

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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 text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	10
1.3.1. Aktualna praktyka kliniczna	10
1.3.2. Aktualna liczebność populacji docelowej – 2020 r.	12
1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	13
1.3.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
1.3.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	13
1.4. Interwencja oceniana	16
1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej	16
1.6. Założenia analizy	17
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	19
2.2. Forma analizy.....	19
2.3. Perspektywa analizy	20
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	20
2.5. Populacja docelowa	20
2.6. Rozpowszechnienie	25
2.6.1. Dane z programu lekowego B.6.....	25
2.6.2. Odnalezione analizy.....	25
2.6.3. Scenariusz istniejący.....	26
2.6.4. Scenariusz nowy	28
2.7. Dawkowanie	29
2.8. Koszty.....	29
2.8.1. Brygatynib	29
2.8.2. Pozostałe leki.....	30
2.8.3. Pozostałe koszty	31
2.9. Pozostałe informacje.....	32

2.9.1. Dane dla cerytynibu	32
2.9.2. Pozostałe dane	32
2.10. Analiza wrażliwości	32
3. WYNIKI ANALIZY	33
3.1. Populacja docelowa	33
3.1.1. Scenariusz istniejący.....	33
3.1.2. Scenariusz nowy	33
3.2. Scenariusz istniejący.....	34
3.2.1. Wydatki płatnika publicznego.....	34
3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów	35
3.3. Scenariusz nowy	35
3.3.1. Wydatki płatnika publicznego.....	35
3.3.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów	36
3.4. Wydatki inkrementalne.....	37
3.4.1. Wydatki płatnika publicznego.....	37
3.4.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów	38
3.5. Podsumowanie.....	38
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	40
4.1. Warianty analizy wrażliwości	40
4.2. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	41
4.3. Podsumowanie.....	43
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	44
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	44
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	44
6. PODSUMOWANIE	46
7. WNIOSKI	47
8. OGRANICZENIA.....	48
9. DYSKUSJA	49
10. BIBLIOGRAFIA	51
11. SPIS ELEMENTÓW.....	54
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	56
ANEKS A.....	58

A.1. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS	58
A.1.1. Scenariusz istniejący.....	58
A.1.2. Scenariusz nowy	59
A.1.3. Wydatki inkrementalne.....	61
A.1.4. Analiza wrażliwości	62
A.2. Populacja docelowa	64
A.2.1. Źródła danych	64
A.2.2. Analiza danych.....	66

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALC	Alektynib
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BRG	Brygatynib
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRZ	Kryzotynib
ECOG	Skala sprawności i jakości życia pacjentów onkologicznych (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOS	Nieokreślony typ histologiczny (<i>Not otherwise specified</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (<i>Central nervous system</i>)
PrL	Program lekowy
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brygatynibu (Alunbrig®) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy. Założono, że brygatynib będzie finansowany w ramach programu lekowego w analizowanej populacji docelowej i nie nastąpią inne zmiany w koszyku świadczeń gwarantowanych.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów zawierające wskaźniki zapadalności na nowotwory w Polsce. Do określenia odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacyjne wykorzystano polskie i zagraniczne dane epidemiologiczne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało poparte opiniami ekspertów klinicznych zaprezentowanymi w odnalezionych analizach HTA oraz analizach weryfikacyjnych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, opublikowanych na stronie internetowej AOTMiT. Koszty terapii określono w oparciu o przeprowadzoną analizę ekonomiczną zawierającą aktualne dane o efektywności analizowanych interwencji oraz kosztach związanych z ich stosowaniem.

W analizie wyznaczono wydatki płatnika publicznego (i pacjentów) w scenariuszu istniejącym, czyli przy utrzymaniu aktualnych zasad refundacji leków stosowanych w populacji docelowej oraz w scenariuszu nowym, przy założeniu finansowania brygatynibu ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych. Finalnie wyznaczono wydatki inkrementalne stanowiące różnicę w wydatkach w scenariuszu nowym i istniejącym, wskazujące dodatkowe wydatki/oszczędności wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w analizowanym problemie.

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie wynosi 245 osób w roku 2021 oraz 247 osób w roku 2022. W scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie stosuje leczenia brygatynibem – pacjenci stosują leczenie alektynibem i certynibem. W przypadku rozpoczęcia finansowania brygatynibu w populacji docelowej prognozowana liczba pacjentów stosujących analizowaną interwencję wynosi 55 pacjentów w 2021 oraz 111 osób w 2022 roku.

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Alunbrig® w ramach proponowanego programu lekowego [Redacted]. Biorąc pod uwagę efektywność interwencji (brygatynib charakteryzuje się porównywalną efektywnością do alektynibu i wyższą efektywnością od kryzotyningu), finansowanie brygatynibu pozwoli na udostępnienie pacjentom skutecznego leczenia [Redacted]

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brygatynibu (Alunbrig®) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

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 wielkomórkowego (10% wszystkich przypadków raków płuca) i inne rzadkie nowotwory płuc (około 5% wszystkich przypadków raków płuca) [1].

Jedną z przyczyn powstawania raka płuca może być rearanżacja genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK; ang. *anaplastic lymphoma kinase*). Szacuje się, że tego typu zmiana molekularna występuje w 3-7% pacjentów z NDRP. Następstwem rearanżacji genu ALK jest jego fuzja z genem EML4 i powstawanie genu fuzyjnego EML4-ALK, który aktywuje niekontrolowaną proliferację komórek. W przeciwieństwie do większości przypadków NDRP, występowanie NDRP ALK+ pojawia się zazwyczaj w przypadku występowania raka płuca o histologii gruczolakoraka, a także u osób niepalących [1].

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Aktualna praktyka kliniczna

W Polsce pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP mogą korzystać z terapii refundowanych aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, tj. preparatu Alecensa® (alektynib), Xalkori® (kryzotynib) oraz Zykadia® (certynib) [2, 3]. Inhibitory ALK dla pacjentów z NDRP ALK+ zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stanowią terapię I wyboru [1].

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.6

Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie ALK:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka (w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS),
- obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescencje in situ hybridisation* - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new-generation sequencing* - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new-generation sequencing* - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu,
- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia,
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu (w przypadku alektynibu nieobecność objawowych przerzutów w

ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu),

- ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów),
- wiek powyżej 18 roku życia,
- sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG,
- wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia),
- czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
- czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy),
- czynność wątroby umożliwiającą leczenie:
 - stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu lub alektynibu lub cerytynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. [2, 3]

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. [2, 3]

Liczbę pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP leczonych w roku 2019 w ramach programu lekowego z zastosowaniem substancji czynnych kryzotynib oraz alektynib zaczerpnięto ze strony IkarPro [4] (Tabela 1).

Tabela 1.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6 – kryzotynib oraz alektynib – dane za rok 2019

Substancja czynna	2019
Crizotinibum – O – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	132
Alectinibum – O – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	55

Ze względu na przesunięcia czasowe w raportowanych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje w ramach programów lekowych, w wyżej opisanych danych nie jest uwzględniony cerytynib, który jest refundowany w ramach omawianego programu lekowego od stycznia 2020 r.

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” [5]. Ze względu na krótki okres refundacji brak jest danych NFZ dotyczących liczby pacjentów aktualnie leczonych brygatynibem w tym programie.

Należy również podkreślić, że w ramach programu lekowego:

- kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) pacjenci mogą otrzymywać zarówno w I linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu), jak i w II i III 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),
- alektynib (rearanżacja genów ALK) i cerytynib (rearanżacja genów ALK) są refundowane w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu pacjentów z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK,
- brygatynib (rearanżacja genów ALK) refundowany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK [2, 3, 5].

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. Jako że dane dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje w ramach programu lekowego uniemożliwiają podział na poszczególne linie leczenia, nie uwzględniono ich w procesie szacowania liczebności populacji docelowej analizy.

1.3.2. Aktualna liczebność populacji docelowej – 2020 r.

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (stan na 2020 rok) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2021–2022.

Szczegółowe informacje dotyczące liczebności populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 2.5. Zgodnie z odnalezionymi źródłami danych liczba pacjentów w 2020 roku wynosi 244 osoby.

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	244

1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano do oszacowania wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDAKTOWANE] rocznie.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDAKTOWANE]

1.3.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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” [5]. Ze względu na krótki okres refundacji brak jest danych NFZ dotyczących liczby pacjentów aktualnie leczonych brygatynibem w tym programie.

Tabela 4.
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]
Liczebność populacji, w której brygatynib jest stosowany (niezależnie od linii leczenia)	[REDAKTOWANE]

1.3.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [6], brygatynib jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK.
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) leczonych wcześniej kryzotynibem.

Należy podkreślić, że populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, nie jest sumą populacji pacjentów wyszczególnionych w ChPL dla leku Alunbrig® [6]. Liczba pacjentów stosujących brygatynib po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem zawiera się w liczbie pacjentów stosujących brygatynib w I linii leczenia. Wobec tego wystarczy oszacować liczbę dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK.

Zachorowalność

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, w pierwszym kroku na podstawie danych raportowanych na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wyznaczono liczbę pacjentów, u których po raz pierwszy zdiagnozowano nowotwór oskrzela i płuca w kolejnych latach w Polsce w latach 1999–2017. Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2018–2022 (rozdz. A.2.2.1).

Tabela 5.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela – dane na rok 2020

Parametr	2020
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela	22 345

Odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca

Odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z rakiem płuc oszacowano w oparciu o te same dane źródłowe, co w przypadku populacji docelowej niniejszej analizy. W obliczeniach wykorzystano dane polskie. Szczegóły odnośnie odnalezionych danych oraz danych uwzględnionych w obliczeniach zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.2). Poniżej zaprezentowano odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z rakiem płuca uwzględniony w obliczeniach (Tabela 6).

Tabela 6.
Odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z rakiem płuca

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc	85,23%

Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV

W przeprowadzonym przeszukaniu nie odnaleziono polskich danych odnośnie odsetka pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV. Wobec tego rozważany odsetek określono w oparciu o dane zamieszczone w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® [7]. Z informacji zamieszczonych w dokumencie wynika, że w Polsce wśród pacjentów z NDRP około 55% mogą stanowić osoby z rakiem w stadium zaawansowania IIIB/IV (Tabela 7).

Tabela 7.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV	54,55%

Odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP

Odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP wśród pacjentów z NDRP oszacowano kompilując dane zawarte w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® oraz dane ze źródeł odnalezionych w ramach przeszukania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy (Tabela 8).

