie między efektywnością brygatynibu i alektynibu, prawdopodobieństwa przejścia dla alektynibu przyjęto jako równe prawdopodobieństwom przejścia dla brygatynibu.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z wartościami uwzględnionymi w oryginalnym modelu.
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie wyników badania ALTA-1L oraz badań odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu danych w tym zakresie.
- W analizie uwzględniono dostosowanie użyteczności stanów zdrowia do wieku na podstawie polskich norma użyteczności.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnienia współpłacenia za leki.
- Koszty określone zostały przy uwzględnieniu polskich danych jednostkowych określonych na podstawie taryfikatorów NFZ. W przypadku leków nierefundowanych korzystano z informacji zawartych w portalu internetowym Medycyna Praktyczna (www.mp.pl).

- Uwzględniono koszty leków i ich podania (interwencji ocenianych, leków stosowanych w kolejnych liniach, leków dodatkowych), koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia przerzutów do OUN oraz leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.
- Wszystkie parametry modelu zostały zestawione w pliku obliczeniowym analizy w zakładce *Parameters*.

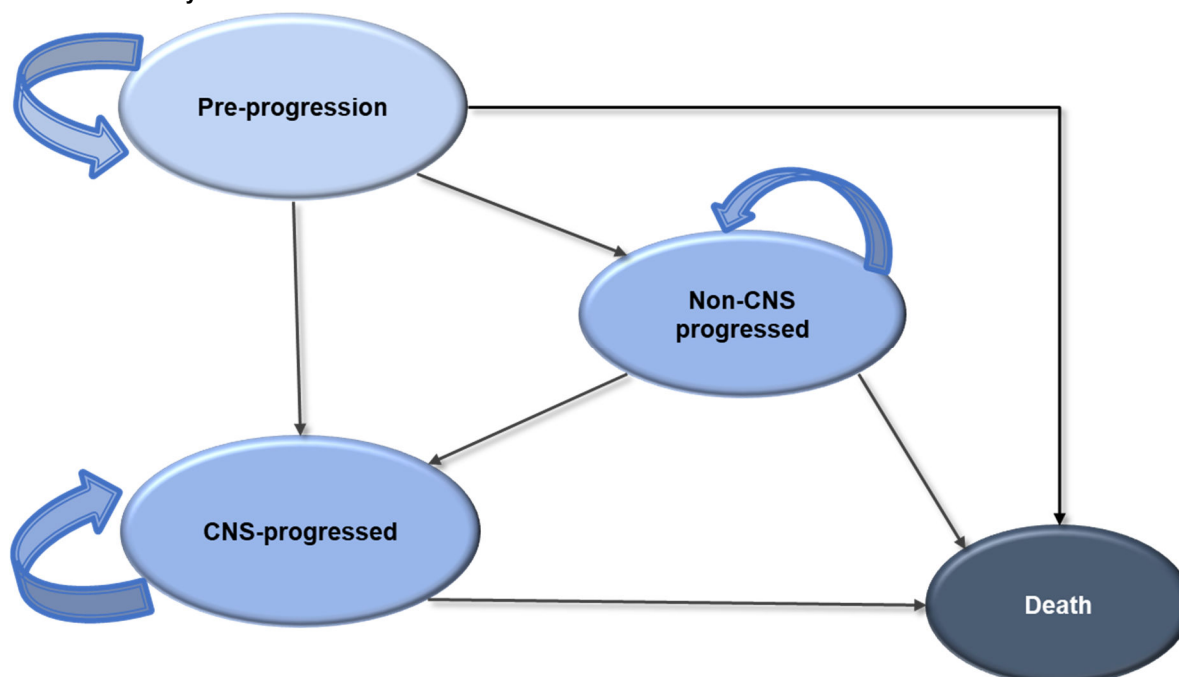
4.2. Zasada działania

Analizę przeprowadzono w oparciu o model PARTSA zawierający następujące stany zdrowia:

- PFS (przeżycie wolne od progresji choroby),
- Progresja non-CNS (progresja poza OUN),
- Progresja CNS (progresja wewnątrzczaszkowa),
- zgon.

Symulacja rozpoczyna się w stanie PFS. W każdym cyklu modelu pacjenci przechodzą do stanu progresja non-CNS, progresja CNS lub zgon. Po przejściu do stanu progresja non-CNS możliwe jest przejście do stanu progresja CNS oraz zgon, zaś po przejściu do stanu progresja CNS możliwe jest jedynie przejście do stanu zgon. Stan zgonu jest stanem pochłaniającym w modelu.

Rysunek 13.
Schemat struktury modelu



Koszty interwencji uwzględnionych w analizie naliczane są zgodnie z krzywą PFS+3 cykle (w analizie wrażliwości zgodnie z krzywą PFS). W każdym cyklu modelu naliczane są odpowiednie koszty – koszty leczenia, koszty leków dodatkowych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty związane

z opieką terminalną. W zależności od stanu zdrowia naliczane są również odpowiednie użyteczności stanów zdrowia (z dostosowaniem do wieku).

Śmiertelność w modelu ograniczona jest śmiertelnością naturalną określoną na podstawie polskich tablic trwania życia publikowanych przez GUS.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 55).

Tabela 55.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Introduction	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat analizy oraz nawigacji w pliku obliczeniowym.
Model Overview	Prezentacja graficzna struktury modelu zaimplementowanego w analizie oraz dane wejściowe dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów.
Model Controls	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
BIM	Analiza wpływu na budżet.
Brigatinib	Rozkład kohorty w ramieniu brygatynibu.
Crizotinib	Rozkład kohorty w ramieniu kryzotyningu.
Alectinib	Rozkład kohorty w ramieniu alektynibu.
Ceritinib	Rozkład kohorty w ramieniu certynibu.
Parameters	Zestawienie parametrów analizy deterministycznej i probabilistycznej.
Comparisons	Porównanie krzywych przeżycia.
KM	Krzywe Kaplana-Meiera
OS	Porównanie modeli parametrycznych krzywych OS.
OS.inputs	Współczynniki modeli krzywych parametrycznych OS.
ToT	Porównanie modeli parametrycznych krzywych ToT.
ToT.inputs	Współczynniki modeli krzywych parametrycznych ToT.
PFS	Porównanie modeli parametrycznych krzywych PFS.
PFS.inputs	Współczynniki modeli krzywych parametrycznych PFS.

Arkusz	Charakterystyka
CNS-PFS	Porównanie modeli parametrycznych krzywych CNS-PFS.
CNS-PFS.inputs	Współczynniki modeli krzywych parametrycznych CNS-PFS.
HRQoL	Zestawienie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wraz z parametrami dotyczącymi użyteczności stanów zdrowia możliwymi do zmiany przez użytkownika.
Cost	Zestawienie danych kosztowych wraz z parametrami dotyczącymi kosztów możliwymi do zmiany przez użytkownika.
AEs	Zestawienie danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych wraz z parametrami dotyczącymi występowania zdarzeń niepożądanych możliwymi do zmiany przez użytkownika.
Subsequent T	Rozkład leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia wraz z możliwością zmiany parametrów wejściowych.
LTable	Tablice trwania życia

5. Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

5.1. Porównanie BRG vs CRZ

5.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

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

Tabela 56.
Wyniki oceny klinicznej – BRG vs CRZ

Lek	BRG	CRZ
	QALY	
Wartości bezwzględne	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica względem BRG	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.2. Wyniki analizy podstawowej

5.1.2.1. NFZ

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

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ

Kategoria	BRG	CRZ	Różnica
Koszty leku [PLN], w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty BRG [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	BRG	CRZ	Różnica
Koszty leków dodatkowych [PLN]	████	████	████
Koszty monitorowania przed progresją [PLN]	████	████	████
Koszty monitorowania po progresji [PLN]	████	████	████
Koszt leczenia przerzutów do OUN [PLN]	████	████	████
Koszty kolejnych linii leczenia [PLN]	████	████	████
Koszty opieki terminalnej [PLN]	████	████	██
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	██	██	██
Koszty całkowite [PLN]	████	████	████
QALY	██	██	██
ICUR (QALY) [PLN]			████
Cena progowa dla ICUR (QALY) [PLN]	opakowanie 28 tabl. x 180 mg		████
	opakowanie 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg ^a		████
	opakowanie 28 tabl. x 90 mg ^b		████
	opakowanie 28 tabl. x 30 mg ^b		████

a) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

5.1.2.2. NFZ + pacjent

██
██
██
██
██
██
██
██
██
██

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Wyniki analizy podstawowej – NFZ + pacjent – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ

Kategoria	BRG	CRZ	Różnica
Koszty leku [PLN], w tym	████	████	████
Koszty BRG [PLN]	████	██	████
Koszty leków dodatkowych [PLN]	████	████	████
Koszty monitorowania przed progresją [PLN]	████	████	████
Koszty monitorowania po progresji [PLN]	████	████	████
Koszt leczenia przerzutów do OUN [PLN]	████	████	████

Kategoria		BRG	CRZ	Różnica
Koszty kolejnych linii leczenia [PLN]		■	■	■
Koszty opieki terminalnej [PLN]		■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]		■	■	■
Koszty całkowite [PLN]		■	■	■
QALY		■	■	■
ICUR (QALY) [PLN]				■
Cena progowa dla ICUR (QALY) [PLN]	opakowanie 28 tabl. x 180 mg			■
	opakowanie 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg ^a			■
	opakowanie 28 tabl. x 90 mg ^b			■
	opakowanie 28 tabl. x 30 mg ^b			■

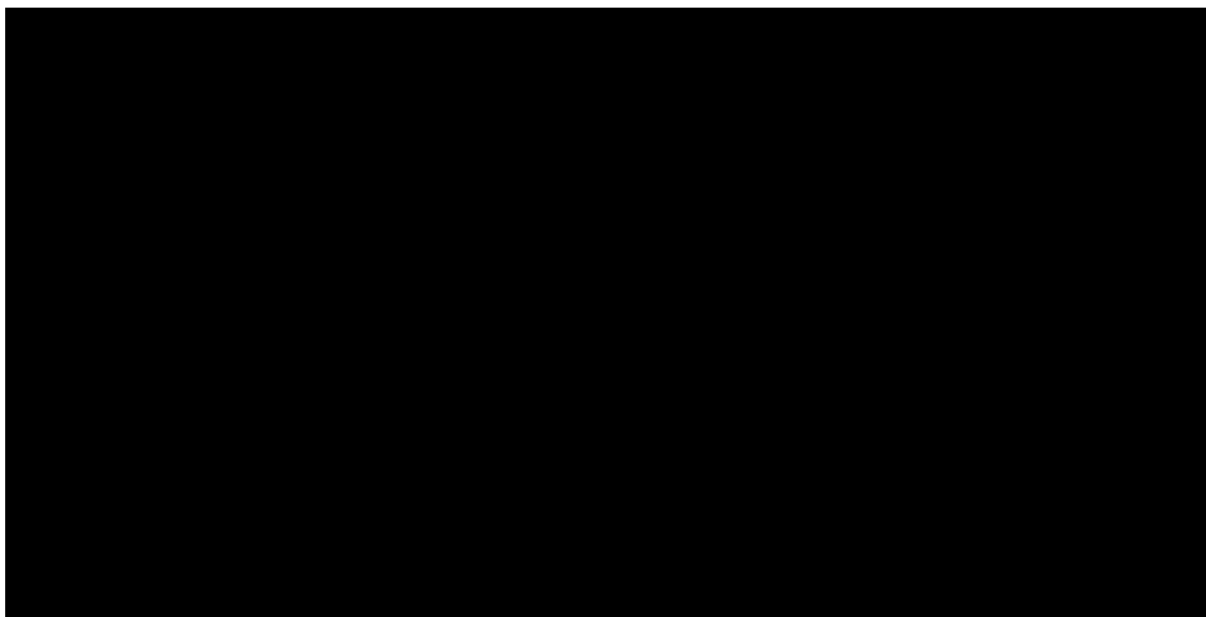
a) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

5.1.3. Analiza probabilistyczna

5.1.3.1. NFZ

■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	

Wykres 1.**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ – Z uwzględnieniem RSS**

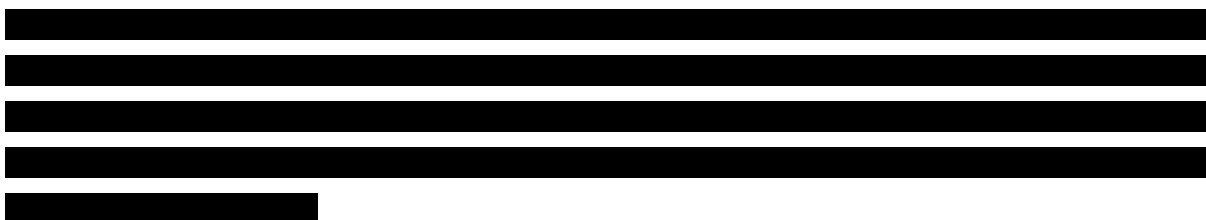
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 59).

Tabela 59.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
BRG vs CRZ				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania BRG i CRZ.



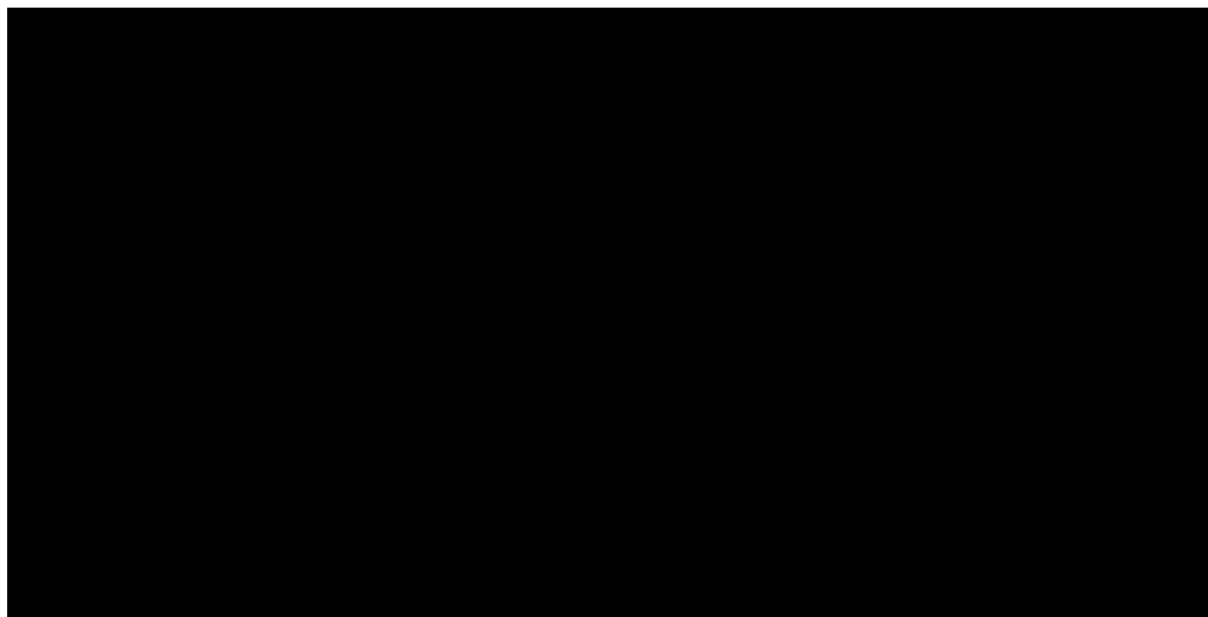
Wykres 2.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ – Z uwzględnieniem RSS



5.1.3.2. NFZ + pacjent

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Wykres 3.**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ + pacjent– Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ**

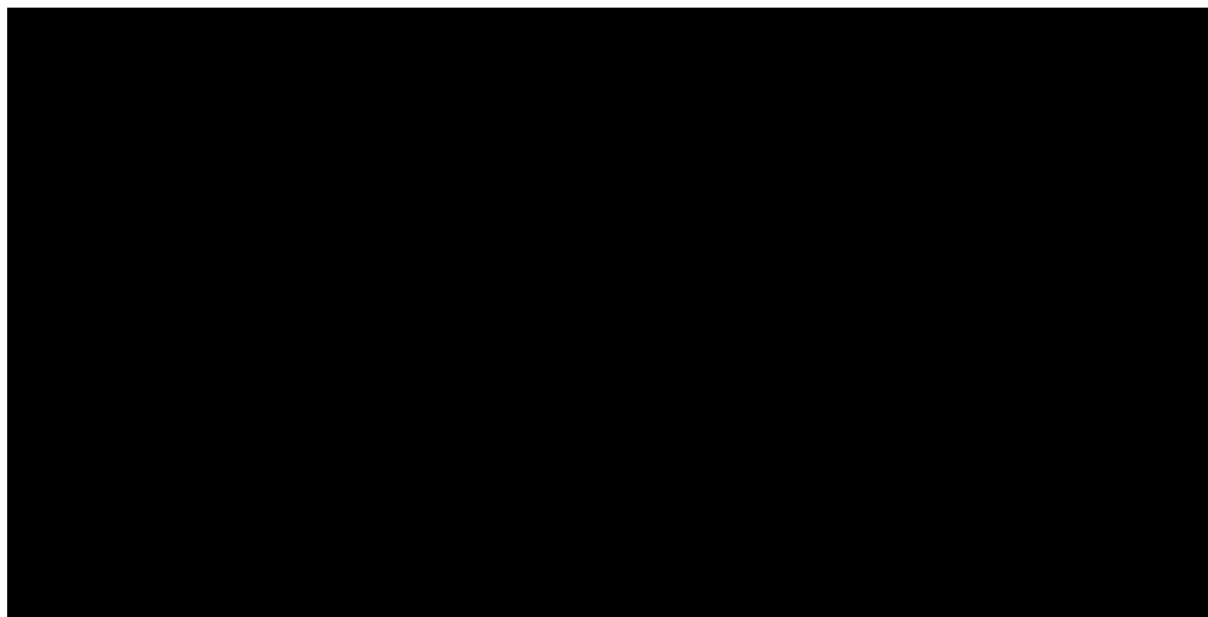
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 60).

Tabela 60.**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ+ pacjent– Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
BRG vs CRZ				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania BRG i CRZ.



Wykres 4.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ + pacjent – Z uwzględnieniem RSS****5.2. Porównanie BRG vs ALC****5.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych**

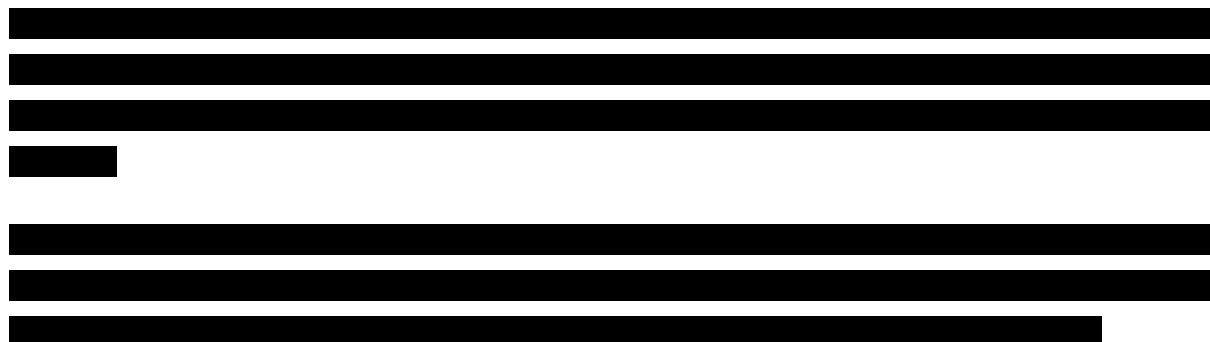
Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania BRG oraz ALC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Wyniki oceny klinicznej – BRG vs ALC

Lek	BRG	ALC
	QALY	
Wartości bezwzględne	■	■
Różnica względem BRG	■	■

5.2.2. Wyniki analizy podstawowej

5.2.2.1. NFZ



Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs ALC

Kategoria	BRG	ALC	Różnica
Koszty leku [PLN], w tym			
Koszty BRG [PLN]			
Koszty leków dodatkowych [PLN]			
Koszty monitorowania przed progresją [PLN]			
Koszty monitorowania po progresji [PLN]			
Koszt leczenia przerzutów do OUN [PLN]			
Koszty kolejnych linii leczenia [PLN]			
Koszty opieki terminalnej [PLN]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
CUR (QALY) [PLN]			
			opakowanie 28 tabl. x 180 mg
Cena progowa dla CUR (QALY) [PLN]			opakowanie 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg ^a
			opakowanie 28 tabl. x 90 mg ^b
			opakowanie 28 tabl. x 30 mg ^b

a) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

5.2.2.2. NFZ + pacjent



Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Wyniki analizy podstawowej – NFZ+ pacjent – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs ALC

Kategoria	BRG	ALC	Różnica
Koszty leku [PLN], w tym			
Koszty BRG [PLN]			
Koszty leków dodatkowych [PLN]			
Koszty monitorowania przed progresją [PLN]			
Koszty monitorowania po progresji [PLN]			
Koszt leczenia przerzutów do OUN [PLN]			
Koszty kolejnych linii leczenia [PLN]			
Koszty opieki terminalnej [PLN]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
CUR (QALY) [PLN]			
Cena progowa dla CUR (QALY) [PLN]	opakowanie 28 tabl. x 180 mg		
	opakowanie 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg ^a		
	opakowanie 28 tabl. x 90 mg ^b		
	opakowanie 28 tabl. x 30 mg ^b		

a) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 64.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartość domyślna	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
HOR	Horyzont czasowy	30 lat	3 lata 40 lat	Model Controls F8	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
DISC	Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Model Controls F9, F10	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.11)
PFS_PARAM	PFS	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład log-normalny	Model Controls F28, F31	Alternatywny rozkład (Rozdz. 3.2.3)
PFS_INV			PFS INV, RECIST stand., rozkład wykładniczy CNS-PFS INV, RECIST stand., rozkład wykładniczy	Model Controls F34	
PFS_adjusted_exp	PFS, CNS-PFS	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy; CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład wykładniczy CNS-PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład wykładniczy	Model Controls F36 (PFS adjusted to CNS-PFS)	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.2.3)
PFS_adjusted_log-normal			PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład log-normalny CNS-PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład log-normalny	Model Controls F36 (PFS adjusted to CNS-PFS), F28, F29, F31, F32	
CNS-PFS_PARAM	CNS-PFS	CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład Weibulla	Model Controls F29, F32	Alternatywny rozkład (Rozdz. 3.2.4)
OS_PARAM	OS	rozkład wykładniczy	rozkład log-logistyczny	Model Controls F27, F30	Alternatywny rozkład (Rozdz. 3.2.5)
ToT_PFS	Czas trwania leczenia	PFS+3 cykle	PFS	Model Controls F48	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.2.6)
U_AGE	Dostosowanie użyteczności do wieku	Na podstawie Golicki 2015 (-0,0062)	Na podstawie Ara 2011 (-0.0003)	HRQoL E36	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.4)

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartość domyślna	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
U_SOURCE	Wartości bazowe użyteczności	Na podstawie ALTA-1L	Na podstawie Chouaid 2013	HRQoL, E18, E19	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.4)
DOSE_INT	Intensywność dawki	100%	Zgodnie z danymi z modelu globalnego	Costs, E11	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.7.2.3)
CNS_COST	Udziały terapii stosowanych w leczeniu przerzutów do OUN	Dane z dokumentu NICE	Dane wykorzystane w modelu globalnym	Costs, E125	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.7.6)
SUB_TXT_BRG	Udział terapii stosowanych w kolejnych liniach po BRG	Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami	Takie same wartości jak w przypadku ALC	Costs, E204	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5)
DOC_PMX_Proportion	Leki stosowane w ramach CHT	DOC: 60% PMX: 40%	DOC: 100% PMX: 0% ----- DOC: 0% PMX: 100%	Costs, E253	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5)

6.2. Wyniki – porównanie BRG vs CRZ

6.2.1. NFZ

Tabela 65.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, BRG vs CRZ

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
HOR_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
HOR_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DISC	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_INV	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_exp	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_log-normal	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_PFS_parm	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
OS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
ToT_PFS	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
U_AGE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
U_SOURCE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOSE_INT	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_COST	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
SUB_TXT_BRG	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

6.2.2. NFZ + pacjent

Tabela 66.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent, z RSS, BRG vs CRZ

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
HOR_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
HOR_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DISC	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_INV	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_exp	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_log-normal	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_PFS_parm	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
OS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
ToT_PFS	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
U_AGE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
U_SOURCE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOSE_INT	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_COST	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
SUB_TXT_BRG	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

6.2.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3. Wyniki – porównanie BRG vs ALC

6.3.1. NFZ

Tabela 67.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, BRG vs ALC

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_1	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_2	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DISC	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_PARM	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_INV	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_adjusted_exp	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_adjusted_log-normal	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
CNS_PFS_parm	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
OS_PARM	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
ToT_PFS	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
U_AGE	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
U_SOURCE	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOSE_INT	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
CNS_COST	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
SUB_TXT_BRG	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOC_PMX_proportion_1	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOC_PMX_proportion_2	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

6.3.2. NFZ + pacjent

Tabela 68.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent, z RSS, BRG vs ALC

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_1	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_2	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
DISC											
PFS_PARM											
PFS_INV											
PFS_adjusted_exp											
PFS_adjusted_log-normal											
CNS_PFS_parm											
OS_PARM											
ToT_PFS											
U_AGE											
U_SOURCE											
DOSE_INT											
CNS_COST											
SUB_TXT_BRG											
DOC_PMX_proportion_1											
DOC_PMX_proportion_2											

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

6.3.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu zdrowotnego i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach prac nad analizą. Odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z ALK+ NDRP, wcześniej nieleczonych:

- Bellone 2018 [63]
- Oksuz 2018 [64, 65]
- Soares 2018 [66, 67]
- Guan 2019 [68].

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami analiz Bellone 2018 [63] oraz Guan 2019 [68] dokonano jedynie zmiany stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych i dla kosztów (3%). Obie analizy zostały przeprowadzone w dożywotnim horyzoncie czasowym, co odpowiada horyzontowi 30-letniemu w niniejszej analizie, zatem ten parametr nie został zmieniony. Wyniki analiz Bellone 2018 [63], Guan 2019 [68] oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 69).

Tabela 69.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Bellone 2018 i Guan 2019

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Kategoria	Bellone 2018	Guan 2019	Niniejsza analiza
ALC		QALY	bd.	3,26	■
CRZ	Dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów 3%	QALY	bd	2,23	■
ALC vs CRZ		Różnica QALY	1,86	bd.	■

[REDACTED]

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wyniki analizy Oksuz 2018 dokonano zmiany stopy dyskontowej dla kosztów oraz zmiany horyzontu czasowego. Wyniki analizy Oksuz 2018 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 69).

Tabela 70.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Oksuz 2018

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Kategoria	Oksuz 2018	Niniejsza analiza
ALC	Dyskontowania kosztów 3,5% Horyzont 5- letni	QALY	2,33	■
CRZ		QALY	1,7	■

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wyniki analizy Soares 2018 zmieniono jedynie stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych (5%). Wyniki analizy Soares 2018 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 69).

Tabela 71.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Soares 2018

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Kategoria	Soares 2018	Niniejsza analiza
ALC	Dyskontowania efektów zdrowotnych 5%	QALY	3,276	■
CRZ		QALY	2,459	■

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W przeprowadzonym przeszukaniu niesystematycznym odnaleziono 2 badania opisujące dane z rzeczywistej praktyki klinicznej pacjentów stosujących kryzotynib w pierwszej linii leczenia ALK+ NDRP. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych badań wraz z ich krótką charakterystyką.

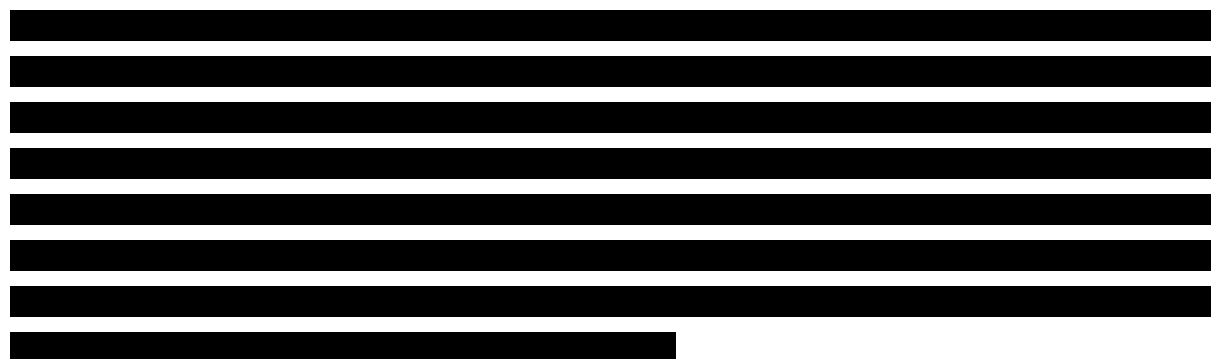
Tabela 72.