Tabela 8.
Odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP wśród pacjentów z NDRP

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z rearanacją w genie ALK	Odsetek	
Odnalezione dane epidemiologiczne	Fehrenbacher 2018 [8]	609	5	0,82%
	Ryska 2018 [9]	3 147	183	5,82%
	Nicos 2018 [10]	145	7	4,83%
	Horn 2017 [11]	264	21	7,95%
BIA Alecensa® [7]	Bergethon 2012	1073	31	2,89%
	Dai 2012	1 387	49	3,53%
	Kwak 2010	1 500	82	5,47%
	Martelli 2009	120	9	7,50%
	Perner 2008	603	9	1,49%
	Rodig 2009	358	20	5,59%
	Salido 2011	107	3	2,80%
	Sanders 2011	55	5	9,09%
	Sequist 2011	552	27	4,89%
	Shaw 2009	141	19	13,48%
	Boland 2009	335	6	1,79%
	Średnia			4,58%

1.3.5.1. Podsumowanie

Zgodnie z ustaleniami powyżej liczebność populacji obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, oszacowano w 2020 r. na 476 osób (Tabela 9).

Tabela 9.
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Parametr	Odsetek	2020
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela	-	22 345
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc	85,23%	19 044
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB/IV wśród pacjentów z NDRP	54,55%	10 388
Odsetek pacjentów z rearanzacją w genie ALK	4,58%	476
Liczebność populacji		476

1.4. Interwencja oceniana

Brygatynib wskazany jest w pierwszoliniowym leczeniu zaawansowanego ALK+ NDRP. Dodatkowo wskazany jest również do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK+ zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotynibem [6]. Aktualnie brygatynib nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [2, 3].

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Alunbrig® w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Ustawa refundacyjna dopuszcza tworzenie:

- odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny [12].

Obecnie brygatynib jest finansowany 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” [5]. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*.

Nazwa grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*, do której należy brygatynib nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że brygatynib w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*. Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna finansowana w obrębie programów lekowych refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). Odrębne grupy limitowe przypisane są także do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. W związku z powyższym, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej bez względu na wskazanie), proponuje się włączenie preparatu Alunbrig® stosowanego we wnioskowanym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*.

1.6. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2021 roku do 31 grudnia 2022 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Populację docelową niniejszej analizy określono w oparciu o dane raportowane na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów [13] oraz odnalezione dane epidemiologiczne.
- W oparciu o wyniki analizy problemu decyzyjnego [1] przyjęto, że kryzotynib nie jest terapią wybieraną przez lekarzy w I linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP.
- W scenariuszu istniejącym analizy przyjęto, że leczeniem preferowanym w populacji docelowej niniejszej analizy jest alektynib. Przyjęto, że alektynib będzie stosowany u 75% pacjentów, natomiast cerytynib u 25% pacjentów.
- W scenariuszu nowym założono, że leczeniem preferowanym będzie alektynib oraz brygatynib. Przyjęto, że brygatynib, alektynib oraz cerytynib będą otrzymywane przez odpowiednio 45%, 45% oraz 10% pacjentów z populacji docelowej.
- W wariantcie podstawowym analizy założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego będą otrzymywać jeden z porównywanych inhibitorów ALK. Dodatkowo rozważono scenariusz, w którym 20% pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy będzie leczonych w ramach chemioterapii (80% pacjentów otrzyma leczenie w ramach programu lekowego). Przyjęto, że pacjenci otrzymujący chemioterapię w scenariuszu istniejącym, również w scenariuszu nowym będą leczeni w ten sam sposób.
- Dawkowanie określono w oparciu o dane z analizy ekonomicznej [14] oraz dane z ChPL dla leku Zykadia [15].
- Koszty preparatu Alunbrig® uzyskano od Zamawiającego.
- Koszty pozostałych leków określono w oparciu o dane z analizy ekonomicznej [14].
- Pozostałe koszty uwzględnione w analizie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [14].

W poniższej tabeli (Tabela 10) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 10.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba nowych rozpoznań raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34)	KRN	[13]
	Odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z nowotworami płuc	Sukiennicki 2019, Wolny - Rokicka 2018	[16, 17]
	Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem	Sukiennicki 2019, Lembicz 2018, Wolny - Rokicka 2018, Nicosó 2018	[10, 16–18]
	Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka w stadium IIIB lub IV	Analiza wpływu na budżet dla leku Alecensa®	[7]
	Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP	Bergethon 2012, Dai 2012, Martelli 2009, Rodig 2009, Salido 2011, Sanders 2011, Sequist 2011, Shaw 2009, Boland 2009, Kerr 2018	[19–28]
	Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-2 wg skali ECOG	Analiza wpływu na budżet dla leku Alecensa®, Chabowski 2018	[7, 29]
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Założenie	-
	Scenariusz nowy	Założenie	-
Koszty	Koszty leków	Plik obliczeniowy do analizy ekonomicznej	[14]
	Koszty monitorowania	Plik obliczeniowy do analizy ekonomicznej	[14]
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Plik obliczeniowy do analizy ekonomicznej	[14]
	Leczenia przerzutów do OUN	Plik obliczeniowy do analizy ekonomicznej	[14]
	Koszty BSC	Plik obliczeniowy do analizy ekonomicznej	[14]
	Koszty opieki terminalnej	Plik obliczeniowy do analizy ekonomicznej	[14]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Alunbrig®. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy, tj. od 1 stycznia 2021 do 31 grudnia 2022.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie brygatynibu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią z zastosowaniem brygatynibu, alektynibu oraz kryzotynibu, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2021–2022 dla:
 - a. scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Alunbrig® ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Alunbrig® ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [30], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 stycznia 2021 do 31 grudnia 2023.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [31] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [12], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym, 2-letni horyzont czasowy analizy można uznać za uzasadniony.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Alunbrig® stanowią pacjenci, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolaka,
- obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescencje in situ hybridisation* – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new-generation sequencing* – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu,
- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii,
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub przerzuty do OUN bez cech progresji po leczeniu miejscowym lub przerzuty do OUN bez klinicznych objawów lub konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów,

- ustąpienie lub zmniejszenie do 2. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów),
- wiek powyżej 18 roku życia,
- sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG,
- wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia),
- czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
- czynność wątroby umożliwiającą leczenie:
 - aktywność transaminaz nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny \leq 2 GGN lub
 - aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnej górnej granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny $>$ 2 GGN;
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania brygatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Dodatkowo jednym z kryteriów wykluczenia z programu jest przebyte wcześniej systemowe leczenie z powodu zaawansowanego nowotworu z wykorzystaniem innego inhibitora ALK.

Na stronie AOTMiT odnaleziono analizy dla leków Xalkori®, Zykadia® oraz Alecensa® [7, 32–36]. Wartości w analizie wpływu na budżet dla leku Zykadia® (najnowsza analiza) oraz Xalkori® były zaczerpnięte. Jedynie w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® dane z przeprowadzonego przeszukania były widoczne. Finalnie w ramach prac przeprowadzonych nad oszacowaniem liczebności populacji docelowej niniejszej analizy dokonano aktualizacji przeszukania zamieszczonego w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® [7].

Oszacowania własne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 321 nowych publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Finalnie do dalszej analizy włączono 17 badań. Szczegóły odnośnie przeszukania oraz zestawów danych wybranych do oszacowania liczebności populacji docelowej zamieszczono w rozdziale A.2. Poniżej zaprezentowano wyniki przeprowadzonych obliczeń (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczebność populacji docelowej – oszacowanie własne

Parametr	Odsetek	Wartość		Źródło
		2021	2022	
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela	-	22 485	22 624	Na podstawie liczby zachorowań raportowanych w KRN [13], prognoza na lata 2021-2022
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc	85,23%	19 163	19 282	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019 [16], Wolny-Rokicka 2018 [17]
Odsetek osób z gruczolakorakiem lub z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP	49,09%	9 407	9 466	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019 [16], Lembicz 2018 [18], Wolny-Rokicka 2018 [17], Nicoś 2018 [10]
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB lub IV wśród pacjentów z NDRP	67,20%	6 321	6 361	BIA Alecensa® [7]
Odsetek pacjentów z rearanzacją w genie ALK	4,53%	286	288	średnia ważona z badań z BIA Alecensa® [7] i badania Kerr 2018 [28]
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG	85,76%	245	247	średnia ważona z badań z BIA Alecensa® [7] i badania Chabowski 2018 [29]
Populacja docelowa		245	247	

Przeprowadzone oszacowania są spójne z opiniami ekspertów zaprezentowanymi w dokumentach odnalezionych na stronie AOTMiT [32–34].

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem danych odnalezionych w publikacji Więtkowska 2015 [37]. Z przeprowadzonego oszacowania wynika, że w Polsce może być około 300 pacjentów kwalifikujących się do terapii brygatynibem (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale A.2.2.9). Otrzymane wartości są spójne z maksymalną liczbą pacjentów podaną przez ekspertów i raportowaną w odnalezionych analizach weryfikacyjnych [32–34].

Analiza weryfikacyjna dla leku Xalkori® (Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna) z dnia 29 czerwca 2017 r. [32]

Populację docelową dla leku Xalkori® stanowią dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą utkania raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS) w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV), nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia). Oznacza to, że populacje dla leku Xalkori® oraz

analizowana populacja docelowa są podobne. Zgodnie z opinią eksperta zaprezentowaną w analizie weryfikacyjnej dla leku Xalkori® lek ten może być stosowany u 250–300 osób.

Analiza weryfikacyjna dla leku Alecensa® (Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna) z dnia 27 września 2018 r. [33]

Również populacja docelowa dla leku Alecensa® jest zbliżona do populacji docelowej niniejszej analizy (dorośli pacjenci z uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczolowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie z obecnością rearanżacji w obrębie genu ALK). W analizie weryfikacyjnej dla leku Alecensa® przedstawiono opinię ekspertów odnośnie liczby nowych zachorowań w roku w Polsce. Zgodnie z tymi opiniami w Polsce rocznie może być od 250 do 300 nowych zachorowań.

Analiza weryfikacyjna dla leku Zykadia® (Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia leczenia). Analiza weryfikacyjna) z dnia 31 października 2018 r.[34]

W analizie weryfikacyjnej dla leku Zykadia® przedstawiono opinie ekspertów odnośnie liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce. Według opinii zamieszczonych w dokumencie wśród dorosłych Polsce rocznie jest około 300 nowych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc uprzednio nieleczonych systemowo.

Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia (IZWOZ) Uczelni Łazarskiego (Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019–2021) opublikowany w 2019 r. [38]

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu odnaleziono opublikowany w roku 2019 raport IZWOZ Uczelni Łazarskiego. Celem raportu była prognoza sumarycznych kosztów, jakie publiczny system ochrony zdrowia będzie musiał ponieść w przypadku objęcia refundacją niefinansowanych dotąd (stan na 2019 r.), innowacyjnych produktów leczniczych, zarejestrowanych (lub w trakcie rejestracji) do leczenia 6 najczęściej diagnozowanych chorób nowotworowych i 6 najczęściej diagnozowanych chorób hematoonkologicznych do 2021 r. W ramach odnalezionego raportu oszacowano liczebność docelowej grupy chorych w Polsce dla alektynibu (I linia leczenia NDRP z rearanżacją ALK). Prognozę liczebności populacji docelowej wykonano przy zastosowaniu metody delfickiej (eksperci, na podstawie wiedzy i doświadczenia klinicznego, przygotowali oszacowania liczebności populacji docelowej, które następnie poddano dyskusji, w trakcie której w drodze konsensusu ustalono finalne wartości). Oszacowana przez ekspertów liczebność populacji docelowej dla alektynibu to 200 pacjentów.