Walidacja zewnętrzna – odnalezione dane dotyczące stosowania kryzotynibu w I linii leczenia ALK+ NDRP

Publikacja	Państwo	Liczba osób	Okres obserwacji [miesiące, mediana]	Wiek [lata]	OS [miesiące]	PFS [miesiące]
Reynolds 2018 [69]	USA	123	13	59,3 mediana	33,8 mediana	TTF 10,4 mediana
Davis 2018 [70]	USA, Kanada	137	16,5	59,6 średnia	23,4 mediana 20 średnia ^a	9,6 mediana 9,9 średnia ^a
Wyniki modelu	Polska	x	15,2 ^b	58,2 średnia		

a) średnia podana w okresie obserwacji

b) mediana okresu obserwacji w badaniu ALTA-1L w ramieniu kryzotynibu



8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

9. Ograniczenia

- W badaniu ALTA-1L krzywa PFS oceniana była zgodnie ze standardowymi kryteriami RECIST, zaś krzywa CNS_PFS zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST. W związku z tym w modelu dokonano dostosowania krzywych tak, aby odpowiadały takim samym kryteriom progresji choroby.
- W ramieniu brygatynibu w badaniu ALTA-1L stosowanych było więcej inhibitorów ALK, niż w ramieniu alektynibu w badaniu ALEX. Wynika to z faktu zmieniających się schematów postępowania z pacjentem wraz z pojawianiem się nowych inhibitorów ALK. Ze względu na brak danych surowych z badania ALEX nie jest możliwe przeprowadzenie dodatkowych analiz w tym zakresie. Fakt ten należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników dotyczących przeżycia całkowitego dla porównania brygatynibu z alektynibem.
- Użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone na podstawie zmapowanych do wyników kwestionariusza EQ-5D wartości otrzymanych na bazie kwestionariusza EORTC QLQ-30. Mapowanie zwiększa niepewność oszacowania.
- W analizie uwzględniono realne ceny jednostkowe leków, które określono m.in. na podstawie danych z przetargów na zakup leków. W praktyce mogą istnieć dodatkowe mechanizmy obniżające realną cenę leku dla świadczeniodawcy, które nie są widoczne na podstawie danych z przetargów. Jedynym lekiem którego koszt jednostkowy nie jest związany z niepewnością jest Alunbrig, gdyż odpowiednie dane uzyskano bezpośrednio od podmiotu odpowiedzialnego.
- Koszt związane z: monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta (przed jak i po progresji choroby), leczeniem zdarzeń niepożądanych, leczeniem przerzutów do OUN oraz opieką terminalną, określono na podstawie odpowiednich założeń, danych NFZ (statystyka JGP, informacje o zawartych kontraktach) oraz wyceny procedur na podstawie katalogów NFZ. W rzeczywistości koszty te mogą być inne niż przyjęto w analizie.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brygatynibu (Alunbrig®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (ALK+, kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. W celu oceny opłacalności brygatynibu dostosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego (*Cost-effectiveness, cost-comparison and budget impact of brigatinib for the treatment of patients with ALK+ advanced NSCLC* [1]) do warunków polskich.

Model matematyczny zbudowano w środowisku Microsoft Excel 2010 jako model PARTSA (*partitioned survival analysis*), w którym wyróżniono cztery stany zdrowia: przed progresją, progresja do ośrodkowego układu nerwowego (CNS), progresja niezwiązana z ośrodkowym układem nerwowym (non-CNS) oraz zgon.

W analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), progresja wewnątrzczaszkowa (CNS-PFS), progresja poza ośrodkowy układ nerwowy, przeżycie całkowite (OS) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które zostały określone na podstawie bezpośrednich danych pacjenckich z badania ALTA-1L. Na podstawie parametrów efektywności określono rozkład kohorty w kolejnych cyklach modelu. Do określenia QALY w modelu uwzględniono również wartości użyteczności stanów zdrowia, określone na podstawie przeprowadzonego w ramach modelu globalnego systematycznego przeszukania literatury.

Dane dotyczące efektywności interwencji uwzględnionych w analizie zostały poddane modyfikacjom w celu dostosowania kryteriów oceny progresji ogółem i progresji wewnątrzczaszkowej. W badaniu ALTA-1L do oceny progresji choroby stosowane były standardowe kryteria RECIST, zaś do oceny progresji do ośrodkowego układu nerwowego stosowano zmodyfikowane kryteria RECIST. Jako że niewiele było sytuacji, w których dane zdarzenie w jednej skali określone było jako progresja, a w drugiej jako brak progresji, wprowadzone modyfikacje nie powinny mieć dużego wpływu na wyniki analizy – krzywe otrzymane w wyniku dostosowania są bliskie krzywym uzyskanych bez modyfikacji.

Wyniki przeprowadzonej walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej wskazują na spójność wyników niniejszej analizy z wynikami innych odnalezionych analiz ekonomicznych oraz z wynikami odnalezionych badań opisujących dane dotyczące przeżycia pacjentów stosujących kryzotynib w rzeczywistej praktyce klinicznej.



[Redacted content]

11. Bibliografia

- (2020) Cost-effectiveness, cost-comparison and budget impact of brigatinib for the treatment of patients with ALK+ advanced NSCLC. Takeda.
- ████████████████████ Analiza problemu decyzyjnego. Brygatynib (Alunbrig®) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. HTA Consulting 2020.
- Charakterystyka produktu leczniczego. Alunbrig (brygatynib). EMA Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200401147675/anx_147675_pl.pdf.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/48d4c8df-7fd7-49ab-9170-c4aa6659a857>.
- Sprostowanie do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/80bfbc4-9390-495e-8bb0-d71c1a8a51f0>.
- Rekomendacja nr 75/2019 z dnia 3 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/132/REK/RP_75_2019_Alunbrig_KW_REOPTR.pdf (25.5.2020).
- Charakterystyka produktu leczniczego. Alecensa (alektynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf.
- Charakterystyka produktu leczniczego. Xalkori (kryzotynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf.
- 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. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
- (2018) Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA536]. National Institute for Health and Care Excellence Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536#>.
- Projekt programu lekowego dla brygatynibu stosowanego w pierwszoliniowym leczeniu zaawansowanego ALK+ NDRP. Dane otrzymane od Zamawiającego.
- Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
- (2019) An update to a systematic literature review report of the cost-effectiveness and health-related quality of life of treatments used in untreated anaplastic lymphoma kinase (ALK+) positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Tolley Health Economics na zlecenie Takeda.
- Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (25.1.2021).
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. - Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> (25.1.2021).
- Tablice trwania życia 1990-2018. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/1/1/7/tablice_trwania_zycia_1990-2018.xls.
- Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. (2014) Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health* 17(7):A650.

18. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. (2014) 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* 9(11):1625–1633.
19. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
20. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health* 13(5):509–518.
21. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polish Archives of Internal Medicine* 125(1–2):18–26.
22. Analiza ekonomiczna. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_3_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf.
23. Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AW/122_AW_3_OT.4331.19.2018_Zykadia_NDRP_I_linia_2018.10.30.pdf.
24. Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza ekonomiczna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AW/063_AW_OT_4351_19_2017_Xalkori_CUA.pdf.
25. Charakterystyka produktu leczniczego. Vargatef (nintedanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf (14.5.2020).
26. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C 34)” (II i III linia). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/123/AWA/123_AWA_OT_4331_18_2018_ZYKADIA_II_i_III_linia_NDRP_BIP.pdf (14.5.2020).
27. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowanie kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C 34)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_29.06.2017_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf) (14.5.2020).
28. Charakterystyka produktu leczniczego. Zykadia (certynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_pl.pdf (14.5.2020).
29. Charakterystyka produktu leczniczego. Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf (14.5.2020).
30. Charakterystyka produktu leczniczego. Pemetrexed Accord (pemetreksed). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf (14.5.2020).
31. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7301.html>.
32. Przetarg. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr. 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. DOSTAWA PRODUKTÓW FARMACEUTYCZNYCH I WYROBÓW MEDYCZNYCH 34/ZP/2019. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/246206> (25.5.2020).
33. Przetarg. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy. WSZSL/FZ-53/19 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257135> (25.5.2020).
34. COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.. D10.251.74.C.2019-Dostawa produktów leczniczych (onkologicznych), produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych oraz różnych produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/262643> (25.5.2020).
35. Przetarg. Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie. Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047> (25.5.2020).
36. Przetarg. Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej. Zakup wraz z dostawą leków onkologicznych, leków ogólnych oraz płynów infuzyjnych dla Apteki Szpitalnej

- Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach AZP 241-157/2019. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/261441> (25.5.2020).
37. Przetarg. Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu. Zakup (dostawa) produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych- 532 pakiety, nr sprawy EZP/24/19. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/195262> (25.5.2020).
38. Przetarg. Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii oraz w ramach programów lekowych. Publikacja Ogł nr. 2019/S 017-035349 z dnia 24.01.2019 r. nr. ref: ZP/PN/49/12/2018. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/191912> (25.5.2020).
39. Przetarg. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku. Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-300-PN/100-2019. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/262266> (25.5.2020).
40. Przetarg. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu. ZP/PN/02/20/LA/AW Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego z podziałem na 49 zadań. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/300892> (25.5.2020).
41. Przetarg. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu. ZP/PN/74/19/LA/AW Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych i kosmetyków z podziałem na 16 zadań. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/297053> (25.5.2020).
42. Przetarg. Szpitale Pomorskie Sp. z o.o. D25M/251/N/20-39rj/19 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/246820> (25.5.2020).
43. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/> (25.5.2020).
44. Paracetamol Accord (paracetamol) - tabletki. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/94439,Paracetamol-Accord-tabletki> (12.5.2020).
45. Metoclopramidum Polpharma (metoklopramid) - tabletki. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/38102,Metoclopramidum-Polpharma-tabletki> (11.5.2020).
46. IkarPro. Dostęp: 2020-05-12.
47. Metoclopramidum Polpharma (metoklopramid) - roztwór do wstrzykiwań. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/38101,Metoclopramidum-Polpharma-roztwor-do-wstrzykiwan> (11.5.2020).
48. Acard 300 mg (kwas acetylosalicylowy) - tabletki. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/92043,Acard-300-mg-tabletki> (11.5.2020).
49. ACC mini (acetylocysteina) - proszek do sporządzania roztworu doustnego. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/65870,ACC-mini-proszek-do-sporzadzania-roztworu-doustnego> (12.5.2020).
50. Senefol, 7,5 mg, tabletki, 90 szt. Dostęp: https://www.doz.pl/apteka/p15909-Senefol_75_mg_tabletki_90_szt. (11.5.2020).
51. Lorazepam Orion (lorazepam) - tabletki. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/86653,Lorazepam-Orion-tabletki> (12.5.2020).
52. Magnesium Oxide 400 mg 60 kapsulek. Dostęp: <https://www.prozis.com/pl/pl/prozis/magnesium-oxide-400-mg-60-kapsulek> (12.5.2020).
53. Levofloxacin Genoptim (lewofloksacyna) - tabletki powlekane. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/89253,Levofloxacin-Genoptim-tabletki-powlekane> (11.5.2020).
54. Duphalac Fruit (laktuloza) - roztwór doustny. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/70486,Duphalac-Fruit-roztwor-doustny> (12.5.2020).
55. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242020dgl,7135.html> (12.5.2020).
56. Zarządzenie Nr 50/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-502020dgl,7162.html> (12.5.2020).
57. Zarządzenie Nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl,7102.html> (12.5.2020).
58. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 94/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-942020dsoz,7198.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-942020dsoz,7198.html) (25.1.2021).

59. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne. Dostęp: /zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-972020dsoz,7200.html (25.1.2021).
60. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy> (25.5.2020).
61. medme.pl - Radioterapia – skutki uboczne. Na czym polega i ile trwa? Dostęp: <https://www.medme.pl/artykuly/radioterapia-choroby-nienowotworowe,66617.html#Radioterapia%E2%80%93rodzaje> (18.5.2020).
62. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-742018dsoz,6798.html> (19.5.2020).
63. Bellone M, Pradelli L, Masetti L, Recchia A, Orfanos P. (2018) PCN172. Cost-effectiveness analysis of alectinib in untreated ALK-rearranged NSCLC Italian patients. *Value in Health* (21):S1-S481 (S43).
64. Oksuz E, Malhan S, Yanik L, Koc E, Erdogan-Cifci E, Guler B, Orfanos P. (2018) PCN152. Cost effectiveness of alectinib in the foirst line treatment od advanced ALK-positive non-small cell lung cancer in Turkey. *Value in Health* (21):S1-S481 (S40).
65. Oksuz E, Malhan S, Yanik L, Koc E, Erdogan-Cifci E, Celik H, Orfanos P. Cost-effectiveness of alectinib in the first-line treatment of advanced ALK-positive non-small cell lung cancer in Turkey.
66. Soares V, Orfanos P, Pereira C. (2018) PCN140. Cost-effectiveness analysis of alectinib vs crizotinib in first line anaplastic lumphoma kinase positive advanced non-small cell lung cancer in Portugal. *Value in Health* (21):S1-S481 (S38).
67. Genovez V, Orfanos P, Pereira C. Cost-effectiveness analysis of alectinib vs crizotinib in first line anaplastic lymphoma positive advanced non-small cell lung coancer in Portugal. *ISPOR Europe*; 14.11 2018; Barcelona, Hiszpania. .
68. Guan H, Sheng Y, Guo W, Han S, Shi L. (2019) Cost-Effectiveness of Alectinib for Patients with Untreated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Advances in Therapy* 36(5):1114–1125.
69. Reynolds C, Masters E, Black-Shinn J, Boyd M, Mardekian J, Espirito J, Chioda M. (2018) Real-World Use and Outcomes of ALK-Positive Crizotinib-Treated Metastatic NSCLC in US Community Oncology Practices: A Retrospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine* 7(6):129.
70. Davis KL, Kaye JA, Masters ET, Iyer S. (2018) Real-world outcomes in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. *Curr Oncol* 25(1):e40–e49.
71. Loong H, Wong C, Leung L, Chan C, Chang A, Gibbs M. (2018) 527P. Cost-effectiveness of ceritinib in previously untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in Hong Kong. *Annals of Oncology* (29 (Supplement 9)):ix162.
72. Lu S, Yu Y, Fu S, Ren H. (2018) Cost-effectiveness of ALK testing and first-line crizotinib therapy for non-small-cell lung cancer in China. *PLOS ONE* 13(10):e0205827.
73. Salcedo E, Freire V, Cabezas M, Albert A. (2018) PCN125. Cost-effectiveness of crizotinib for first-line treatment in non-small cell lung cancer in Ecuador. *Value in Health* (21):S1-S268 (S32).
74. Choi B, Alkhatib N, Pae E, Babiker H, Garland L, Henglefeldt A, McBride A, Abraham I. (2019) Economic evaluation crizotinib, alectinib and brigatinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* (37 (15_suppl)):e20714.
75. Alkhatib N, Choi B, Pae E, Babiker H, Garland L, Henglefeldt A, McBride A, Abraham I. (2019) Economic evaluation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors brigatinib, alectinib and crizotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis for intracranial metastasis-related progression free survival (CNSPFS). *Journal of Clinical Oncology* (37(15_suppl)):e20515.
76. Huang M, Tian Y, He M, Ren L, Gong Y, Peng F, Wang Y, Ding Z, Wang J, Zhu J, Xu Y, Liu Y, Li L, Lu Y. (2018) P1.01-39. Cost-Effectiveness of Crizotinib Versus Chemotherapy as First-Line Treatment of ALK Positive Advanced NSCLC - A Real World Study. *Journal of Thoracic Oncology* (13 (10)):S475.