Podsumowanie

Z powyższych źródeł wynika, że w Polsce rocznie może występować od 200 do około 300 nowych zachorowań z ALK-dodatnim NDRP (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczebność populacji docelowej – zestawienie zebranych danych

Źródło	Liczba nowych zachorowań w roku	
	2021	2022
Oszacowanie własne na podstawie danych KRN oraz odnalezionych danych epidemiologicznych	245	247
AWA dla leku Xalkori®	250–300	
AWA dla leku Alecensa®	250–300	
AWA dla leku Zykadia ^r	300	
Raport IZWOZ Uczelni Łazarskiego	200	

Należy zaznaczyć, że preparat Zykadia®, podobnie jak Alecensa® oraz Xalkori®, ma podobne wskazanie jak lek Alunbrig®. Dodatkowo oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych KRN [13] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych jest zbliżone dolnego ograniczenia liczebności populacji wynikającego z dokumentów odnalezionych na stronie AOTMiT [32, 33]. Wobec tego w ramach analizy podstawowej jako scenariusz najbardziej prawdopodobny zdecydowano się wykorzystać wartości otrzymane na podstawie danych KRN oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Dodatkowo ramach analiz wrażliwości przetestowano scenariusz minimalny i maksymalny. W scenariuszu maksymalnym analizy przyjęto najwyższą przewidywaną wartość przez ekspertów raportowaną w dokumentach opublikowanych na stronie AOTMiT [32–34]. W scenariuszu minimalnym analizy przyjęto najniższą z odnalezionych wartości - 200 nowych pacjentów rocznie.

Zestawienie wartości wykorzystanych w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczebność populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie

Źródło	Liczba nowych zachorowań w roku	
	2021	2022
Analiza podstawowa (scenariusz A0)	245	247
Analiza wrażliwości I – wariant minimalny (scenariusz A1)	200	200
Analiza wrażliwości II – wariant maksymalny (scenariusz A2)	300	300

2.6. Rozpowszechnienie

2.6.1. Dane z programu lekowego B.6.

Informacje dotyczące aktualnie stosowanych terapii u pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP przedstawiono w rozdziale 1.3.1. Z odnalezionych źródeł danych wynika, że leczenie z zastosowaniem inhibitora ALK możliwe jest w ramach programu lekowego B.6.: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP kwalifikujący się do leczenia w programie lekowym mogą otrzymać: cerytynib, kryzotynib lub alektynib.

Dane odnośnie liczby pacjentów leczonych w kolejnych latach w ramach programu lekowego B.6. zaczerpnięto ze strony IkarPro [4] (Tabela 14).

Tabela 14.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6. – kryzotynib i alektynib

Substancja czynna	I połowa 2016	2016	I połowa 2017	2017	I połowa 2018	2018	I połowa 2019	2019
Crizotinibum – O – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	0	4	35	61	51	75	99	132
Alectinibum – O – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	0	0	0	0	0	0	0	55

W opublikowanych danych brakuje informacji odnośnie cerytynibu, który jest refundowany w ramach omawianego programu lekowego od stycznia 2020 r. [2, 3]. Natomiast dane odnośnie alektynibu dotyczą jedynie II połowy roku 2019 (alektynib jest refundowany od lipca 2019 r.) [2, 3]. Dodatkowo zarówno kryzotynib, jak i alektynib, są refundowane w kolejnych liniach leczenia NDRP. Z tego powodu na podstawie powyższych danych nie jest możliwe określenie udziału poszczególnych leków stosowanych obecnie w I linii leczenia ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP. Jednocześnie, biorąc pod uwagę czas rozpoczęcia refundacji kryzotynibu i alektynibu, zauważalne jest szybsze tempo wzrostu populacji pacjentów leczonych alektynibem względem kryzotynibu.

2.6.2. Odnalezione analizy

W ramach prac nad analizą przeszukano zlecenia AOTMiT dla leków stosowanych w tym samym wskazaniu co brygatynib. Poniżej zaprezentowano wyniki przeszukania.

Analiza wpływu na budżet. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca [7]

W analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® w scenariuszu nowym (zakładającym finansowanie alektynibu ze środków publicznych) w wariantcie podstawowym (alektynib jako jedyny refundowany

inhibitor ALK) rozpowszechnienie leku określono w oparciu o dane zawarte w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori® [32]. Oszacowane udziały po ustabilizowaniu na rynku wyniosły 80%.

Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna [33]

Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie weryfikacyjnej dla leku Alecensa® według ekspertów do alektynibem leczonych może być 70–75% dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym (I linia leczenia). Wartość ta dotyczy przypadku, gdy refundacją w I linii leczenia nie jest objęty żaden inny inhibitor ALK.

Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna [32]

Rozpowszechnienie preparatu Xalkori® w scenariuszu nowym (zakładającym finansowanie kryzotynibu ze środków publicznych) zostało oszacowane w oparciu o opinie ekspertów. Na tej podstawie przyjęto, że kryzotynibem leczonych będzie zarówno w I, jak i II roku analizy, około 80% pacjentów kwalifikujących się do leczenia w programie lekowym.

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia leczenia). Analiza weryfikacyjna [34]

Według opinii dr n. med. Joanny Streb w Polsce do leczenia certynibem może zostać zakwalifikowanych ok 2/3 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym (I linia leczenia). Z kolei według prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka odsetek ten może wynosić 70–75% (przy założeniu, że refundacją w I linii leczenia nie zostanie objęty żaden inny inhibitor ALK).

We wszystkich powyższych dokumentach rozpowszechnienie inhibitorów ALK określono przy założeniu refundacji tylko jednego z nich. Nie ma informacji, jak udziały leków będą się kształtować w przypadku finansowania ze środków publicznych więcej niż jednego inhibitora ALK.

2.6.3. Scenariusz istniejący

Nie odnaleziono źródeł danych, na podstawie których możliwe było oszacowanie udziału leków stosowanych w terapii pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP. Na rynku obecnie dostępne są 3 inhibitory ALK (alektynib, kryzotynib oraz certynib) [2, 3]. W analizie w scenariuszu

podstawowym przyjęto, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są leczeni jednym z dostępnych preparatów. Jest to założenie maksymalizujące liczbę pacjentów, wśród których postępowanie terapeutyczne będzie zróżnicowane pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym możliwe jest, że 20% pacjentów będzie leczonych z zastosowaniem chemioterapii (jak w odnalezionych analizach dla produktów Alecensa®, Xalkori® i Zykadia®), przyjmując jednocześnie, że odsetek ten jest taki sam w scenariuszu istniejącym i nowym.

W ramach analizy problemu decyzyjnego [1] zaprezentowano wyniki wstępnej analizy klinicznej. Przedstawione wyniki porównania pośredniego wskazują na znamiennej statystycznie przewagę alektynibu i brygatynibu nad pozostałymi inhibitorami ALK (kryzotynibem i cerytynibem) odnośnie do przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie wyniki analizy klinicznej [39] wskazują na porównywalną skuteczność alektynibu i brygatynibu oraz niższą skuteczność kryzotynibu (cerytynib w analizie klinicznej nie został uwzględniony jako komparator dla brygatynibu). Dodatkowo w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego do leczenia kryzotynibem oraz cerytynibem kwalifikują się pacjenci z nieobecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast do leczenia alektynibem kwalifikowani są pacjenci bez obecności objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (takie kryterium planowane jest również w projekcie programu lekowego dla brygatynibu). W związku z powyższym w analizie przyjęto, że:

- pacjenci w ramach I linii leczenia otrzymują alektynib lub cerytynib (0% pacjentów stosujących kryzotynib jako lek starszej generacji i o gorszej skuteczności),
- ze względu na możliwość stosowania alektynibu u pacjentów z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, to właśnie ta substancja będzie preferowana w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (przyjęto, że alektynib będzie stosowany u 75% pacjentów kwalifikujących się do leczenia).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym przyjęto równe udziały alektynibu oraz cerytynibu.

Podsumowanie wartości uwzględnionych w niniejszej analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym

Substancja czynna	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości I		Analiza wrażliwości II	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Brygatynib	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Kryzotynib	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Alektynib	75%	75%	50%	50%	60%	60%
Cerytynib	25%	25%	50%	50%	20%	20%
Chemioterapia	0%	0%	0%	0%	20%	20%

Należy podkreślić, że w przypadku scenariusza uwzględniającego rozpowszechnienie chemioterapii w populacji docelowej, ze względów technicznych w obliczeniach nie uwzględniono kosztów chemioterapii. Biorąc pod uwagę fakt, iż liczba pacjentów stosujących chemioterapię w scenariuszu istniejącym i nowym jest równa, koszty chemioterapii nie są kosztami różniącymi i nie mają wpływu na wnioski płynące z analizy.

2.6.4. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym analizy założono, że preparat Alunbrig® będzie finansowany ze środków publicznych. Wyniki analizy klinicznej [39] wskazują na porównywalną skuteczność brygatynibu oraz alektynibu. Dodatkowo zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego brygatynib, podobnie jak alektynib, może być stosowany u pacjentów z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. W związku z tym w scenariuszu nowym przyjęto, że brygatynib, podobnie jak alektynib, będzie preferowany w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP (przyjęto równe udziały w rynku dla obu substancji – 45%). W analizie założono, że brygatynib będzie refundowany od 1 stycznia 2021 r.

W obliczeniach uwzględniono systematyczne przejmowanie pacjentów przez preparat Alunbrig® w ciągu I roku refundacji (założono, że preparat Alunbrig® będzie refundowany od stycznia 2021 r.). Założono, że docelowy udział w rynku brygatynib osiągnie na koniec roku. W związku z tym przyjęto rozpowszechnienie brygatynibu równe 0% na początku oraz 45% na końcu I roku analizy. Założono również, że pacjenci leczeni w scenariuszu istniejącym poza programem lekowym (z zastosowaniem chemioterapii) po objęciu refundacją preparatu Alunbrig® również będą leczeni z zastosowaniem chemioterapii (preparat Alunbrig® nie przejmuje pacjentów leczonych poza programem lekowym w scenariuszu istniejącym).

Pozostałe założenia scenariusza istniejącego pozostają takie same w scenariuszu nowym analizy.

Wartości przyjęte do obliczeń zaprezentowano poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu nowym

Substancja czynna	Analiza podstawowa			Analiza wrażliwości I			Analiza wrażliwości II		
	Początek I roku	Koniec I rok	II rok	Początek I roku	Koniec I rok	II rok	Początek I roku	Koniec I rok	II rok
Brygatynib	0%	45%	45%	0%	33%	33%	0%	36%	36%
Kryzotynib	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Alektynib	75%	45%	45%	50%	33%	33%	60%	36%	36%
Cerytynib	25%	10%	10%	50%	33%	33%	20%	8%	8%
Chemioterapia	0%	0%	0%	0%	0%	0%	20%	20%	20%

W tabeli poniżej przedstawiono średnie rozpowszechnienie w roku każdego z uwzględnionych leków (Tabela 17).