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1.	Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie	18
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	24
Tabela 3.	Definicje punktów końcowych z badania ALTA-1L	25
Tabela 4.	Zgodność dopasowania krzywych parametrycznych do danych – PFS BIRC.....	28
Tabela 5.	Parametry rozkładów krzywych przeżycia zastosowane w analizie - PFS	31
Tabela 6.	Zgodność dopasowania krzywych parametrycznych do danych – CNS-PFS (dostosowany do PFS BIRC)	32
Tabela 7.	Parametry rozkładów krzywych przeżycia zastosowane w analizie – CNS_PFS	34
Tabela 8.	Terapie kolejnych linii stosowane u pacjentów w badaniach ALTA-1L i ALEX (na podstawie modelu globalnego).....	35
Tabela 9.	Statystyki zgodności dopasowania – OS.....	36
Tabela 10.	Parametry rozkładów krzywych przeżycia zastosowane w analizie - OS	37
Tabela 11.	Podsumowanie danych dotyczących efektywności uwzględnionych w analizie	39
Tabela 12.	Liczba zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach.....	40
Tabela 13.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na cykl – wartości uwzględnione w modelu	40
Tabela 14.	Model predykcji jakości życia zastosowany w analizie	41
Tabela 15.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania ALTA-1L	41
Tabela 16.	Korekta użyteczności ze względu na wiek – Golicki 2015	43
Tabela 17.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa	44
Tabela 18.	Użyteczności stanów zdrowia w odnalezionych analizach polskich	45
Tabela 19.	Kolejne linie leczenia – odsetki z oryginalnego modelu.....	45
Tabela 20.	Kolejne linie leczenia – wartości w analizie	46
Tabela 21.	Czas trwania kolejnych linii leczenia	47
Tabela 22.	Dawkowanie leków stosowanych w ramach programu lekowego oraz dawkowanie BRG – wartości w analizie	48
Tabela 23.	Dawkowanie leków dodatkowych – wartości w analizie	48
Tabela 24.	Koszt preparatu Alunbrig®	49
Tabela 25.	Koszty związane z poszczególnymi etapami leczenia brygatynibem	50
Tabela 26.	Ceny preparatu Alunbrig® zgodne z Obwieszczeniem MZ - koszt kolejnej linii leczenia.....	51
Tabela 27.	Koszt BRG / cykl w kolejnych liniach leczenia.....	51
Tabela 28.	Koszt substancji czynnych na podstawie danych NFZ.....	53
Tabela 29.	Ceny leków w odnalezionych przetargach.....	53
Tabela 30.	Limit finansowania	54
Tabela 31.	Ceny leków uwzględnione w analizie – leki finansowane w ramach programu lekowego	54
Tabela 32.	Ceny leków uwzględnione w analizie – leki katalogi chemioterapii	55
Tabela 33.	Leki dodatkowe – opakowania uwzględnione w analizie	55
Tabela 34.	Leki dodatkowe – ceny opakowań uwzględnione w analizie	56
Tabela 35.	Leki dodatkowe – częstości stosowania	57
Tabela 36.	Leki dodatkowe, koszt na cykl leczenia – wartości w analizie	58
Tabela 37.	Intensywność dawki – wartości w analizie.....	59
Tabela 38.	Koszty świadczeń związanych z podaniem leków.....	59
Tabela 39.	Koszty jednostkowe związane z podaniem leków – wartości w analizie.....	59
Tabela 40.	Monitorowanie leczenia – koszty jednostkowe	60
Tabela 41.	Koszty monitorowania – I linia leczenia, wartości uwzględnione w analizie	60

Tabela 42.	Koszty monitorowania – kolejne linie leczenia, wartości uwzględnione w analizie	61
Tabela 43.	Średni koszt monitorowania w kolejnej linii leczenia	61
Tabela 44.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na postawie statystyk JGP	62
Tabela 45.	Wycena świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu.....	63
Tabela 46.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – koszty jednostkowe.....	63
Tabela 47.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl leczenia – wartość w analizie.....	63
Tabela 48.	Metody leczenia przerzutów do OUN	64
Tabela 49.	Deksametazon – koszt na cykl leczenia	64
Tabela 50.	Koszt świadczeń w zakresie teleradioterapii	65
Tabela 51.	Koszt resekcji chirurgicznej na podstawie świadczenia A12 – duże zabiegi wewnątrzczaszkowe	65
Tabela 52.	Koszt BSC – wartość uwzględnione w analizie	66
Tabela 53.	Wycena osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum	66
Tabela 54.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	66
Tabela 55.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	70
Tabela 56.	Wyniki oceny klinicznej – BRG vs CRZ	72
Tabela 57.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ	72
Tabela 58.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ + pacjent – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ.....	73
Tabela 59.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ	75
Tabela 60.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ+ pacjent– Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ.....	77
Tabela 61.	Wyniki oceny klinicznej – BRG vs ALC.....	78
Tabela 62.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs ALC.....	79
Tabela 63.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ+ pacjent – Z uwzględnieniem RSS – BRG vs ALC	80
Tabela 64.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	81
Tabela 65.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, BRG vs CRZ	83
Tabela 66.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent, z RSS, BRG vs CRZ	85
Tabela 67.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, BRG vs ALC.....	88
Tabela 68.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent, z RSS, BRG vs ALC	89
Tabela 69.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Bellone 2018 i Guan 2019	92
Tabela 70.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Oksuz 2018.....	93
Tabela 71.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Soares 2018	93
Tabela 72.	Walidacja zewnętrzna – odnalezione dane dotyczące stosowania kryzotybinu w I linii leczenia ALK+ NDRP	94
Tabela 75.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	108
Tabela 76.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ	111
Tabela 77.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ + pacjent – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ.....	112
Tabela 78.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ – bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ.....	114
Tabela 79.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ + pacjent – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ.....	115
Tabela 80.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs ALC.....	116
Tabela 81.	Wyniki analizy podstawowej – NFZ + pacjent – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs ALC	117
Tabela 82.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, BRG vs CRZ	119
Tabela 83.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS, BRG vs CRZ	120
Tabela 84.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, BRG vs ALC.....	122
Tabela 85.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, BRG vs ALC.....	123
Tabela 86.	Strategia przeszukania w bazach Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid – analizy ekonomiczne, analizy wpływu na budżet, zużycie zasobów.....	125

Tabela 87.	Strategia przeszukania w bazie Embase – analizy ekonomiczne, analizy wpływu na budżet, zużycie zasobów	126
Tabela 88.	Strategia przeszukania w bazie Econlit – analizy ekonomiczne, analizy wpływu na budżet, zużycie zasobów	128
Tabela 89.	Strategia przeszukania w bazach Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid – użyteczności	128
Tabela 90.	Strategia przeszukania w bazie Embase – użyteczności	129
Tabela 91.	Przeszukanie konferencji.....	131
Tabela 92.	Przeszukanie strony American Society of Clinical Oncology (ASCO)	131
Tabela 93.	Przeszukanie strony World Conference on Lung Cancer	131
Tabela 94.	Przeszukanie strony European Lung Cancer Conference.....	132
Tabela 95.	Przeszukanie strony British Thoracic Oncology Group (BTOG)	132
Tabela 96.	Przeszukanie strony The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)	132
Tabela 97.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	133

Spis wykresów

Wykres 1.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ – Z uwzględnieniem RSS	75
Wykres 2.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ – Z uwzględnieniem RSS	76
Wykres 3.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ + pacjent– Z uwzględnieniem RSS – BRG vs CRZ	77
Wykres 4.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ + pacjent – Z uwzględnieniem RSS	78
Wykres 5.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ – bez uwzględnienia RSS	113
Wykres 6.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ – bez uwzględnienia RSS	114
Wykres 7.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	115
Wykres 8.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	116

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	17
Rysunek 2.	Krzywe Kaplana Meiera – PFS BIRC	27
Rysunek 3.	Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – PFS BIRC, brygatynib.....	28
Rysunek 4.	Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – PFS BIRC, kryzotynib	29
Rysunek 5.	Porównanie PFS BIRC i PFS INV	30
Rysunek 6.	Porównanie PFS BIRC i PFS BIRC dostosowanej do zmodyfikowanych kryteriów CNS-RECIST	30
Rysunek 7.	Krzywe Kaplana Meiera – CNS-PFS	32
Rysunek 8.	Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – CNS-PFS (dostosowany do PFS BIRC), brygatynib	33
Rysunek 9.	Porównanie krzywych parametrycznych z danymi empirycznymi – CNS-PFS (dostosowany do PFS BIRC), kryzotynib	33
Rysunek 10.	Ekstrapolowane krzywe OS – brygatynib.....	36
Rysunek 11.	Ekstrapolowane krzywe OS – kryzotynib	37
Rysunek 12.	Krzywe czasu trwania leczenia i przeżycia wolnego od progresji choroby	38
Rysunek 13.	Schemat struktury modelu.....	69

Rysunek 14. Schemat selekcji analiz ekonomicznych i analiz wpływu na budżet w oryginalnym modelu (aktualizacja przeszukania w okresie 01.2018-06.2019)	136
Rysunek 15. Schemat selekcji użyteczności w oryginalnym modelu (aktualizacja przeszukania w okresie 01.2018-06..2019)	137
Rysunek 16. Schemat selekcji analiz ekonomicznych i użyteczności w oryginalnym modelu (pierwotny przegląd i aktualizacja przeszukania).....	138

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 73.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5 i A.1
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 1.5, 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 5.2
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 5.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5 i 6
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.1 i A.2
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 5.2
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.6 i 5	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.3.3	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 3	
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.1.3 i 6	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5 i 6	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 5 i 6	
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.3	

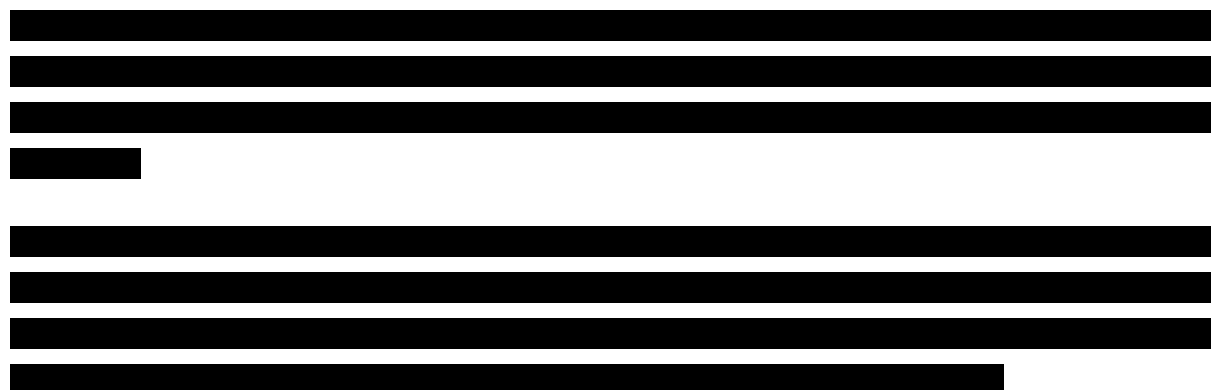
Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

A.1.1. Porównanie BRG vs CRZ

A.1.1.1 Analiza podstawowa - NFZ



Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.
Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ

Kategoria	BRG	CRZ	Różnica
Koszty leku [PLN], w tym			
Koszty BRG [PLN]			
Koszty leków dodatkowych [PLN]			
Koszty monitorowania przed progresją [PLN]			
Koszty monitorowania po progresji [PLN]			
Koszt leczenia przerzutów do OUN [PLN]			
Koszty kolejnych linii leczenia [PLN]			
Koszty opieki terminalnej [PLN]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
ICUR (QALY) [PLN]			

	Kategoria	BRG	CRZ	Różnica
Cena progowa dla ICUR (QALY) [PLN]	opakowanie 28 tabl. x 180 mg			
	opakowanie 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg ^a			
	opakowanie 28 tabl. x 90 mg ^b			
	opakowanie 28 tabl. x 30 mg ^b			

A.1.1.2 Analiza podstawowa - NFZ + pacjent

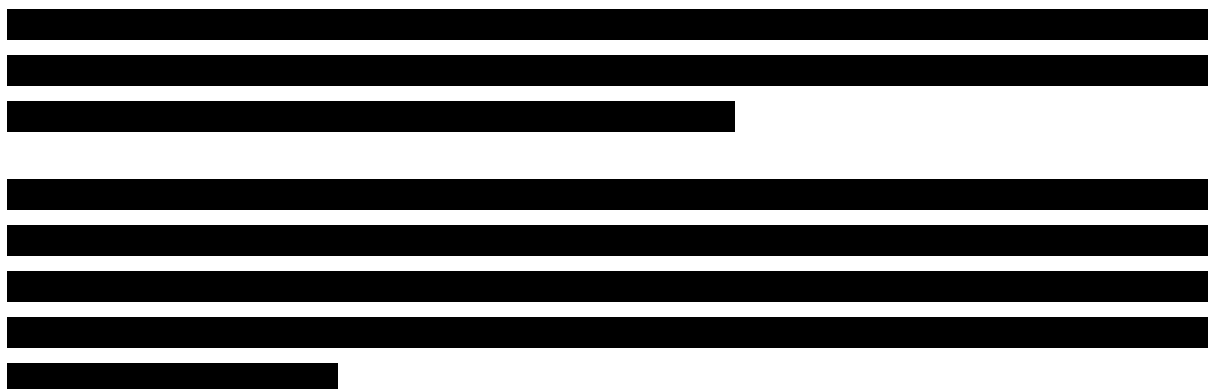
Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Wyniki analizy podstawowej – NFZ + pacjent – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ

Kategoria	BRG	CRZ	Różnica
Koszty leku [PLN], w tym			
Koszty BRG [PLN]			
Koszty leków dodatkowych [PLN]			
Koszty monitorowania przed progresją [PLN]			
Koszty monitorowania po progresji [PLN]			
Koszt leczenia przerzutów do OUN [PLN]			
Koszty kolejnych linii leczenia [PLN]			
Koszty opieki terminalnej [PLN]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
ICUR (QALY) [PLN]			

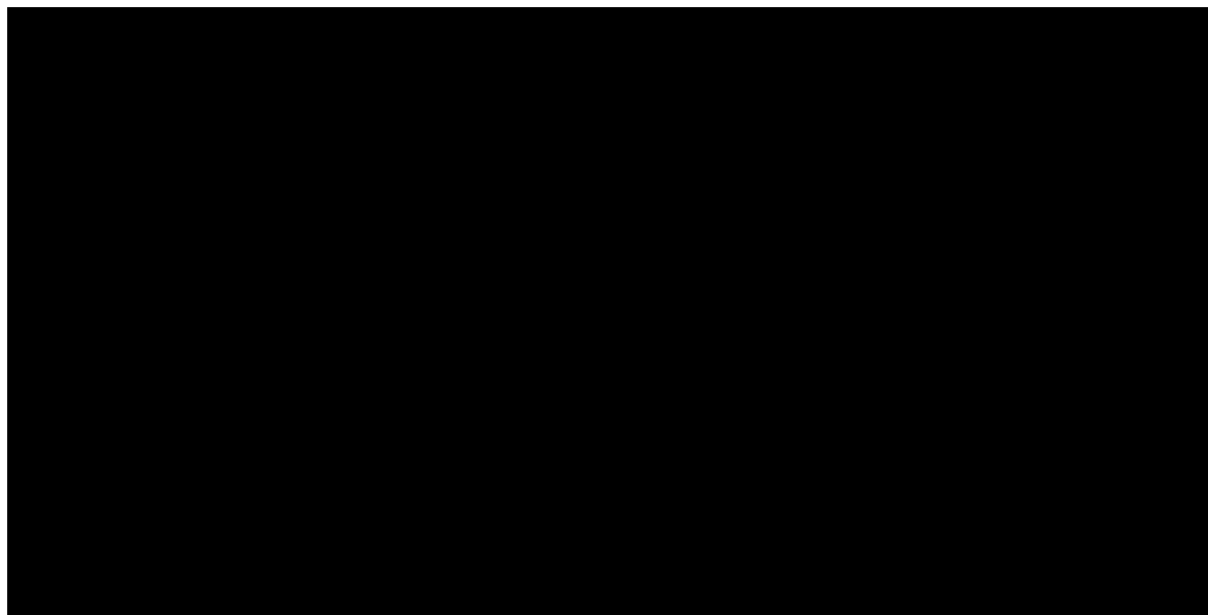
	Kategoria	BRG	CRZ	Różnica
Cena progowa dla ICUR (QALY) [PLN]	opakowanie 28 tabl. x 180 mg			██████
	opakowanie 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg ^a			██████
	opakowanie 28 tabl. x 90 mg ^b			██████
	opakowanie 28 tabl. x 30 mg ^b			██████

A.1.1.3 Analiza probabilistyczna – NFZ



Wykres 5.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ – bez uwzględnienia RSS



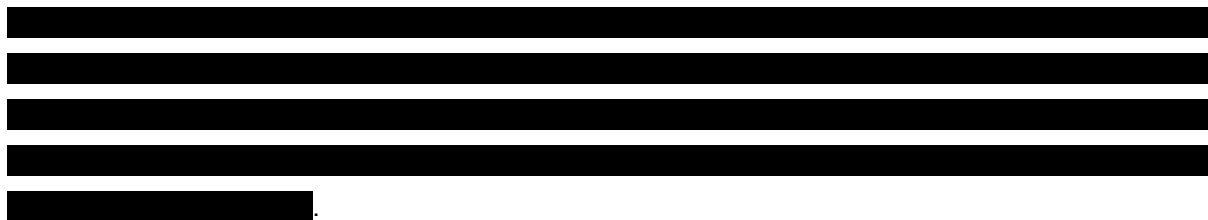
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 76).

Tabela 76.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ – bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ

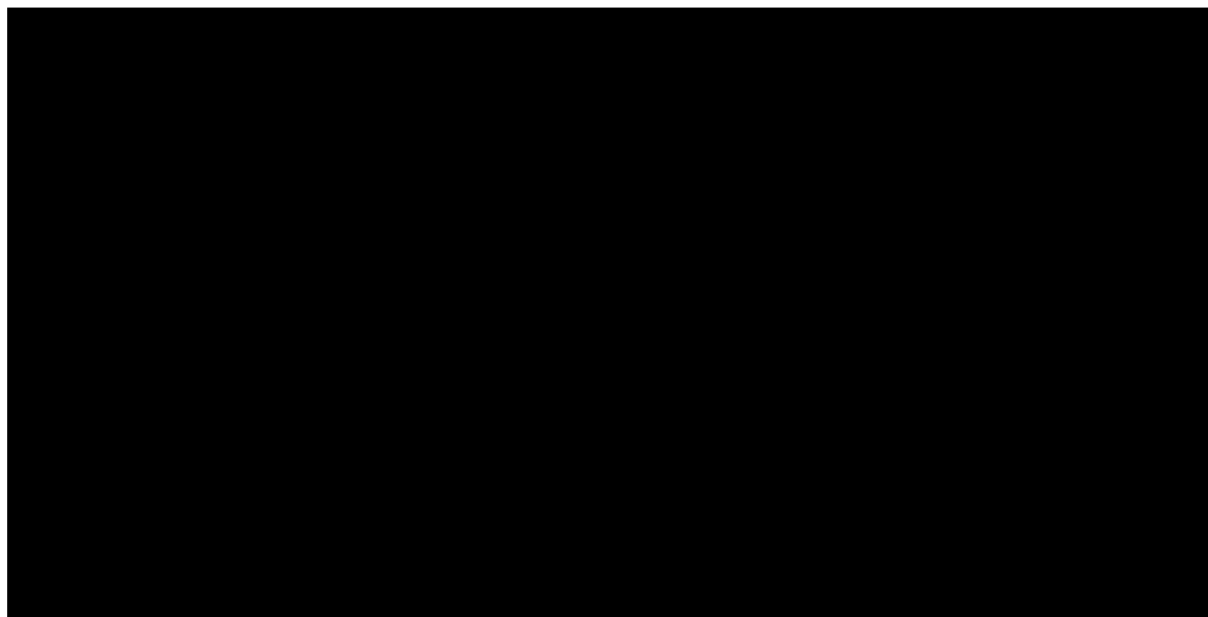
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
BRG vs CRZ				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania BRG i CRZ.

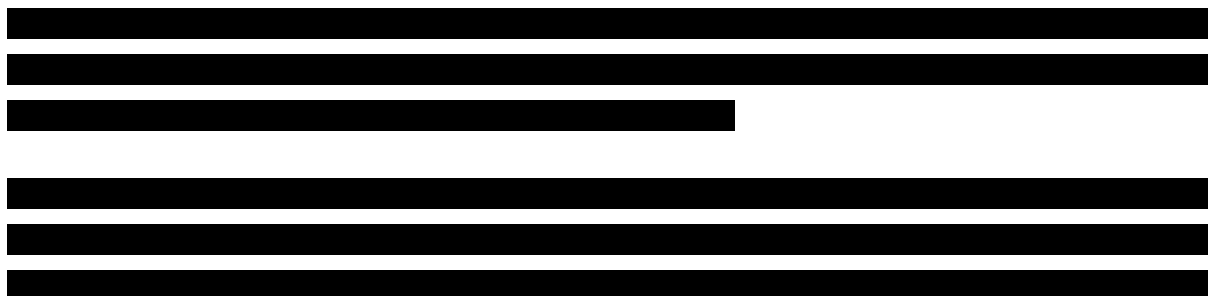


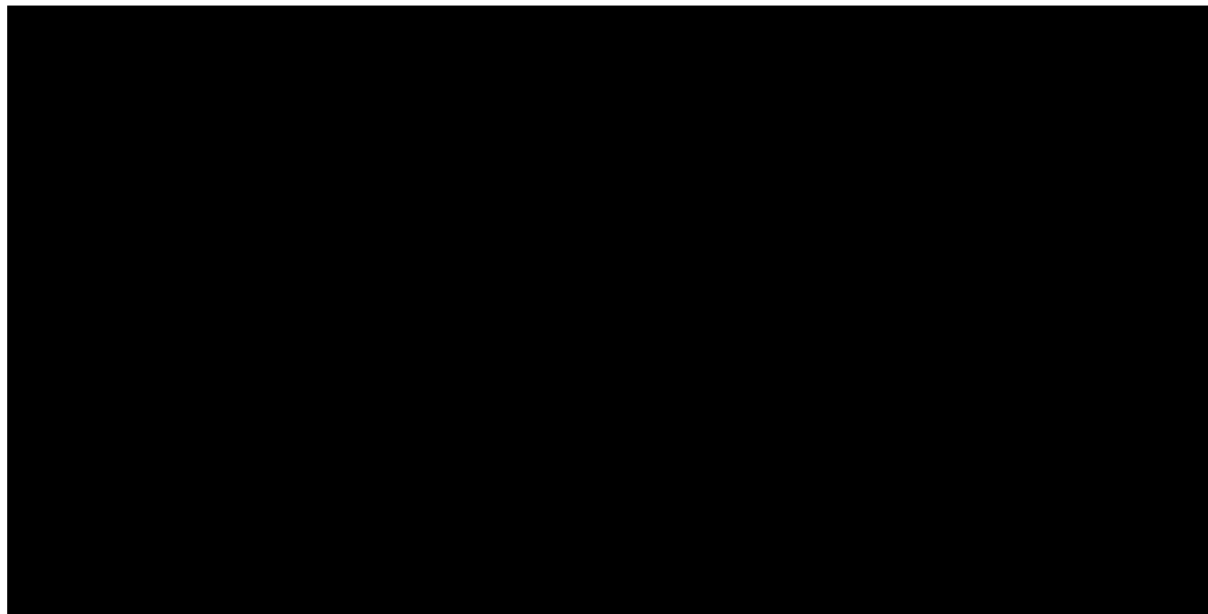
Wykres 6.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ – bez uwzględnienia RSS



A.1.1.4 Analiza probabilistyczna – NFZ + pacjent



Wykres 7.**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS**

W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 77).

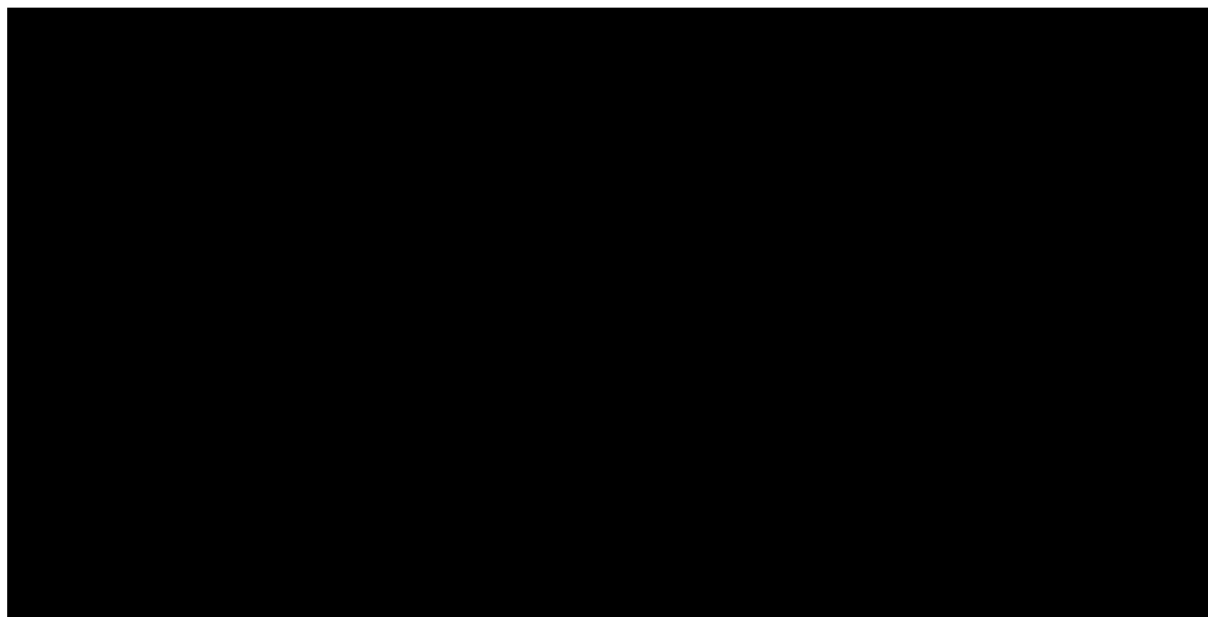
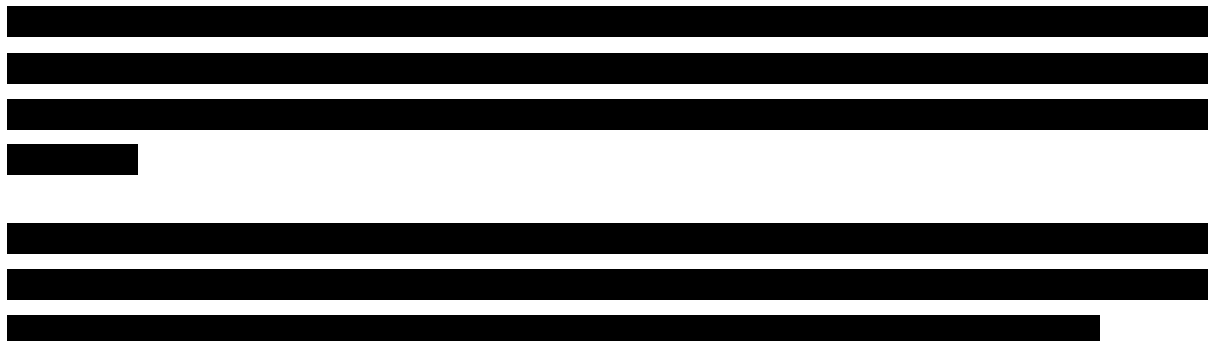
Tabela 77.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – NFZ + pacjent – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs CRZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
BRG vs CRZ				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania BRG i CRZ.