Tabela 17.
Średnie rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu nowym

Substancja czynna	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości I		Analiza wrażliwości II	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Brygatynib	23%	45%	17%	33%	18%	36%
Kryzotynib	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Alektynib	60%	45%	42%	33%	48%	36%
Cerytynib	18%	10%	42%	33%	14%	8%
Chemioterapia	0%	0%	0%	0%	20%	20%

2.7. Dawkowanie

Dawkowanie interwencji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [14]. Wartości wykorzystane w niniejszej analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
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	[14]
	180 mg (dzień 8 i kolejne)	raz na dobę	
ALC	600 mg (4 x 150 mg)	dwa razy na dobę	[14]
CER	450 mg	raz na dobę	[14]
CRZ	250 mg	dwa razy na dobę	[14]

BRG – brygatynib, ALC – alektynib, CER – cerytynib, CRZ - kryzotynib

2.8. Koszty

2.8.1. Brygatynib

Tabela 19.
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	████████	████████	████████	██████	Dawka inicjująca
28 tabl. x 180 mg	████████	████████	████████	████████	Podstawowy schemat dawkowania
28 tabl. x 90 mg	████████	████████	████████	████████	Redukcja dawkowania
28 tabl. x 30 mg	████████	████████	████████	██████	Redukcja dawkowania

Szczegółowy opis sposobu wykorzystania poszczególnych opakowań brygatynibu przedstawiono w analizie ekonomicznej [14].

2.8.2. Pozostałe leki

Wykaz pozostałych substancji czynnych wykorzystanych w poniższej analizie oraz ich koszt na cykl leczenia zaczerpnięto z modelu dołączonego do analizy ekonomicznej [14]. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości wykorzystane w obliczeniach (Tabela 20)

Tabela 20.
Koszty pozostałych leków uwzględnionych w analizie – koszt na cykl leczenia (28 dni)

Substancja czynna	Koszt na cykl leczenia		
	NFZ	NFZ+pacjent	
Alektynib		8 554,99 zł	
Kryzotynib		8 208,70 zł	
Cerytynib		6 879,90 zł	
Leki stosowane w kolejnej linii leczenia	Nintedanib	████████	
	Docetaksel	████████	
	Pemetreksed	████████	
Leki dodatkowe stosowane podczas terapii*	brygatynibem	73,37 zł	332,82 zł
	alektynibem	72,30 zł	383,35 zł
	kryzotynibem	73,37 zł	332,82 zł
	Cerytynibem**	73,37 zł	332,82 zł

* Szczegółowy wykaz leków dodatkowych uwzględnionych w analizie zamieszczono w analizie ekonomicznej [14]

**dla cerytynibu przyjęto taki sam rozkład leków w kolejnych liniach leczenia jak dla brygatynibu

2.8.3. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie zaczerpnięto z modelu dołączonego do analizy ekonomicznej. Wykorzystane wartości zostały zestawione w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Pozostałe kategorie kosztowe

Kategoria kosztowa	Wartość (koszt na cykl)	
	NFZ	NFZ+pacjent
Podanie leków	Brygatynib	0,00 zł
	Alektynib	0,00 zł
	Kryzotynib	0,00 zł
	Cerytynib	0,00 zł
	Nintedanib	0,00 zł
	Docetaksel	519,89 zł
	Pemetreksed	519,89 zł
	Leki dodatkowe	0,00 zł
Monitorowanie – I linia leczenia	301,04 zł	
Monitorowanie po progresji	Brygatynib	259,29 zł
	Alektynib	186,21 zł
	Kryzotynib	284,15 zł
	Cerytynib	172,54 zł
Zdarzenia niepożądane	Brygatynib	2,05 zł
	Alektynib	3,52 zł
	Kryzotynib	8,99 zł
	Cerytynib	3,12 zł
Leczenie przerzutów do OUN	Koszt naliczany jednorazowo każdemu pacjentowi	Analiza podstawowa: 41 088,58 zł Analiza wrażliwości: 75 632,81 zł
	Koszty naliczane w każdym cyklu	Analiza podstawowa: 96,32 zł Analiza wrażliwości: 9,63 zł
BSC	Koszt cykliczny naliczany pacjentom, którzy wyczerpali opcje terapeutyczne uwzględnione w modelu	99,48 zł
Opieka terminalna	Koszt jednorazowy naliczany każdemu pacjentowi w momencie zgonu	6 084,85 zł

2.9. Pozostałe informacje

2.9.1. Dane dla cerytynibu

Wszystkie pozostałe dane dotyczące efektywności cerytynibu zostały zaczerpnięte z modelu globalnego [40] dostarczonego przez Zamawiającego. Do celów jednostkowych w ramach analizy dla cerytynibu dostosowano jedynie wartości kosztów jednostkowych. Opis danych dotyczących efektywności oraz przyjętych założeń przedstawiony jest w modelu globalnym.

2.9.2. Pozostałe dane

Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, pozostałe wykorzystane w oszacowaniach dane oraz szczegółową metodykę szacowania wydatków przedstawiono w analizie ekonomicznej [14].

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: rozpowszechnienie terapii,
- wariant C: intensywność dawki,
- wariant D: udziały terapii stosowanych w leczeniu przerzutów do OUN,
- wariant E: udział leków stosowanych w ramach CHT w kolejnych liniach leczenia,
- wariant F: maksymalny i minimalny scenariusz analizy ekonomicznej.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (aneks A.1.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym analizy z uwzględnieniem RSS.

Wyniki bez uwzględnienia RSS zostały przedstawione w aneksie (rozdz. A.1).

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w scenariuszu istniejącym wynosi 245 osób w roku 2021 oraz 247 osób w roku 2022. W scenariuszu istniejącym założono, że żaden pacjent nie będzie leczony preparatem Alunbrig®. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2021	2022
BRG	0	0
CRZ	0	0
ALC	184	185
CER	61	62
Inne terapie	0	0
Łącznie	245	247

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w scenariuszu nowym wynosi 245 osób w roku 2021 oraz 247 osób w roku 2022. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie preparatem Alunbrig® wynosi 55 pacjentów w 2021 roku oraz 111 osób w 2022 roku. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Alunbrig® przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2021	2022
BRG	55	111
CRZ	0	0
ALC	117	111
CER	74	25
Inne terapie	0	0
Łącznie	245	247

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

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

Tabela 24.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]
BRG	[REDACTED]	[REDACTED]
CRZ	[REDACTED]	[REDACTED]
ALC	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki dodatkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie w I linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie przerzutów do OUN	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejna linia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Opieka terminalna	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

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

Tabela 25.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]
BRG	[REDACTED]	[REDACTED]
CRZ	[REDACTED]	[REDACTED]
ALC	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki dodatkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie w I linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie przerzutów do OUN	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejna linia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Opieka terminalna	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki płatnika publicznego

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

Tabela 26.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym		
BRG		
CRZ		
ALC		
CER		
Leki dodatkowe		
Monitorowanie w I linii leczenia		
Monitorowanie po progresji		
Leczenie przerzutów do OUN		
Kolejna linia leczenia		
Opieka terminalna		
Leczenia zdarzeń niepożądanych		
Razem		

3.3.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted table content]

Tabela 27.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym		
BRG		
CRZ		
ALC		
CER		
Leki dodatkowe		
Monitorowanie w I linii leczenia		
Monitorowanie po progresji		

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leczenie przerzutów do OUN		
Kolejna linia leczenia		
Opieka terminalna		
Leczenia zdarzeń niepożądanych		
Razem		

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wydatki płatnika publicznego

Tabela 28.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym		
<i>BRG</i>		
<i>CRZ</i>		
<i>ALC</i>		
<i>CER</i>		
Leki dodatkowe		
Monitorowanie w I linii leczenia		
Monitorowanie po progresji		
Leczenie przerzutów do OUN		
Kolejna linia leczenia		
Opieka terminalna		
Leczenia zdarzeń niepożądanych		
Razem		

3.4.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Tabela 29.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym		
BRG		
CRZ		
ALC		
CER		
Leki dodatkowe		
Monitorowanie w I linii leczenia		
Monitorowanie po progresji		
Leczenie przerzutów do OUN		
Kolejna linia leczenia		
Opieka terminalna		
Leczenia zdarzeń niepożądanych		
Razem		

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 30.

Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	2021	2022
Liczebność populacji docelowej stosującej preparat Alunbrig®		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	55	111
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	245	247
Scenariusz nowy	245	247

Tabela 31.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

Kategoria	2021	2022
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

4. Analiza wrażliwości

4.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 32.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2021	2022	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	245	247	Rozdz. 2.5
	Wariant A1	200	200	
	Wariant A2	300	300	
Rozpowszechnienie	Wariant B0	Sc. ist: BRG/ALC/CER/CHT 0%/75%/25%/0%	Sc. ist: BRG/ALC/CER/CHT 0%/75%/25%/0%	Rozdz. 2.6
		Sc. nowy BRG/ALC/CER/CHT 23%/60%/18%/0%	Sc. nowy BRG/ALC/CER/CHT 45%/45%/10%/0%	
	Wariant B1	Sc. ist: BRG/ALC/CER/CHT 0%/50%/50%/0%	Sc. ist: BRG/ALC/CER/CHT 0%/50%/50%/0%	
		Sc. nowy BRG/ALC/CER/CHT 17%/42%/42%/0%	Sc. nowy BRG/ALC/CER/CHT 33%/33%/33%/0%	
	Wariant B2	Sc. ist: BRG/ALC/CER/CHT 0%/60%/20%/20%	Sc. ist: BRG/ALC/CER/CHT 0%/60%/20%/20%	
		Sc. nowy BRG/ALC/CER/CHT 18%/48%/14%/20%	Sc. nowy BRG/ALC/CER/CHT 36%/36%/8%/20%	
Intensywność dawki	Wariant C0	BRG/ALC/CER 100%/100%/100%		Analiza ekonomiczna [14]
	Wariant C1	[REDAKTOWANE]		
Udziały terapii stosowanych w leczeniu przerzutów do OUN	Wariant D0	Wartości zgodnie z raportem NICE		Analiza ekonomiczna [14]
	Wariant D1	Wartości z modelu globalnego		
Udział leków stosowanych w ramach CHT w kolejnych liniach leczenia	Wariant E0	DOC: 60%, PMX: 40%		Analiza ekonomiczna [14]
	Wariant E1	DOC: 100%, PMX: 0%		
	Wariant E2	DOC: 0%, PMX: 100%		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2021	2022	
Wartości z CUA*	Wariant F0	Scenariusz podstawowy CUA		Analiza ekonomiczna [14]
	Wariant F1	Scenariusz maksymalny CUA (PFS_adjusted_log-normal)		
	Wariant F2	Scenariusz minimalny CUA (scenariusz PFS_adjusted_exp)		
Udział leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia po BRG	Wariant G0	Zgodnie z dostępnymi danymi		Analiza ekonomiczna [14]
	Wariant G1	Takie same udziały terapii jak dla ALC		

* scenariusz minimalny i maksymalny z analizy ekonomicznej to scenariusze analizy wrażliwości dotyczące zmiany efektywności analizowanych interwencji, które minimalizują i maksymalizują różnice w kosztach pomiędzy interwencją a komparatorami. Jako że porównanie BRIG vs ALC przeprowadzone zostało w formie analizy minimalizacji kosztów, scenariusze do analizy wrażliwości BIA wyznaczono na podstawie porównania BRIG vs CRZ

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

4.2. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Tabela 33.
Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2021	2022	2021	2022
A0	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
E1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
E2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2021	2022	2021	2022
F1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
F2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
G1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Tabela 34.
Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2021	2022	2021	2022
A0	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
E1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
E2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
F1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
F2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
G1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

4.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Alunbrig® podawany jest pacjentom w formie doustnej. W związku z tym podawanie brygatynibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie preparatu Alunbrig® nie generuje kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania brygatynibu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Alunbrig®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu brygatyniby ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Alunbrig® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie brygatynibu w populacji pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP.