Wykres 8.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS****A.1.2. Porównanie BRG vs ALC****A.1.2.1 Analiza podstawowa - NFZ**

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.**Wyniki analizy podstawowej – NFZ – Bez uwzględnienia RSS – BRG vs ALC**

Kategoria	BRG	ALC	Różnica
Koszty leku [PLN], w tym	████	████	████
Koszty BRG [PLN]	████	█	████
Koszty leków dodatkowych [PLN]	██	██	█
Koszty monitorowania przed progresją [PLN]	████	████	█
Koszty monitorowania po progresji [PLN]	██	██	██
Koszt leczenia przerzutów do OUN [PLN]	██	██	█

Kategoria		BRG	ALC	Różnica
QALY		■	■	■
CUR (QALY) [PLN]		■	■	
Cena progowa dla CUR (QALY) [PLN]	opakowanie 28 tabl. x 180 mg			■
	opakowanie 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg ^a			■
	opakowanie 28 tabl. x 90 mg ^b			■
	opakowanie 28 tabl. x 30 mg ^b			■

a) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

A.2. Analiza wrażliwości – bez uwzględnienia RSS

A.2.1. Wyniki – porównanie BRG vs CRZ

A.2.1.1 NFZ

Tabela 80.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, BRG vs CRZ

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
HOR_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
HOR_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DISC	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_INV	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_exp	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_log-normal	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_PFS_parm	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
OS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
ToT_PFS	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
U_AGE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
U_SOURCE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOSE_INT	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_COST	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
SUB_TXT_BRG	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

A.2.1.2 NFZ + pacjent

Tabela 81.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent, bez RSS, BRG vs CRZ

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
HOR_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

Scenariusz	BRG		CRZ		BRG vs CRZ					
	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	OALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
HOR_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DISC	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_INV	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_exp	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
PFS_adjusted_log-normal	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_PFS_parm	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
OS_PARM	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
ToT_PFS	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
U_AGE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
U_SOURCE	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOSE_INT	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
CNS_COST	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
SUB_TXT_BRG	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_1	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████
DOC_PMX_proportion_2	████	██	████	██	████	██	████	████	████	████

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

A.2.2. Wyniki – porównanie BRG vs ALC

A.2.2.1 NFZ

Tabela 82.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, BRG vs ALC

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_1	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_2	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DISC	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_PARM	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_INV	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_adjusted_exp	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_adjusted_log-normal	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
CNS_PFS_parm	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
OS_PARM	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
ToT_PFS	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
U_AGE	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
U_SOURCE	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOSE_INT	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
CNS_COST	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
SUB_TXT_BRG	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOC_PMX_proportion_1	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOC_PMX_proportion_2	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

A.2.2.2 NFZ + pacjent

Tabela 83.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, BRG vs ALC

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
Analiza podstawowa	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_1	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
HOR_2	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DISC	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_PARM	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████

Scenariusz	BRG			ALC			BRG vs ALC				
	Koszty [zł]	OALY	CUR [zł]	Koszty [zł]	OALY	CUR	Koszty [zł]	QALY	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg ^a [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 90 mg ^b [zł]	Cena progowa (CUR) opak. 28 x 30 mg ^b [zł]
PFS_INV	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_adjusted_exp	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
PFS_adjusted_log-normal	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
CNS_PFS_parm	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
OS_PARM	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
ToT_PFS	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
U_AGE	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
U_SOURCE	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOSE_INT	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
CNS_COST	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
SUB_TXT_BRG	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOC_PMX_proportion_1	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████
DOC_PMX_proportion_2	████	██	████	████	██	████	████	██	████	████	████

a) Cena progowa opakowania 7 x 90 mg + 21 x 180 mg wyznaczona proporcjonalnie do liczby tabletek w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg.

b) Cena progowa wyznaczona proporcjonalnie do liczby miligramów w opakowaniu w porównaniu z opakowaniem podstawowym 28 tabl. x 180 mg

A.3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych i użyteczności

W analizie wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego efektywności kosztowej i jakości życia terapii stosowanych w nieleczonym wcześniej ALK+ zaawansowanym NDRP [13] przeprowadzonym w ramach modelu globalnego. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do analiz ekonomicznych i wpływu na budżet oraz publikacji oceniających jakość życia, koszty i zużycie zasobów. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie dane dotyczące jakości życia oraz analiz ekonomicznych, gdyż przeszukiwanie pod kątem kosztów i zużycia zasobów dotyczyło danych zagranicznych.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale A.3.1, schematy selekcji badań w rozdziale A.3.4, natomiast szczegóły dotyczące wyboru analiz ekonomicznych i danych dla użyteczności – w rozdziałach A.3.2, A.3.3 i 3.4

A.3.1. Strategie wyszukiwania

Strategie wyszukiwania zastosowane w ramach oryginalnego modelu przedstawiono poniżej.

Tabela 84.
Strategia przeszukania w bazach Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid – analizy ekonomiczne, analizy wpływu na budżet, zużycie zasobów

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	(Brigatin b or Brigatiib or Alunbrig or AP26113 or 1197953-54-0).ti,ab,ot,hw,kw.	120
2	(Alectinib or Alecensa or AF-802 or AF 802 or 1256580-46-7 or RO5424802 or CH5424802 or rg7853).ti,ab,ot,hw,kw.	401
3	(Crizotinib or Xalkori or Crizotinibum or "(R)-crizotinib" or 877399-52-5 or "PF 02341066" or PF02341066 or PF-2341066 or PF2341066 or PF 2341066 or pf1066 or pf 1066).ti,ab,ot,hw,kw.	2078
4	(Lorlatinib or PF-06463922 or PF06463922 or PF-6463922 or 1454846-35-5).ti,ab,ot,hw,kw.	109
5	(Ceritinib or "céritinib" or Zykadia or LDK378 or LDK 378 or 1032900-25-6).ti,ab,ot,hw,kw.	380
6	(Ensartinib or X-396 or 1365267-27-1).ti,ab,ot,hw,kw.	23
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2357
8	economics/	27041
9	ec.fs.	406545
10	exp ECONOMICS, HOSPITAL/	23589
11	ECONOMICS, MEDICAL/	9014
12	ECONOMICS, NURSING/	3986
13	ECONOMICS, PHARMACEUTICAL/	2861
14	(economic* or price or prices or pricing or priced or discount or discounts or discounted or discounting or ration* or expenditure or expenditures or budget* or afford* or pharmaco-economic or pharmaco-economic*).tw.	631058

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	976361
16	exp "Costs and Cost Analysis"/	225025
17	exp Health Care Costs/	61299
18	cost*.tw.	553706
19	(cba or cea or cua or ICER).ti,ab.	35845
20	exp "Fees and Charges"/	29736
21	(fee or fees or charge* or preference*).tw.	378775
22	(fiscal or expense or funding or financial or finance).tw.	157698
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1164537
24	Quality-adjusted life years/	11036
25	(qol* or qoly or qolys or hrqol* or hrql or qaly or qalys or qale or qales).tw.	59456
26	(sensitivity analys* or discrete event or "willingness to pay" or quality-adjusted life year* or quality adjusted life year* or quality-adjusted life expectanc* or quality adjusted life expectanc*).tw.	40668
27	exp decision support techniques/	73697
28	exp Models, Economic/	14150
29	exp Statistical Model/	383896
30	markov*.tw.	22333
31	markov chains/	13418
32	monte carlo.tw.	44997
33	monte carlo method/	26760
34	(decision adj2 (tree* or analy* or model*)).tw.	19808
35	(survival adj3 analys*).tw.	45401
36	exp Health expenditures/	20730
37	"Deductibles and Coinsurance"/	1712
38	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	650714
39	15 or 23 or 38	2355425
40	7 and 39	221
41	limit 40 to yr="2018 -Current"	58
Data przeszukania: 31 maja 2019		

Tabela 85.**Strategia przeszukania w bazie Embase – analizy ekonomiczne, analizy wpływu na budżet, zużycie zasobów**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	brigatinib/	494
2	(Brigatin b or Brigatiib or Alunbrig or AP26113 or 1197953-54-0).ti,ab,ot,hw,kw,tn,rm.	553
3	alectin b/	1219
4	(Alectinib or Alecensa or AF-802 or AF 802 or 1256580-46-7 or RO5424802 or CH5424802 or rg7853).ti,ab,ot,hw,kw,tn,rm.	1297

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
5	crizotin b/	6651
6	(Crizotinib or Xalkori or Crizotinibum or "(R)-crizotinib" or 877399-52-5 or "PF 02341066" or PF02341066 or PF-2341066 or PF2341066 or PF 2341066 or pf1066 or pf 1066).ti,ab,ot,hw,kw,tn,rm.	7141
7	lorlatinib/	369
8	(Lorlatinib or PF-06463922 or PF06463922 or PF-6463922 or 1454846-35-5).ti,ab,ot,hw,kw,tn,rm.	428
9	ceritin b/	1378
10	(Ceritin b or "céritin b" or Zykadia or LDK378 or LDK 378 or 1032900-25-6).ti,ab,ot,hw,kw,tn,rm.	1526
11	(Ensartinib or X-396 or 1365267-27-1).ti,ab,ot,hw,kw,tn,rm.	163
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	7764
13	health-economics/	31837
14	exp economic evaluation/	288726
15	exp "health care cost"/	275277
16	exp pharmacoeconomics/	193030
17	(economic* or price or prices or pricing or priced or discount or discounts or discounted or discounting or ration* or expenditure or expenditures or budget* or afford* or pharmacoeconomic or pharmacoeconomic*).tw.	843299
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	1327466
19	cost*.tw.	739246
20	(cba or cea or cua or ICER).tw.	53304
21	(fee or fees or charge* or preference*).tw.	397088
22	(fiscal or expense or funding or financial or finance).tw.	205488
23	19 or 20 or 21 or 22	1299002
24	quality adjusted life year/	23666
25	(qol* or qoly or qolys or hrqol* or hrql or qaly or qalys or qale or qales).tw.	108435
26	(sensitivity analys* or discrete event or "willingness to pay" or quality-adjusted life year* or quality adjusted life year* or quality-adjusted life expectanc* or quality adjusted life expectanc*).tw.	60300
27	economic model/	1644
28	statistical model/	154651
29	markov*.tw.	27084
30	monte carlo.tw.	43140
31	(decision adj2 (tree* or analy* or model*)).tw.	28117
32	(survival adj3 analys*).tw.	73587
33	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	450724
34	18 or 23 or 33	2603077
35	12 and 34	1351
36	limit 35 to yr="2018 -Current"	232

Data przeszukania: 31 maja 2019

Tabela 86.

Strategia przeszukania w bazie Econlit – analizy ekonomiczne, analizy wpływu na budżet, zużycie zasobów

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
ti((Brigatinib or Brigatiib or Alunbrig or AP26113 or 1197953-54-0)) OR ab((Brigatinib or Brigatiib or Alunbrig or AP26113 or 1197953-54-0)) ti((Alectinib or Alecensa or AF-802 or AF 802 or 1256580-46-7 or RO5424802 or CH5424802 or rg7853)) OR ab((Alectinib or Alecensa or AF-802 or AF 802 or 1256580-46-7 or RO5424802 or CH5424802 or rg7853)) ti((Crizotin b or Xalkori or Crizotin bum or "(R)-crizotinib" or 877399-52-5 or "PF 02341066" or PF02341066 or PF-2341066 or PF2341066 or PF 2341066 or pf1066 or pf 1066)) OR ab((Crizotinib or Xa kori or Crizotinibum or "(R)-crizotin b" or 877399-52-5 or "PF 02341066" or PF02341066 or PF-2341066 or PF2341066 or PF 2341066 or pf1066 or pf 1066)) ti((Lorlatinib or PF-06463922 or PF06463922 or PF-6463922 or 1454846-35-5)) OR ab((Lorlatinib or PF-06463922 or PF06463922 or PF-6463922 or 1454846-35-5)) ti((Ceritinib or "céritin b" or Zykadia or LDK378 or LDK 378 or 1032900-25-6)) OR ab((Ceritinib or "céritinib" or Zykadia or LDK378 or LDK 378 or 1032900-25-6)) ti((Ensartinib or X-396 or 1365267-27-1)) OR ab((Ensartinib or X-396 or 1365267-27-1))	0

Data przeszukania: 31 maja 2019

Tabela 87.