Tabela 35.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Alunbrig® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zdefiniowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego (zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewie kie, zbliżone do alternatywnych technologii i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii

6. Podsumowanie

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie wynosi 245 osób w roku 2021 oraz 247 osób w roku 2022. W scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie stosuje leczenia brygatynibem – pacjenci stosują leczenie alektynibem i certynibem. W przypadku rozpoczęcia finansowania brygatynibu w populacji docelowej prognozowana liczba pacjentów stosujących analizowaną interwencję wynosi 55 pacjentów w 2021 oraz 111 osób w 2022 roku.

Scenariusz istniejący

[Redacted content]

Scenariusz nowy

[Redacted content]

Wydatki inkrementalne

[Redacted content]

7. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Alunbrig® w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED].

Biorąc pod uwagę efektywność interwencji (brygatynib charakteryzuje się porównywalną efektywnością do alektynibu i wyższą efektywnością od kryzotynibu), finansowanie brygatynibu pozwoli na udostępnienie pacjentom skutecznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ograniczenia

- Ze względu na strukturę modelu BIA, będącego częścią modelu ekonomicznego, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej, przekładają się na niniejszą analizę.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Ze względu na brak danych, na podstawie których możliwe było oszacowanie rozpowszechnienia, w scenariuszu istniejącym założono, pacjenci będą leczeni alektynibem lub cerytynibem. Rozpowszechnienie alektynibu przyjęto na poziomie 75%, natomiast cerytynibu 25%.
- Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było określenie rozpowszechnienia w scenariuszu nowym. W związku z tym arbitralnie założono, że brygatynib, alektynib oraz cerytynib będzie stosowało odpowiednio 45%, 45% oraz 10% pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy.

9. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brygatynibu (Alunbrig®) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

W Polsce pacjenci wcześniej nieleczeni z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP mogą korzystać z terapii refundowanych aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, tj. preparatu Alecensa® (alektynib), Xalkori® (kryzotynib) oraz Zykadia® (certynib). Od 1 września 2020 r. brygatynib 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” [5].

Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono w oparciu o dane opublikowane na stronie KRN oraz odnalezione dane epidemiologiczne. W wyniku przeprowadzonych obliczeń otrzymano, że liczebność populacji docelowej wynosi 245 i 247 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy. Otrzymane wartości są zbliżone do wartości prognozowanych przez ekspertów w dokumentach opublikowanych na stronie AOTMiT (analizach wersyfikacyjnych dla leków: Alecensa® (alektynib), Xalkori® (kryzotynib) oraz Zykadia® (certynib)). W związku z tym uznano przeprowadzone oszacowanie liczebności populacji docelowej za wiarygodne.

W ramach przeprowadzonych prac nie odnaleziono źródeł danych, na podstawie których możliwe było określenie rozpowszechnienia leków w scenariuszu istniejącym i nowym. Na rynku obecnie dostępne są 3 inhibitory ALK (alektynib, kryzotynib oraz certynib) [2, 3]. W analizie w scenariuszu podstawowym przyjęto, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są leczeni jednym z dostępnych inhibitorów ALK. Jest to założenie maksymalizujące liczbę pacjentów, wśród których postępowanie terapeutyczne będzie zróżnicowane pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym. Wyniki porównania pośredniego wskazują na znamienne statystycznie przewagę alektynibu i brygatynibu nad pozostałymi inhibitorami ALK (kryzotynibem i certynibem) odnośnie do przeżycia wolnego od progresji [1]. Jednocześnie wyniki analizy klinicznej [39] wskazują na porównywalną skuteczność alektynibu i brygatynibu oraz niższą skuteczność kryzotynibu (certynib w analizie klinicznej nie został uwzględniony jako komparator dla brygatynibu). Dodatkowo w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego do leczenia kryzotynibem oraz certynibem kwalifikują się pacjenci z nieobecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast do leczenia alektynibem kwalifikowani są pacjenci z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (takie kryterium planowane jest również w

projekcie programu lekowego dla brygatynibu). W związku z tym w scenariuszu istniejącym przyjęto, że w I linii leczenia pacjenci otrzymują alektynib lub cerytynib oraz alektynib jest terapią preferowaną w leczeniu pacjentów z populacji docelowej (przyjęto rozpowszechnienie alektynibu i cerytynibu odpowiednio na poziomie 75% i 25%). W scenariuszu nowym założono, że terapiami preferowanymi będą te z zastosowaniem brygatynibu oraz alektynibu (przyjęto, że po osiągnięciu docelowego rozpowszechnienia przez brygatynib udziały leków wyniosą 45%, 45% oraz 10% odpowiednio dla brygatynibu, alektynibu oraz cerytynibu). W świetle dostępnych danych (alektynib szybko zajmuje rynek w porównaniu do kryzotynibu [4]) wydaje się, że powyższe założenia są zasadne i w sposób wiarygodny przybliżają możliwe wydarzenia.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Alunbrig® w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED] przy jednoczesnym zwiększeniu opcji terapeutycznych dla pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Brygatynib (Alunbrig®) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. HTA Consulting 2020.
2. 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>.
3. 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>.
4. IkarPro. Dostęp: 2020-05-12.
5. 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).
6. Charakterystyka produktu leczniczego. Alunbrig (brygatynib). EMA Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200401147675/anx_147675_pl.pdf.
7. Analiza wpływu na budżet. 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_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf.
8. Fehrenbacher L, Pawel J von, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, Han J-Y, Gadgeel SM, Hida T, Cortinovis DL, Cobo M, Kowalski DM, De Marinis F, Gandhi M, Danner B, i in. (2018) Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 13(8):1156–1170.
9. Ryska A, Berzinec P, Brcic L, Cufer T, Dziadziuszko R, Gottfried M, Kovalszky I, Olszewski W, Oz B, Plank L, Timar J. (2018) NSCLC molecular testing in Central and Eastern European countries. *BMC Cancer* 18(1):269.
10. Nicoś M, Krawczyk P, Jarosz B, Sawicki M, Szumiło J, Trojanowski T, Milanowski J. (2018) Screening for gene mutations in central nervous system metastases of non-small-cell lung cancer: Letter to the Editor. *Brain Pathology* 28(2):295–297.
11. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhaeufel M, Waterhouse D, i in. (2017) Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *Journal of Clinical Oncology* 35(35):3924–3933.
12. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (18.5.2020).
13. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (18.5.2020).
14. ██████████ Analiza ekonomiczna. Brygatynib (Alunbrig®) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.
15. Charakterystyka produktu leczniczego. Zykadia (certynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_pl.pdf (14.5.2020).
16. Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzendanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wójcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLOS ONE* 14(1):e0208610.
17. Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. (2018) Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *Journal of International Medical Research* 46(5):1876–1883.

18. Lembicz M, Gabryel P, Brajer-Luftmann B, Dyszkiewicz W, Batura-Gabryel H. (2018) Comorbidities with non-small cell lung cancer: Is there an interdisciplinary consensus needed to qualify patients for surgical treatment? *Annals of Thoracic Medicine* 13(2):101.
19. Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, i in. (2012) *ROS1* Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *Journal of Clinical Oncology* 30(8):863–870.
20. Dai Z, Kelly JC, Meloni-Ehrig A, Slovak ML, Boles D, Christacos NC, Bryke CR, Schonberg SA, Otani-Rosa J, Pan Q, Ho AK, Sanders HR, Zhang ZJ, Jones D, Mowrey PN. (2012) Incidence and patterns of ALK FISH abnormalities seen in a large unselected series of lung carcinomas. *Molecular Cytogenetics* 5(1):44.
21. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettrossi V, Navarro A, Conte D, Gasparini P, Perrone F, Modena P, Pastorino U, Carbone A, Fabbri A, Sidoni A, Nakamura S, Gambacorta M, i in. (2009) EML4-ALK Rearrangement in Non-Small Cell Lung Cancer and Non-Tumor Lung Tissues. *The American Journal of Pathology* 174(2):661–670.
22. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Iafrate AJ, Chirieac LR. (2009) Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population. *Clinical Cancer Research* 15(16):5216–5223.
23. Salido M, Pijuan L, Martínez-Avilés L, Galván AB, Cañadas I, Rovira A, Zanui M, Martínez A, Longarón R, Sole F, Serrano S, Bellosillo B, Wynes MW, Albanell J, Hirsch FR, i in. (2011) Increased ALK Gene Copy Number and Amplification are Frequent in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 6(1):21–27.
24. Sanders HR, Li H-R, Bruey J-M, Scheerle JA, Meloni-Ehrig AM, Kelly JC, Novick C, Albitar M. (2011) Exon scanning by reverse transcriptase–polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4–ALK fusion variants in non–small cell lung cancer. *Cancer Genetics* 204(1):45–52.
25. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, Lennes IT, Digumarthy S, Waltman BA, Bast E, Tammireddy S, Morrissey L, Muzikansky A, Goldberg SB, Gainor J, i in. (2011) Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Annals of Oncology* 22(12):2616–2624.
26. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, i in. (2009) Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *Journal of Clinical Oncology* 27(26):4247–4253.
27. Boland JM, Erdogan S, Vasmatzis G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MRE, Wang X, Peterson LM, Halling KC, Oliveira AM, Aubry MC, Yi ES. (2009) Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non–small cell lung carcinomas. *Human Pathology* 40(8):1152–1158.
28. Kerr KM, Dafni U, Schulze K, Thunnissen E, Bubendorf L, Hager H, Finn S, Biernat W, Vliegen L, Losa JH, Marchetti A, Cheney R, Warth A, Speel E-J, Blackhall F, i in. (2018) Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Annals of Oncology* 29(1):200–208.
29. Chabowski M, Jankowska-Polanska B, Lomper K, Janczak D. (2018) The effect of coping strategy on quality of life in patients with NSCLC. *Cancer Management and Research* Volume 10:4085–4093.
30. 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>.
31. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
32. 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).
33. Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf.
34. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Zykadia (cerytynib) 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).
35. Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AW/122_AW_4_OT.4331.19.2018_Zykadia_NDRP_I_linia_2018.10.30.pdf.
 36. Kryzotynib (Xalkori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza wpływu na budżet. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AW/063_AW_OT_4351_19_2017_Xalkori_BIA.pdf.
 37. Więckowska B, Polska, Ministerstwo Zdrowia. *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. T. 1, T. 1.*, Warszawa 2015.
 38. Gałązka-Sobotka M, Zyśk R, Skrzekowska-Baran I, Duszyńska M. (2019) Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021. Uczelnia Łazarskiego.
 39. ██████████. Analiza kliniczna. Brygatynib (Alunbrig®) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. HTA Consulting 2020.
 40. Economic model technical report: Cost-effectiveness, cost-comparison and budget impact of brigatinib for the treatment of patients with ALK+ advanced NSCLC.
 41. Koller M, Shamieh O, Hjermstad MJ, Hornslien K, Young T, Chalk T, Ioannidis G, Harle A, Johnson CD, Tomaszewski KA, Serpentine S, Pinto M, Weijst L van der, Janssens A, Morag O, i in. (2020) Psychometric properties of the updated EORTC module for assessing quality of life in patients with lung cancer (QLQ-LC29): an international, observational field study. *The Lancet Oncology* 21(5):723–732.
 42. Li Y, Xiao X, Bossé Y, Gorlova O, Gorlov I, Han Y, Byun J, Leighl N, Johansen JS, Barnett M, Chen C, Goodman G, Cox A, Taylor F, Woll P, i in. (2019) Genetic interaction analysis among oncogenesis-related genes revealed novel genes and networks in lung cancer development. *Oncotarget* 10(19):1760–1774.
 43. Kachuri L, Saarela O, Bojesen SE, Davey Smith G, Liu G, Landi MT, Caporaso NE, Christiani DC, Johansson M, Panico S, Overvad K, Trichopoulos A, Vineis P, Scelo G, Zaridze D, i in. (2019) Mendelian Randomization and mediation analysis of leukocyte telomere length and risk of lung and head and neck cancers. *Int J Epidemiol* 48(3):751–766.
 44. Wang Z, Wei Y, Zhang R, Su L, Gogarten SM, Liu G, Brennan P, Field JK, McKay JD, Lissowska J, Swiatkowska B, Janout V, Bolca C, Kontic M, Scelo G, i in. (2018) Multi-Omics Analysis Reveals a HIF Network and Hub Gene EPAS1 Associated with Lung Adenocarcinoma. *EBioMedicine* 32:93–101.
 45. Hovanec J, Siemiątycki J, Conway DI, Olsson A, Stücker I, Guida F, Jöckel K-H, Pohlabeln H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann H-E, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, i in. (2018) Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies. *PLoS ONE* 13(2):e0192999.
 46. Suwinski R, Giglok M, Galwas-Kliber K, Idasiak A, Jochymek B, Deja R, Maslyk B, Mrochem-Kwarciak J, Butkiewicz D. (2019) Blood serum proteins as biomarkers for prediction of survival, locoregional control and distant metastasis rate in radiotherapy and radio-chemotherapy for non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 19(1):427.
 47. Liu Y, Lusk CM, Cho MH, Silverman EK, Qiao D, Zhang R, Scheurer ME, Kheradmand F, Wheeler DA, Tsavachidis S, Armstrong G, Zhu D, Wistuba II, Chow C-WB, Behrens C, i in. (2018) Rare Variants in Known Susceptibility Loci and Their Contribution to Risk of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 13(10):1483–1495.
 48. Kerr KM, Thunnissen E, Dafni U, Finn SP, Bubendorf L, Soltermann A, Verbeken E, Biernat W, Warth A, Marchetti A, Speel E-JM, Pokharel S, Quinn AM, Monkhorst K, Navarro A, i in. (2019) A retrospective cohort study of PD-L1 prevalence, molecular associations and clinical outcomes in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape Project. *Lung Cancer* 131:95–103.
 49. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia. AOTMiT Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/12/27/R_31_2011_Docetaksel_I.pdf.
 50. Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. AOTMiT Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-49-2011-Iressa_2L/R_38_2011_Iressa_II.pdf.

11. Spis elementów

Tabela 1.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6 – kryzotynib oraz alektynib – dane za rok 2019	11
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	12
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	13
Tabela 4.	Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
Tabela 5.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela – dane na rok 2020	14
Tabela 6.	Odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z rakiem płuca	14
Tabela 7.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV	15
Tabela 8.	Odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP wśród pacjentów z NDRP	15
Tabela 9.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	16
Tabela 10.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	18
Tabela 11.	Liczebność populacji docelowej – oszacowanie własne	22
Tabela 12.	Liczebność populacji docelowej – zestawienie zebranych danych	24
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie	24
Tabela 14.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6. – kryzotynib i alektynib	25
Tabela 15.	Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym	27
Tabela 16.	Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu nowym	28
Tabela 17.	Średnie rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu nowym	29
Tabela 18.	Dawkowanie leków stosowanych w ramach programu lekowego oraz dawkowanie BRG – wartości w analizie	29
Tabela 19.	Koszt preparatu Alunbrig®	30
Tabela 20.	Koszty pozostałych leków uwzględnionych w analizie – koszt na cykl leczenia (28 dni)	30
Tabela 21.	Pozostałe kategorie kosztowe	31
Tabela 22.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz istniejący	33
Tabela 23.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz nowy	34
Tabela 24.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS	34
Tabela 25.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS	35
Tabela 26.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS	36
Tabela 27.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS	36
Tabela 28.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	37
Tabela 29.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	38
Tabela 30.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	38
Tabela 31.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika	39
Tabela 32.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	40
Tabela 33.	Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	41
Tabela 34.	Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	42
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Alunbrig® ze środków publicznych	44
Tabela 36.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	56

Tabela 37.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS.....	58
Tabela 38.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS.....	59
Tabela 39.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS.....	60
Tabela 40.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS.....	60
Tabela 41.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	61
Tabela 42.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	62
Tabela 43.	Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.....	62
Tabela 44.	Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego i pacjentów, bez uwzględnienia RSS.....	63
Tabela 45.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed.....	65
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska.....	65
Tabela 47.	Liczba zachorowań na raka płuca i oskrzela w populacji osób dorosłych (wiek 15+) – dane z KRN oraz prognoza na lata 2018–2022.....	67
Tabela 48.	Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuc wykorzystany w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa®.....	68
Tabela 49.	Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuc.....	68
Tabela 50.	Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca – badania polskie.....	68
Tabela 51.	Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca – wartość uwzględniona w analizie.....	69
Tabela 52.	Zestawienie danych z publikacji, w których raportowano odsetek pacjentów z gruczolakorakiem płuca lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP.....	69
Tabela 53.	Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka – dane polskie.....	69
Tabela 54.	Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem lub z NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka – porównanie danych.....	70
Tabela 55.	Odsetek osób z gruczolakorakiem lub z NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP – wartość uwzględniona w analizie.....	71
Tabela 56.	Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB lub IV wśród pacjentów z NDRP – wartość uwzględniona w analizie.....	72
Tabela 57.	Zestawienie danych z badań, w których raportowano odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK.....	72
Tabela 58.	Odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK – wartość oszacowana na podstawie badań epidemiologicznych.....	72
Tabela 59.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG – dane z analizy dla leku Alecensa oraz publikacji Chabowski 2018.....	73
Tabela 60.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 w skali ECOG – dane z BIA Alecensa®.....	73
Tabela 61.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG – wartość uwzględniona w obliczeniach.....	73
Tabela 62.	Liczebność populacji docelowej – na podstawie danych KRN - podsumowanie.....	74
Tabela 63.	Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [37].....	75
Tabela 64.	Liczebność populacji docelowej – na podstawie danych KRN i danych z publikacji Więckowska 2015 [37]- podsumowanie.....	75
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii NDRP odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.....	66

12. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 36.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.1.3.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w tym ku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 3 Rozdz. 2.4
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 3
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. A.1
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.5
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

A.1.1. Scenariusz istniejący

A.1.1.1 Wydatki płatnika publicznego

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

Tabela 37.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]
BRG	[REDACTED]	[REDACTED]
CRZ	[REDACTED]	[REDACTED]
ALC	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki dodatkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie w I linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie przerzutów do OUN	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejna linia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Opieka terminalna	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.1.2 Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

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

Tabela 38.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]
BRG	[REDACTED]	[REDACTED]
CRZ	[REDACTED]	[REDACTED]
ALC	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki dodatkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie w I linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie przerzutów do OUN	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejna linia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Opieka terminalna	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.2. Scenariusz nowy

A.1.2.1 Wydatki płatnika publicznego

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

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Monitorowanie po progresji	████████	████████
Leczenie przerzutów do OUN	████████	████████
Kolejna linia leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████
Leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Razem	████████	████████

A.1.3. Wydatki inkrementalne

A.1.3.1 Wydatki płatnika publicznego

██
██
██
██

Tabela 41.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym	████████	████████
<i>BRG</i>	████████	████████
<i>CRZ</i>	██	██
<i>ALC</i>	████████	████████
<i>CER</i>	████████	████████
Leki dodatkowe	██████	██████
Monitorowanie w I linii leczenia	██████	██████
Monitorowanie po progresji	██████	██████
Leczenie przerzutów do OUN	██████	██████
Kolejna linia leczenia	██████	██████
Opieka terminalna	██████	██████
Leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████
Razem	████████	████████

A.1.3.2 Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Tabela 42.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
Leki, w tym		
BRG		
CRZ		
ALC		
CER		
Leki dodatkowe		
Monitorowanie w I linii leczenia		
Monitorowanie po progresji		
Leczenie przerzutów do OUN		
Kolejna linia leczenia		
Opieka terminalna		
Leczenia zdarzeń niepożądanych		
Razem		

A.1.4. Analiza wrażliwości

Tabela 43.
Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2021	2022	2021	2022
A0	Wydatki na preparat Alunbrig®				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na preparat Alunbrig®				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na preparat Alunbrig®				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na preparat Alunbrig®				
	Wydatki całkowite				

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2021	2022	2021	2022
B2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
E1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
E2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
F1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
F2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
G1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Tabela 44.
Wyniki analizy wrażliwości – wydatki płatnika publicznego i pacjentów, bez uwzględnienie RSS

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2021	2022	2021	2022
A0	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2021	2022	2021	2022
E1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
E2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
F1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
F2	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
G1	Wydatki na preparat Alunbrig®	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku korzystano z następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [13],
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) [37],
- badania epidemiologiczne (odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania oraz wyszczególnione w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa®: Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. [7]).