Strategia przeszukania w bazach Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid – użyteczności

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	48059
2	((nonsmall or small cell) and (lung\$ adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or neoplasm\$ or adenocarcinoma or squamous))).ti,ab,kw,ot.	72056
3	NSCLC.ti,ab,kw,ot.	37768
4	1 or 2 or 3	82542
5	((Anaplastic and lymphoma) or ALK or ALK-Positive).ti,ab,kw,ot.	11479
6	Receptor Protein-Tyrosine Kinases/	16465
7	5 or 6	25359
8	4 and 7	3076
9	EORTC.ti,ab,ot,hw,kw.	7568
10	(QLQ-C30 or QLQ C30).ti,ab,kw,ot,hw,kw.	3499
11	(LC13 or LC17 or LC29).ti,ab,ot,hw,kw.	195
12	("Rotterdam Symptom Checklist" or RSCL).ti,ab,ot,hw,kw.	190
13	"Karnofsky performance scale".ti,ab,ot,hw,kw.	892
14	(Lung Cancer Symptom Scale or LCSS).ti,ab,ot,hw,kw.	266
15	"Spitzer-Index".ti,ab,ot,hw,kw.	27
16	("Instrumental Activities of Daily Living Scale" or IADL).ti,ab,ot,hw,kw.	2683
17	("Functional Assessment of Cancer Therapy" or FACT or FACT-L or FACT-General).ti,ab,ot,hw,kw.	221565
18	("Hospital Anxiety and Depression Scale" or HADS).ti,ab,ot,hw,kw.	8725
19	("Pittsburgh Sleep Quality Index" or PSQI).ti,ab,ot,hw,kw.	4024
20	("Brief Pain Inventory" or BPI).ti,ab,ot,hw,kw.	3225
21	("questionnaire for cancer patients treated with anti-cancer drugs" or QOL-ACD).ti,ab,ot,hw,kw.	32
22	"Functional Living Index-Cancer".ti,ab,ot,hw,kw.	110
23	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	248315

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
24	(euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d or EQ-5D or EQ-5D-Y).ti,ab,ot,hw,kw.	9512
25	(sf6 or sf 6 or short form 6 or short-form 6 or short-form six or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six).ti,ab,ot,hw,kw.	1987
26	(sf10 or sf 10 or short form 10 or short-form 10 or short-form ten or shortform 10 or sf ten or sften or shortform ten or short form ten).ti,ab,ot,hw,kw.	118
27	(sf12 or sf 12 or short form 12 or short-form 12 or short-form twelve or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve).ti,ab,ot,hw,kw.	5226
28	(sf16 or sf 16 or short form 16 or short-form 16 or short-form sixteen or shortform 16 or sf sixteen or sfsixteen or shortform sixteen or short form sixteen).ti,ab,ot,hw,kw.	32
29	(sf20 or sf 20 or short form 20 or short-form 20 or short-form twenty or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty).ti,ab,ot,hw,kw.	388
30	(sf36 or sf 36 or short form 36 or short-form 36 or short-form thirty six or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab,ot,hw,kw.	23943
31	(health utilities index\$ or (hui or hui1 or hui2 or hui3 or hui4 or hui-4 or hui-1 or hui-2 or hui-3)).ti,ab,ot,hw,kw.	1628
32	("time trade off" or "time tradeoff" or "time trade-off" or TTO).ti,ab,ot,hw,kw.	1755
33	(standard gamble\$ or SG).ti,ab,ot,hw,kw.	9713
34	("discrete choice" or DCE).ti,ab,ot,hw,kw.	6393
35	(AQoL or "Assessment of Quality of Life").ti,ab,ot,hw,kw.	1782
36	(HRQoL or HRQL or QoL or (quality adj3 life)).ti,ab,ot,hw,kw.	314877
37	quality of life/	176521
38	value of life/	5647
39	uncertainty/	11198
40	uncertain*.tw.	151091
41	utilit*.ti,ab,kw.	189705
42	(illness state\$1 or health state\$1).ti,ab,ot,hw,kw.	5935
43	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	672052
44	23 or 43	900159
45	8 and 44	190
46	limit 45 to yr="2018 -Current"	52

Data przeszukania: 3 czerwca 2019

Tabela 88.
Strategia przeszukania w bazie Embase – użyteczności

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	non small cell lung cancer/	45989
2	((nonsmall or small cell) and (lung\$ adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or neoplasm\$ or adenocarcinoma or squamous))).ti,ab,kw,ot.	113057
3	NSCLC.ti,ab,kw,ot.	70955
4	1 or 2 or 3	130675
5	((Anaplastic and lymphoma) or ALK or ALK-Positive).ti,ab,kw,ot.	20871

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
6	protein tyrosine kinase/	57563
7	5 or 6	77282
8	4 and 7	7877
9	EORTC.ti,ab,ot,hw,kw.	15890
10	(QLQ-C30 or QLQ C30).ti,ab,kw,ot,hw,kw.	7059
11	(LC13 or LC17 or LC29).ti,ab,ot,hw,kw.	427
12	("Rotterdam Symptom Checklist" or RSCL).ti,ab,ot,hw,kw.	300
13	"Karnofsky performance scale".ti,ab,ot,hw,kw.	1207
14	(Lung Cancer Symptom Scale or LCSS).ti,ab,ot,hw,kw.	454
15	"Spitzer-Index".ti,ab,ot,hw,kw.	39
16	("Instrumental Activities of Daily Living Scale" or IADL).ti,ab,ot,hw,kw.	4636
17	("Functional Assessment of Cancer Therapy" or FACT or FACT-L or FACT-General).ti,ab,ot,hw,kw.	291946
18	("Hospital Anxiety and Depression Scale" or HADS).ti,ab,ot,hw,kw.	19139
19	("Pittsburgh Sleep Quality Index" or PSQI).ti,ab,ot,hw,kw.	9368
20	("Brief Pain Inventory" or BPI).ti,ab,ot,hw,kw.	6073
21	("questionnaire for cancer patients treated with anti-cancer drugs" or QOL-ACD).ti,ab,ot,hw,kw.	44
22	"Functional Living Index-Cancer".ti,ab,ot,hw,kw.	136
23	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	346210
24	(euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d or EQ-5D or EQ-5D-Y).ti,ab,ot,hw,kw.	18176
25	(sf6 or sf 6 or short form 6 or short-form 6 or short-form six or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six).ti,ab,ot,hw,kw.	2205
26	(sf10 or sf 10 or short form 10 or short-form 10 or short-form ten or shortform 10 or sf ten or sften or shortform ten or short form ten).ti,ab,ot,hw,kw.	179
27	(sf12 or sf 12 or short form 12 or short-form 12 or short-form twelve or shortform 12 or sf twelve of sftwelve or shortform twelve or short form twelve).ti,ab,ot,hw,kw.	9950
28	(sf16 or sf 16 or short form 16 or short-form 16 or short-form sixteen or shortform 16 or sf sixteen or sfsixteen or shortform sixteen or short form sixteen).ti,ab,ot,hw,kw.	55
29	(sf20 or sf 20 or short form 20 or short-form 20 or short-form twenty or shortform 20 or sf twenty of sftwenty or shortform twenty of short form twenty).ti,ab,ot,hw,kw.	465
30	(sf36 or sf 36 or short form 36 or short-form 36 or short-form thirty six or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab,ot,hw,kw.	44728
31	(health utilities index\$ or (hui or hui1 or hui2 or hui3 or hui4 or hui-4 or hui-1 or hui-2 or hui-3)).ti,ab,ot,hw,kw.	3280
32	("time trade off" or "time tradeoff" or "time trade-off" or TTO).ti,ab,ot,hw,kw.	2558
33	(standard gamble\$ or SG).ti,ab,ot,hw,kw.	14334
34	("discrete choice" or DCE).ti,ab,ot,hw,kw.	9744
35	(AQoL or "Assessment of Quality of Life").ti,ab,ot,hw,kw.	2877
36	(HRQoL or HRQL or QoL or (quality adj3 life)).ti,ab,ot,hw,kw.	548536
37	"quality of life"/	426055
38	*socioeconomics/	20292

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
39	uncertainty/	22557
40	uncertain*.tw.	194106
41	utilit*.ti,ab,kw.	262468
42	(illness state\$1 or health state\$1).ti,ab,ot,hw,kw.	10262
43	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	1041004
44	23 or 43	1347688
45	8 and 44	715
46	limit 45 to yr="2018 -Current"	159
Data przeszukania: 3 czerwca 2019		

Tabela 89.
Przeszukanie konferencji

Konferencja	Liczba wyników po usunięciu duplikatów
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	84
World Conference on Lung Cancer	41
European Lung Cancer Conference	12
British Thoracic Oncology Group (BTOG)	8
The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)	14

Tabela 90.
Przeszukanie strony American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
Alectinib	22 pozycji pobranych spośród 31 wyn ków
Brigatinib	7 pozycji pobranych spośród 18 wyn ków
Ceritinib	3 pozycji pobranych spośród 21 wyn ków
Crizotinib	44 pozycji pobranych spośród 96 wyn ków
Ensartinib	2 pozycji pobranych spośród 5 wyników
Lorlatinib	6 pozycji pobranych spośród 18 wyn ków
Data przeszukania: 3 czerwca 2019	

Tabela 91.
Przeszukanie strony World Conference on Lung Cancer

Zapytanie / słowo klucz	Wynik (2018-obecnie)
Alectinib	0 1 (ACLC)
Brigatinib	4 (wszystkie 2018)
Ceritinib	2

Zapytanie / słowo klucz	Wynik (2018-obecnie)
Crizotinib	31 (21)
Ensartinib	2
Lorlatinib	4
Data przeszukania: 30 maja 2019	

Tabela 92.
Przeszukanie strony European Lung Cancer Conference

Zapytanie / słowo klucz	Wynik (2018-obecnie)
Alectinib	1 (2018)
Brigatinib	3 (wszystkie 2019)
Ceritinib	0
Crizotinib	7
Ensartinib	2
Lorlatinib	0
Data przeszukania: 30 maja 2019	

Tabela 93.
Przeszukanie strony British Thoracic Oncology Group (BTOG)

Zapytanie / słowo klucz	Wynik (2018-obecnie)
Alectinib	1
Brigatinib	2
Ceritinib	1
Crizotinib	5
Ensartinib	0
Lorlatinib	1
Data przeszukania: 30 maja 2019	

Tabela 94.
Przeszukanie strony The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)

Zapytanie / słowo klucz	Wynik (2018-obecnie)
Alectinib	Title n= 6. Abstract n= 2 (z 12 wyników)
Brigatinib	Title n= 1. Abstract n= 0 (z 1 wyników)
Ceritinib	Title n= 2. Abstract n= 2 (z 8 wyników)
Crizotinib	Title n= 5. Abstract n= 4 (z 20 wyników)
Ensartinib	Title n= 0. Abstract n= 0

Zapytanie / słowo klucz	Wynik (2018-obecnie)
Lorlatinib	Title n= 0. Abstract n= 0
Razem n= 17 – 3 duplikaty = 14 badań	
Data przeszukania: 31 maja 2019	

A.3.2. Analizy ekonomiczne

W ramach przeszukania opisanego w tym dokumencie i przeprowadzonego w okresie 30.05-03.07.2019 odnaleziono 12 opracowań z zakresu analiz ekonomicznych. W przeglądzie tym uwzględniano wyłącznie opracowania opublikowane w okresie 01.2018-06.2019.

Jedno z odnalezionych opracowań ograniczało się wyłącznie do analizy kosztów, w innym natomiast oceniano efektywność kosztową testów na obecność mutacji ALK. Finalnie na potrzeby niniejszego zestawienia w tabeli poniżej przedstawiono więc wyniki z 10 odnalezionych w tym przeglądzie opracowań (Tabela 95).

Dodatkowo przeszukano bazę rekomendacji AOTMiT pod kątem opracowań dla brygatynibu, alektynibu, cerytynibu i kryzotynibu – tj. interwencji ocenianej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych. Zidentyfikowano 3 zlecenia dotyczące oceny opłacalności inhibitorów ALK w pierwszoliniowej terapii NDRP.

Tabela 95.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok / Nr zlecenia AOTMiT	Populacja	Interwencje	Typ modelu	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Bellone 2018 [63]	Nieleczeni pacjenci z ALK+ NDRP	Alektynib, kryzotynib	PARTSA	Dożywotni, bd	Włochy, płatnik publiczny	Alektyn b vs Kryzotynib: Δ LY: 2,82 Δ QALY: 1,86	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Oksuz 2018 [64, 65]	Nieleczeni pacjenci z ALK+ NDRP	Alektynib, kryzotynib, CTH	PARTSA	5 letni, tydzień	Turcja, płatnik publiczny	LY: Alektynib: 3,31 Kryzotynib: 2,74 CTH: 2,31 QALY: Alektynib: 2,33 Kryzotynib: 1,70 CTH: 1,28	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%
Soares 2018 [66, 67]	Nieleczeni dorośli pacjenci z ALK+ NDRP	Alektynib, kryzotynib,	PARTSA	30-letni, tydzień	Portugalia, płatnik publiczny	LY: Alektyn b: 5,138 Kryzotynib: 4,290 QALY: Alektyn b: 3,276 Kryzotynib: 2,459	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
Loong 2018 [71]	Nieleczeni pacjenci z ALK+ NDRP	Cerytynib, kryzotynib,	PARTSA	bd	Hong Kong, płatnik publiczny	Cerytynib jest bardziej efektywny niż kryzotyn b	bd

Autor, rok / Nr zlecenia AOTMiT	Populacja	Interwencje	Typ modelu	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Guan 2019 [68]	Nieleczeni pacjenci z ALK+ zaawansowanym NDRP	Alektynib, kryzotynib	Model Markowa	dożywotni, tydzień	Chiny, płatnik publiczny	QALY: Alektynib: 3,26 Kryzotynib 2,23	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Lu 2018 [72]	Pacjenci z NDRP w stadium IIIB lub IV	Kryzotynib, Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna	Model Markowa	10 lat, 3 tygodnie	Chiny, płatnik publiczny	QALY: Kryzotynib: 0,78 Pemetreksed: 0,74	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
Salcedo 2018 [73]	Nieleczeni pacjenci z NDRP z ALK+ lub ROS1+, I linia	Kryzotynib, Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna	Model Markowa	bd	Ekwador, płatnik publiczny	Czas do progresji (lata): Kryzotynib: 0,94 Pemetreksed: 0,44	bd
Choi 2019 [74]	Pacjenci ALK+ NDRP	Alektynib, brygatynib, kryzotynib	Model Markowa	dożywotni, bd	Stany Zjednoczone, bd	LY w stanie PFS: Kryzotynib: 0,86 Alektynib: 1,25 Brygatynib: 1,25 QALY w stanie PFS: Kryzotynib: 0,54 Alektynib: 0,80 Brygatynib: 0,79	bd
Alkhatib 2019 [75]	Pacjenci ALK+ NDRP	Brygatynib, alektynib, kryzotynib	Model Markowa	dożywotni, bd	Stany Zjednoczone, bd	LY w stanie bez progresji w CNS: Kryzotynib: 0,56 Alektynib: 0,68 Brygatynib: 0,81 QALY w stanie bez progresji w CNS: Kryzotynib: 0,35 Alektynib: 0,39 Brygatynib: 0,51	bd
Huang 2018 [76]	Nieleczeni pacjenci ALK+ zaawansowanym NDRP	Kryzotynib, CTH standardowa oparta na platynie	Wyniki rzeczywiste 163 pacjentów	Mediana okresu obserwacji w badaniu: 27,67 miesięcy	Chiny, płatnik publiczny	PFS: Kryzotynib: 19,67 miesięcy CTH: 5,47 miesięcy	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Zlecenie 149/2019 [22]	Dorośli nieleczeni pacjenci ALK+ zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym (I linia)	Alektynib, pemetreksed cisplatyna/karboplatyna, kryzotynib	PARTSA	Dożywotni, tydzień	Polska, płatnik publiczny/płatnik publiczny + pacjent	bd	Koszty 5%, efekty zdrowotne: 3,5%
Zlecenie 122/2018 [23]	Dorośli nieleczeni pacjenci z ALK+ zaawansowanym NDRP	Cerytynib, kryzotynib, pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna	Model Markowa	Dożywotni, miesiąc	Polska, płatnik publiczny/płatnik publiczny + pacjent	Cerytynib lepszy od kryzotynibu i CTH	Koszty 5%, efekty zdrowotne: 3,5%

Autor, rok / Nr zlecenia AOTMiT	Populacja	Interwencje	Typ modelu	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Zlecenie 63/2017 [24]	Dorośli nieleczeni pacjenci ALK+ NDRP w stadium III lub IV	Kryzotynib (I linia) + pemetreksed (II linia) + BSC/winorel bina/gemcyta bina (III linia) Pemetreksed + cisplatyna (I linia) + kryzotynib (II linia) + BSC/winorel bina/gemcyta bina (III linia)	Model Markowa	16 lat (dożywotni), 30 dni	Polska, płatnik publiczny	QALY: Sekwencja z kryzotynibem w I linii: 1,433 Sekwencja z kryzotyln bem w II linii: 1,143	Koszty 5%, efekty zdrowotne: 3,5%

bd -brak danych

A.3.3. Użyteczności

W analizie wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego efektywności kosztowej i jakości życia terapii stosowanych w nieleczonym wcześniej ALK+ zaawansowanym NDRP [13] przeprowadzonym w ramach modelu globalnego (por. rozdz. A.3.1). W ramach przeglądu odnaleziono 21 publikacji dotyczących HRQoL w przeszukaniu pierwotnym oraz 9 dodatkowych publikacji w ramach aktualizacji przeglądu.