Krajowy Rejestr Nowotworów

Baza Krajowego Rejestru Nowotworów zawiera informacje dotyczące między innymi zachorowań oraz zgonów na choroby onkologiczne (wg kodu ICD-10) w Polsce. Na podstawie danych opublikowanych na stronie KRN dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce określono liczbę nowych przypadków nowotworów płuca (ICD-10: C34).

Badania epidemiologiczne

W celu odnalezienia danych niezbędnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono aktualizację przeszukania opublikowanego w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa [7]. Wykorzystaną strategię przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL), a także otrzymane wyniki zaprezentowano poniżej (Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	933 531
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	4 588 868
#3	"Lung Neoplasms"	215 766
#4	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NDRP OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	74 728
#5	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR crosssectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	4 537 601
#6	#1 AND #2	383 743
#7	(#6 OR #3 OR #4) AND #5	93 874
#8	Poland OR Polish	355 507
#9	#7 AND #8	1 214
#10	Filters: Publication date from 2017/12/01	202
Data przeszukania: 29.04.2020		

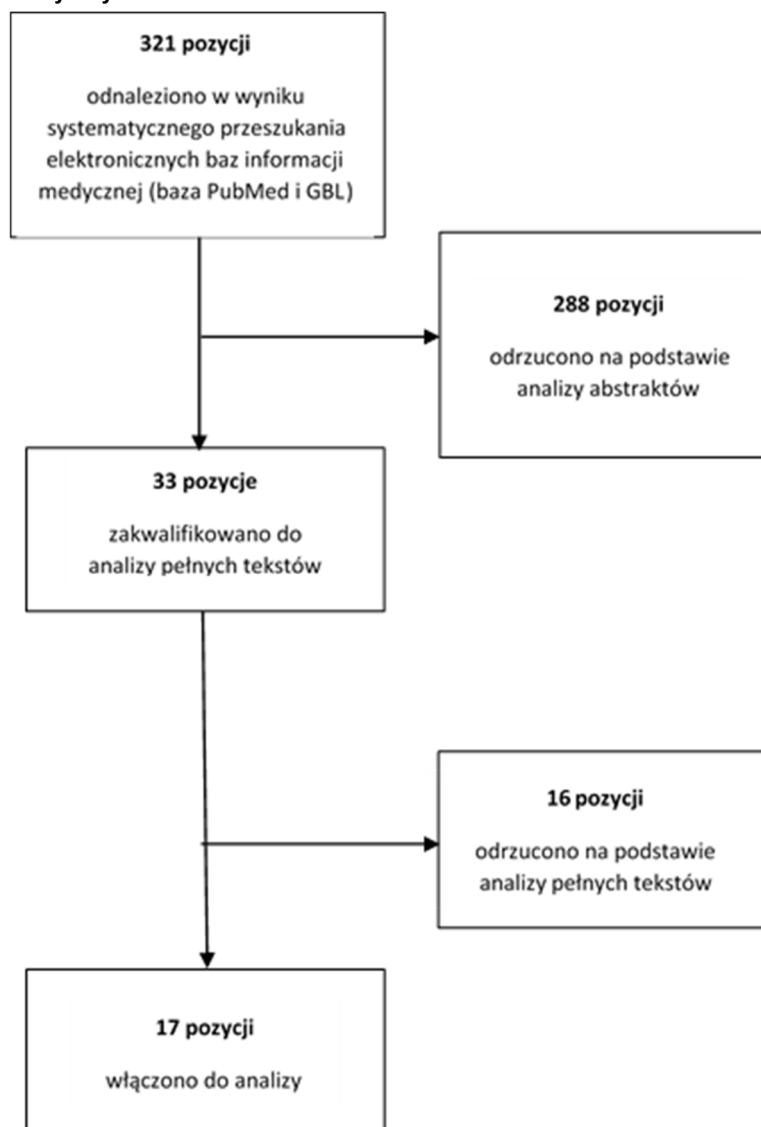
Tabela 46.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Zapytanie / słowo klucz	Nowe wyniki
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	1
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - KLASYFIKACJA	4
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - LECZENIE	22
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - FARMAKOTERAPIA	47
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - DIAGNOSTYKA	23
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - GENETYKA	22
Data ostatniego przeszukania: 7.05.2020	

Łącznie odnaleziono 321 nowych publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 33 publikacje. Finalnie do dalszej analizy włączono 17 badań.

Schemat selekcji odnalezionych badań przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii NDRP odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



Analiza wpływu na budżet dla leku Alecensa®

Dodatkowo na stronie AOTMiT odnaleziono analizę wpływu na budżet dla leku Alecensa®. Wartości wykorzystane do oszacowania populacji docelowej w odnalezionym dokumencie również zostały poddane analizie.

A.2.2. Analiza danych

A.2.2.1 Zachorowalność

Dane odnośnie liczby nowych przypadków rozpoznania raka płuca i oskrzela w Polsce w latach 1999 – 2017 zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów [13]. Do prognozowania liczby pacjentów z rakiem płuca i oskrzela w kolejnych latach rozważano trendy: liniowy, wykładniczy oraz

logarytmiczny. Jako najlepiej dopasowaną do danych do dalszych obliczeń wybrano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2018–2022 (Tabela 47).

Tabela 47.
Liczba zachorowań na raka płuca i oskrzela w populacji osób dorosłych (wiek 15+) – dane z KRN oraz prognoza na lata 2018–2022

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
Dane KRN			
1999	15 808	3 984	19 792
2000	15 701	4 251	19 952
2001	15 451	4 241	19 692
2002	15 171	4 379	19 550
2003	15 762	4 781	20 543
2004	15 704	4 610	20 314
2005	15 248	4 796	20 044
2006	15 156	5 074	20 230
2007	14 659	5 250	19 909
2008	14 129	5 319	19 448
2009	14 703	5 900	20 603
2010	14 794	6 036	20 830
2011	14 522	6 282	20 804
2012	15 176	6 660	21 836
2013	14 608	6 915	21 523
2014	14 680	7 322	22 002
2015	14 459	7 503	21 962
2016	14 466	7 729	22 195
2017	13 796	7 747	21 543
Prognoza			
2018	-	-	22 066
2019	-	-	22 206
2020	-	-	22 345
2021	-	-	22 485
2022	-	-	22 624

A.2.2.2 Odsetek pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród pacjentów z nowotworami płuc

W analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® [7] odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc określono w oparciu o dane polskie. Z danych zamieszczonych w dokumencie wynika, że wykorzystany odsetek wyniósł 82,68% (Tabela 48).

Tabela 48.
Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuc wykorzystany w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa®

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc	82,68%*

*oszacowania własne na podstawie danych zamieszczonych w BIA Alecensa®

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeszukania do analizy włączono 7 nowych publikacji, w których raportowano odsetek osób z rakiem niedrobnokomórkowym w populacji pacjentów z rakiem płuca (Tabela 49).

Tabela 49.
Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuc

Źródło danych	Odsetek
Koller 2020 [41]	84,51%
Li 2019 [42]	71,61%
Sukiennicki 2019 [16]	84,90%
Kachuri 2019 [43]	68,99%
Wang 2018 [44]	87,16%
Wolny-Rokicka 2018 [17]	86,11%
Hovanec 2018 [45]	67,09%

W dalszej analizie zdecydowano się uwzględnić tylko te badania, w których raportowano dane polskie (tj. publikacje: Sukiennicki 2019 [16] oraz Wolny-Rokicka 2018 [17]). Odsetek oszacowany na podstawie badań dla Polski zaprezentowano poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca – badania polskie

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z NDRP	Odsetek
Sukiennicki 2019 [16]	192	163	84,90%
Wolny-Rokicka 2018 [17]	72	62	86,11%
Średnia			85,23%

Wartość otrzymana na podstawie danych z publikacji Sukiennicki 2019 [16] oraz Wolny-Rokicka 2018 [17] (Tabela 50) jest zbliżona do wartości otrzymanej na podstawie danych z BIA Alecensa® [7] (Tabela 48). Biorąc pod uwagę powyższy fakt oraz to, że odsetek z Tabela 50 został oszacowany na podstawie nowszych danych, w analizie uwzględniono odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z rakiem płuc równy 85,23% (Tabela 51).

Tabela 51.
Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca – wartość uwzględniona w analizie

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuca	85,23%

A.2.2.3 Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do terapii lekiem Alunbrig® włączani będą pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 11 publikacji, na podstawie których możliwe było wyznaczenie odsetka pacjentów ze wskazanymi podtypami raka płuca wśród pacjentów z NDRP. W tabeli poniżej zaprezentowano dane z odnalezionych badań (Tabela 52).

Tabela 52.
Zestawienie danych z publikacji, w których raportowano odsetek pacjentów z gruczolakorakiem płuca lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP

Źródło danych	Odsetek (%)
Suwinski 2019 [46]	14,84%
Li 2019 [42]	53,67%
Sukiennicki 2019 [16]	49,08%
Kachuri 2019 [43]	50,31%
Liu 2018 [47]	61,52%
Wang 2018 [44]	59,34%
Lembicz [18]	46,50%
Wolny-Rokicka [17]	51,61%
Nicos 2018 [10]	55,17%
Hovanec 2018 [45]	42,56%
Kerr 2019 [48]	50,92%

Dane polskie raportowano w 5 badaniach: Suwiński 2019 [46], Sukiennicki 2019 [16], Lembicz 2018 [18], Wolny-Rokicka 2018 [17] oraz Nicos 2018 [10]. Średni odsetek ważony liczebnością pacjentów z NDRP otrzymany na podstawie danych zawartych w tych publikacjach wynosi 38,66% (Tabela 53).

Tabela 53.
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka – dane polskie

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z NDRP	Odsetek
Suwinski 2019 [46]	337	50	14,84%
Sukiennicki 2019 [16]	163	80	49,08%

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z NDRP	Odsetek
Lembicz 2018 [18]	400	186	46,50%
Wolny-Rokicka 2018 [17]	62	32	51,61%
Nicos 2018 [10]	145	80	55,17%
Średnia			38,66%

Odsetki raportowane w większości z odnalezionych badań są spójne (wartości wahają się od około 47% do około 55%). Wyjątek stanowi badanie Suwiński 2019 [46], w którym odsetek pacjentów z gruczolakorakiem płuca wśród pacjentów z NDRP wyniósł około 15%. Jednocześnie jest to jedno z liczniejszych badań w odniesieniu do populacji pacjentów z NDRP. W przypadku nie uwzględnienia wyników z badania Suwiński 2019 [46] badany odsetek wynosi 49,09%.

W analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® [7] jednym z kroków do oszacowania populacji docelowej było określenie odsetka pacjentów z rakiem płuca o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie histologicznym. Z informacji zawartych w opublikowanym dokumencie, wynika że wykorzystany w obliczeniach odsetek wyniósł 55,51%.

Dodatkowo w rekomendacji nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia [49] podano, że rak gruczolowy stanowi około 40% wszystkich przypadków raka płuca. W tabeli poniżej zestawiono ze sobą odsetki otrzymane na podstawie przeprowadzonego przeszukania z danymi z rekomendacji Prezesa AOTMiT (Tabela 54).