Spośród 9 odnalezionych publikacji, w dwóch opisane zostały dane określone za pomocą kwestionariusza EQ-5D, 4 publikacje opisywały zmapowane wartości użyteczności, zaś pozostałe 3 dotyczyły cytowanych z innych źródeł wartości użyteczności.

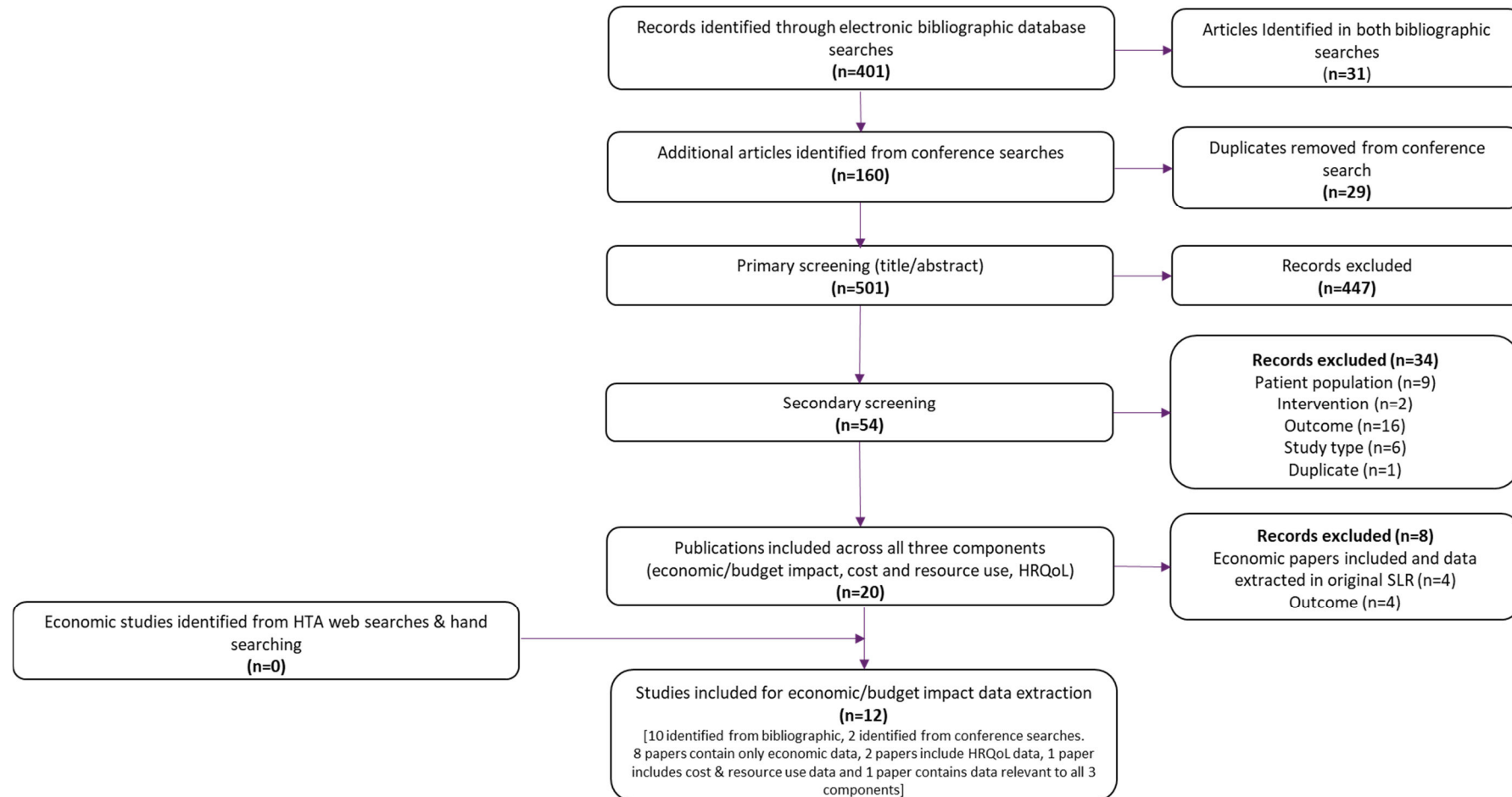
W modelu ekonomicznym uwzględniono zarówno publikacje odnalezione w przeszukaniu pierwotnym, jak i aktualizacji przeszukania.

W ramach opracowania polskiego zestawiono dodatkowo wartości użyteczności stanów zdrowia z odnalezionych analiz dotyczących stosowania inhibitorów ALK w pierwszoliniowym leczeniu zaawansowanego NDRP.

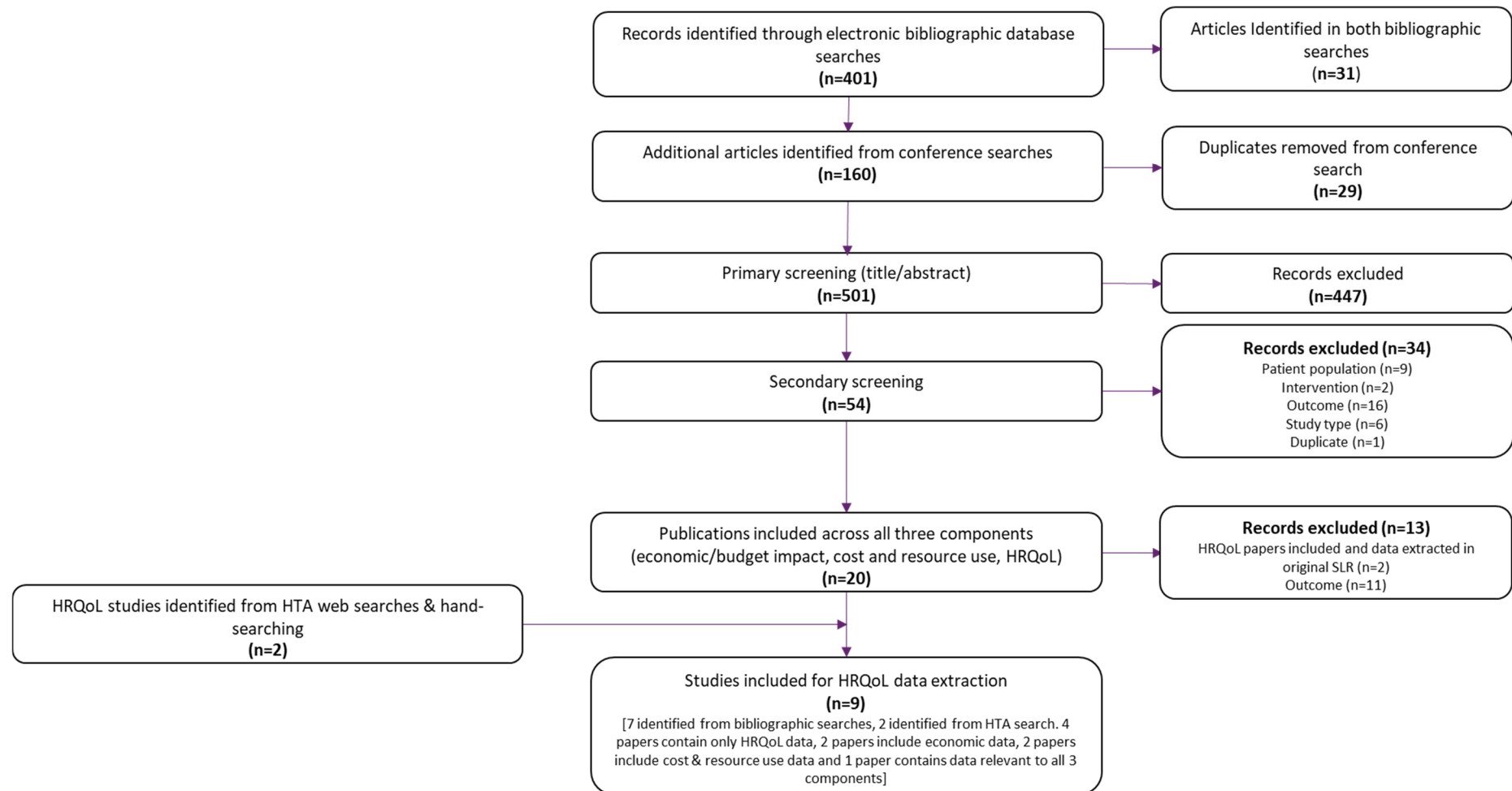
A.3.4. Schematy selekcji publikacji

Rysunek 14.

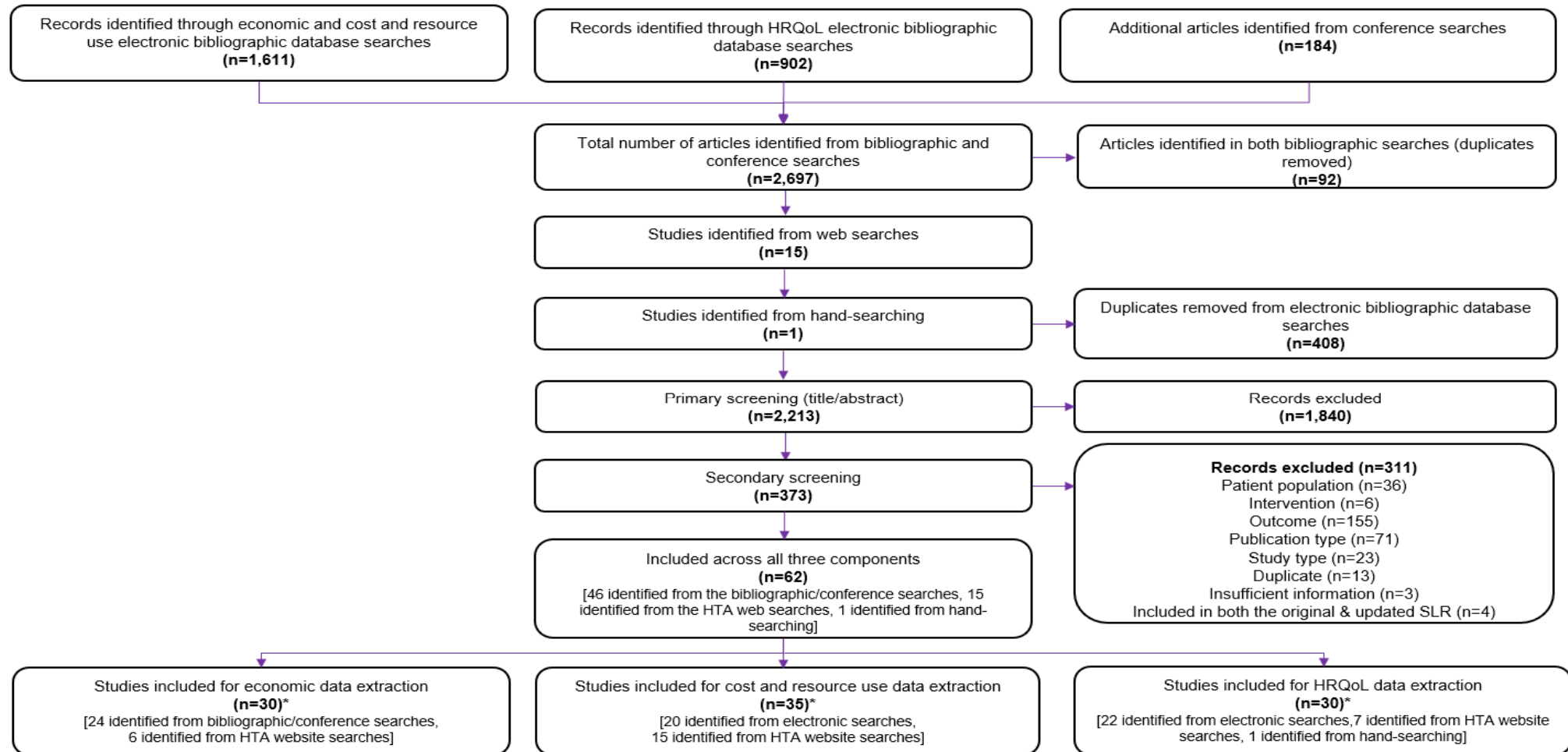
Schemat selekcji analiz ekonomicznych i analiz wpływu na budżet w oryginalnym modelu (aktualizacja przeszukania w okresie 01.2018-06.2019)



Rysunek 15.
Schemat selekcji użyteczności w oryginalnym modelu (aktualizacja przeszukania w okresie 01.2018-06..2019)



Rysunek 16.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych i użyteczności w oryginalnym modelu (pierwotny przegląd i aktualizacja przeszukania)



*Some studies are relevant to >1 component