Tabela 54.
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem lub z NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka – porównanie danych

Parametr	Rekomendacja 31/2011	Dane polskie z przeszukania	
		z uwzględnieniem badania Suwinski 2019	bez uwzględnienia badania Suwinski 2019
Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca	-	85,23%	
Odsetek osób z gruczolakorakiem lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP	-	38,66%	49,09%
Odsetek osób z gruczolakorakiem lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z rakiem płuca	40%	32,95%	41,84%

Porównując otrzymane wartości właściwsze wydaje się być nieuwzględnienie w rozważanym odsetku danych z badania Suwinski 2019 [46]. Uwzględnienie danych z badania może spowodować zaniżenie

liczebności analizowanej populacji docelowej. W związku z powyższym w obliczeniach zdecydowano się uwzględnić wartość równą 49,09% (Tabela 55).

Tabela 55.

Odsetek osób z gruczolakorakiem lub z NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP – wartość uwzględniona w analizie

Parametr	Odsetek
Odsetek osób z gruczolakorakiem płuca lub z NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP	49,09%

A.2.2.4 Stadium zaawansowania choroby

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego do terapii z wykorzystaniem leku Alunbrig® włączani będą pacjenci w stadium zaawansowania miejscowego (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia), w stadium uogólnionym (stopień IV) lub w przypadku wystąpienia progresji po zastosowaniu chemioterapii. W celu oszacowania liczby pacjentów spełniających powyższe kryterium poszukiwano badań, w których raportowano odsetek osób w stadium zaawansowania IIB lub IV.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 1 publikację, w której raportowano odsetek pacjentów w stadium zaawansowania III lub IV wśród pacjentów z gruczolakorakiem (Kerr 2018 [28]). Populację w badaniu stanowili pacjenci w stopniu zaawansowania I-III po zabiegu operacyjnym. W związku z tym w obliczeniach nie zostały wykorzystane dane z odnalezionego badania.

W rekomendacji nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych podano, że odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (stadium IIB i IV) w Polsce wynosi 60–70% [49], natomiast w rekomendacji nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego podano, że stadia najbardziej zaawansowane stanowią 60–80% nowo rozpoznanych przypadków [50].

W analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® [7] odsetek pacjentów w stadium zaawansowania choroby IIB lub IV w populacji pacjentów z NDRP przyjęto na poziomie 67,20% (wartość oszacowana na podstawie danych zaprezentowanych w analizie). Wartość ta jest spójna z informacjami zawartymi w rekomendacji nr 31/2011 oraz rekomendacji nr 38/2011 Prezesa AOTMiT. W związku z tym została ona uwzględniona w niniejszej analizie. (Tabela 56).

Tabela 56.
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB lub IV wśród pacjentów z NDRP – wartość uwzględniona w analizie

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB lub IV wśród pacjentów z NDRP	67,20%

A.2.2.5 Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP

Odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK wśród pacjentów z gruczolakorakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą tkanki gruczolakoraka odnaleziono w 1 badaniu (Tabela 57).

Tabela 57.
Zestawienie danych z badań, w których raportowano odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK

Źródło danych	N	n	Odsetek (%)
Kerr 2018 [28]	944	47	4,98%

Odsetek otrzymany na podstawie danych z badania Kerr 2018 [28] jest wyższy od tego, który otrzymano na podstawie badań wyszczególnionych w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® (4,39%) [7]. Wobec tego w obliczeniach zdecydowano się wykorzystać średnią ważoną z badań wyszczególnionych w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® oraz z badania odnalezionego w przeprowadzonym przeszukaniu (Tabela 58).

Tabela 58.
Odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK – wartość oszacowana na podstawie badań epidemiologicznych

Źródło danych	N	n	Odsetek (%)
Kerr 2018	944	47	4,98%
Bergethon 2012	694	16	2,31%
Dai 2009	1 011	38	3,76%
Martelli 2009	63	3	4,76%
Rodig 2009	358	20	5,59%
Salido 2011	69	3	4,35%
Sanders 2011	37	5	13,51%
Sequist 2011	440	23	5,23%
Shaw 2009	130	18	13,85%
Boland 2009	185	5	2,70%
Średnia			4,53%

A.2.2.6 Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0–2 wg skali ECOG wśród pacjentów z NDRP

Odnaleziono 2 publikacje, w których raportowano odsetek pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG 0–2: Kerr 2018 [28] oraz Chabowski 2018 [29]. W publikacji Kerr 2018 [28] opisano wyniki badania, w którym populację docelową stanowili pacjenci z gruczolakorakiem w stadium zaawansowania I-III. W związku z tym dane z tej publikacji nie zostały uwzględnione w obliczeniach (populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci w stadium zaawansowania IIIB lub IV). W publikacji Chabowski 2018 [29] opisano wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Dolnośląskim Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu. Populację docelową badania stanowili pacjenci z NDRP. Pacjenci ze stopniem sprawności 0–2 w skali ECOG stanowili w badaniu 94,59% wszystkich badanych (Tabela 60).

Tabela 59.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG – dane z analizy dla leku Alecensa oraz publikacji Chabowski 2018

Źródło danych	N	n	Odsetek (%)
Chabowski 2018 [29]	185	175	94,59%

Z danych zawartych w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® wynika, że odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG może być niższy i wynosić około 85% (wartość oszacowana na podstawie odsetków zaprezentowanych w analizie) [7] (Tabela 60).

Tabela 60.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 w skali ECOG – dane z BIA Alecensa®

Źródło danych	N	n	Odsetek (%)
Carrato 2014	3 326	2 999	90,17%
Czwojda 2000	112	77	68,75%
Ramlau 2015	1 785	1 387	77,70%
Średnia			85,45%

W obliczeniach zdecydowano się wykorzystać odsetek oszacowany na podstawie danych wyszczególnionych w analizie dla leku Alecensa® i danych z badania Chabowski 2018 – w obliczeniach uwzględniono wyznaczoną średnią ważoną liczebnością pacjentów w badaniach (Tabela 61).

Tabela 61.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG	85,76%

A.2.2.7 Pozostałe kryteria włączenia do I linii leczenia brygatynibem

W analizie założono konserwatywnie, że stopień sprawności 0–2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG jest ostatnim kryterium kwalifikacji do I linii leczenia z zastosowaniem brygatynibu. Tym samym pominięto pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Nieuwzględnienie tych kryteriów wynika z braku danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów je spełniających. Zastosowane podejście ma charakter konserwatywny (potencjalnie wpływa na przeszacowanie liczebności populacji docelowej).

A.2.2.8 Podsumowanie

Zestawienie wszystkich wartości przyjętych w obliczeniach wraz z oszacowaną na ich podstawie liczebnością populacji docelowej zaprezentowano poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Liczebność populacji docelowej – na podstawie danych KRN - podsumowanie

Parametr	Odsetek	Wartość		Źródło
		2021	2022	
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela	-	22 485	22 624	Na podstawie liczby zachorowań raportowanych w KRN [13], prognoza na lata 2021-2022
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc	85,23%	19 163	19 282	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019 [16], Wolny-Rokicka 2018 [17]
Odsetek osób z gruczolakorakiem lub z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP	49,09%	9 407	9 466	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019 [16], Lembicz 2018 [18], Wolny-Rokicka 2018 [17], Nicos 2018 [10]
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB lub IV wśród pacjentów z NDRP	67,20%	6 321	6 361	BIA Alecensa® [7]
Odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK	4,53%	286	288	średnia ważona z badań z BIA Alecensa® [7] i badania Kerr 2018 [28]
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG	85,76%	245	247	średnia ważona z badań z BIA Alecensa® [7] i badania Chabowski 2018 [29]
Populacja docelowa		245	247	

A.2.2.9 Mapy Potrzeb Zdrowotnych

Dodatkowo przeanalizowano dane odnalezione w publikacji Więckowska 2015 *Proces leczenia w Polsce – analizy i modele Tom I: Onkologia* [37]. W dokumencie zaprezentowano dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory z KRN uzupełnione o dane NFZ. W publikacji zamieszczono wspólne dane dla nowotworów złośliwych tchawicy (kod ICD-10 C33) oraz nowotworów złośliwych oskrzela i płuca (kod ICD-10 C34). Z publikacji wynika, że dane raportowane w KRN mogą być niekompletne (Tabela 63).

Tabela 63.
Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [37]

Rok	KRN	KRN + NFZ	Kompletność danych z KRN ^a
2010	20 879	25 550	82%
2011	20 851	25 313	82%
2012	21 272	25 759	83%
Średnia			82%

Z powyższych danych wynika, że średnia kompletność danych w bazie KRN z lat 2010–2012 dla nowotworów złośliwych tchawicy oraz oskrzela i płuca wynosi 82%. Otrzymany odsetek zastosowano do danych raportowanych w KRN do liczby nowych zachorowań na raka oskrzela i płuca (kod ICD-10 C34) w latach 1999–2017 (Tabela 47). Na podstawie tak otrzymanych wartości dokonano analogicznego oszacowania liczebności populacji docelowej jak powyżej (A.2.2.1 - A.2.2.8). W tabeli poniżej zaprezentowano wartości otrzymane z wykorzystaniem danych z publikacji Więckowska 2015 [37].

Tabela 64.
Liczebność populacji docelowej – na podstawie danych KRN i danych z publikacji Więckowska 2015 [37]-podsumowanie

Parametr	Odsetek	Wartość		Źródło
		2021	2022	
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela	-	27 346	27 515	Na podstawie liczby zachorowań raportowanych w KRN [13] oraz danych z publikacji Więckowska 2015 [37], prognoza na lata 2021-2022
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc	85,23%	23 306	23 450	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019 [16], Wolny-Rokicka 2018 [17]
Odsetek osób z gruczolakorakiem lub z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP	49,09%	11 441	11 512	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019 [16], Lembicz 2018 [18], Wolny-Rokicka 2018 [17], Nicosó 2018 [10]
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB lub IV wśród pacjentów z NDRP	67,20%	7 688	7 736	BIA Alecensa® [7]
Odsetek pacjentów z rearanzacją w genie ALK	4,53%	348	350	średnia ważona z badań z BIA Alecensa® [7] i badania Kerr 2018 [28]
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG	85,76%	299	300	średnia ważona z badań z BIA Alecensa® [7] i badania Chabowski 2018 [29]
Populacja docelowa		299	300	

Oszacowania liczebności populacji docelowej przy zastosowaniu danych z Map Potrzeb Zdrowotnych wskazują na liczbę pacjentów z populacji docelowej stanowiącą maksymalne oszacowanie na podstawie opinii ekspertów. W związku z tym w analizie podstawowej wykorzystano dane raportowane przez KRN, zaś dane z Map Potrzeb Zdrowotnych zostały przetestowane w ramach

analizy wrażliwości (maksymalna liczebność populacji docelowej na podstawie danych i opinii ekspertów).