

# Analiza Ekonomiczna

## Lorviqua<sup>®</sup> (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 sierpnia 2022 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów .....	6
Streszczenie .....	9
ANALIZA EKONOMICZNA .....	13
1 Cel analizy .....	14
2 Problem decyzyjny .....	14
2.1 Populacja .....	14
2.2 Oceniana interwencja .....	15
2.3 Komparatory .....	16
2.4 Efekty zdrowotne .....	17
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lorviqua oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	20
3.1 Metodyka .....	20
3.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	20
3.1.2 Cel .....	20
3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	20
3.1.4 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....	22
3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA .....	23
4 Metodyka analizy ekonomicznej .....	25
4.1 Strategia analityczna .....	25
4.2 Technika analityczna .....	26
4.1 Perspektywa analizy .....	27
4.2 Horyzont czasowy .....	27
4.3 Długość cyklu modelu .....	28
4.4 Dyskontowanie .....	28
4.5 Struktura modelu ekonomicznego .....	28
4.6 Parametry kliniczne modelu .....	30
4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej .....	31
4.6.2 Analiza przeżycia .....	31

4.6.2.1	Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS) .....	32
4.6.2.2	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS).....	37
4.6.2.3	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji w OUN (IC-PFS) .....	43
4.6.2.4	Krzywe czasu trwania leczenia (ToT).....	47
4.6.3	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	52
4.7	Użyteczności stanów zdrowia .....	54
4.7.1	Przegląd systematyczny użyteczności.....	54
4.7.2	Użyteczności z badania rejestracyjnego <i>CROWN</i> .....	58
4.7.3	Użyteczności przyjęte w modelu .....	61
4.7.3.1	Użyteczności stanów zdrowia .....	61
4.7.3.2	Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych .....	62
4.7.3.3	Użyteczności stanu zdrowia w zależności od wieku .....	63
4.8	Analiza kosztów.....	64
4.8.1	Koszty pierwszej linii leczenia inhibitorami ALK w programie .....	65
4.8.1.1	Koszty lekowe lorlatynibu .....	65
4.8.1.2	Koszty lekowe komparatorów.....	67
4.8.1.3	Koszty wizyt związanych z wydaniem leków .....	71
4.8.1.4	Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia w programie .....	72
4.8.1.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	73
4.8.2	Koszty monitorowania choroby po zakończeniu leczenia pierwszej linii .....	75
4.8.3	Koszty związane z kolejną linią leczenia .....	77
4.8.3.1	Struktura dalszego leczenia systemowego .....	77
4.8.3.2	Koszty jednostkowe dalszego leczenia systemowego.....	79
4.8.3.3	Zużycie leków.....	80
4.8.3.4	Całkowity koszt dalszego leczenia.....	81
4.8.1	Koszty opieki końca życia.....	82
5	Walidacja modelu.....	82
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	82
5.2	Walidacja konwergencji .....	83
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	83
6	Zestawienie parametrów modelu.....	85
6.1	Analiza podstawowa .....	85

6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	90
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	94
7	Wyniki analizy ekonomicznej .....	95
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa) .....	96
7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa) .....	99
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	99
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	101
7.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).....	102
7.4	Wyniki analizy wrażliwości .....	103
7.4.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	103
7.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	103
7.4.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	113
7.4.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	123
7.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	123
7.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	133
7.4.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....	143
7.4.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	143
7.4.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	146
8	Ograniczenia analizy .....	148
9	Dyskusja.....	149
10	Wnioski końcowe .....	150
11	Załączniki.....	152
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	152
11.2	Proponowany program lekowy.....	153
11.3	Ceny jednostkowe inhibitorów ALK+ - dane z przetargów. ....	158
11.4	Ceny za miligram substancji dla pozostałych leków uwzględnionych w analizie .....	162
11.5	Modelowanie PFS wg danych z punktu odcięcia danych z września 2021 roku .....	165
11.6	Modelowanie IC-PFS wg danych z punktu odcięcia danych z września 2021 roku .....	168
11.7	Tablice trwania życia.....	171
	Spis Tabel .....	175
	Spis Wykresów .....	179
	Piśmiennictwo.....	181

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AIC	kryteria informacyjna Akaike
AKL	Analiza kliniczna
ALE	Alektynib
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> )
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
AW	Analiza wrażliwości: deterministyczna
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIC	Kryteria informacyjna bayesowskiego
BRY	Brygatynib
BSA	Średnia powierzchnia ciała
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i> )
CER	Cerytynib
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL	Charakterystyka Produktu Lekowego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CNS	Ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i> )
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
CUR	Wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> )
DDD	Dawka Dobowa Definiowana (z ang. <i>Daily Defined Dose</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )

EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IC-PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej (ang. <i>intracranial progression-free survival</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IHC	Badanie immunohistochemicznego
IPD	Dane z poziomu pacjenta (z ang. <i>Individual Patient Data</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRY	Kryzotynib
LOR	Lorlatynib
LY	Lata życia
LYG	Zyskane lata życia
MR	Magnetyczny rezonans
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NDRP ALK+	Niedrobnokomórkowy rak płuca z obecnością rearanżacji w genie ALK
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>new-generation sequencing</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i> )
NOS	Bez ustalonego typu histologicznego
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z ang. <i>One-Way Sensitivity Analysis</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDD	Przepisywana dawka dzienna (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i> )
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PFS	Czas przeżycia do progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPS	Czas przeżycia po progresji choroby (z ang. <i>Post-Progression Survival</i> )
PSA	Analiza wrażliwości probabilistyczna
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Lat</i> )
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire–Core 30</i>
QLQ-LC13	<i>Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDI	Względna intensywność dawki
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
RTH	Radioterapia
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System monitorowania programów terapeutycznych
SRS	Radioterapia stereotaktyczna
SZP	Świadczenia szpitalne
tab.	Tabletki
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> )
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i> )
TTP	Czas do wystąpienia progresji choroby (z ang. <i>Time to Progression</i> )
UR	Uchwała Rady
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania lorlatynibu (produkt leczniczy Lorviqua) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK (NDRP ALK+), niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, w warunkach polskich.

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

- Lorviqua, 30 tabl. powł., 100 mg (nr GTIN 05415062343531)
- Lorviqua, 90 tabl. powł., 25 mg (nr GTIN 05415062348147)

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

### Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano cztery stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanego raka płuca: okres wolny od progresji choroby, okres po wystąpieniu progresji choroby poza ośrodkowym układem

nerwowym (OUN), okres po wystąpieniu progresji choroby do OUN i zgon.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2022*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, którzy nie byli poddawani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego nowotworu. Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją rejestracyjnego badania klinicznego RCT III fazy *CROWN*, porównującego lorlatynib z inhibitorem ALK pierwszej generacji - kryzotynibem.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie lorlatynibu (LOR; produkt leczniczy Lorviqua) w monoterapii chorych na zaawansowanego raka płuca. Jako komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto refundowane w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego inhibitory kinazy ALK: TKI pierwszej generacji – kryzotynib (KRY; produkt leczniczy Xalkori®) oraz TKI drugiej generacji – alektynib (ALE; produkt leczniczy Alecensa®), brygatynib (BRY; produkt leczniczy Alunbrig®) i cerytynib (CER; produkt leczniczy Zykadia®).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia (użyteczności stanów zdrowia). Dodatkowo ze względu na znaczącą aktywność lorlatynibu w ośrodkowym układzie

nerwowym uwzględniono czas przeżycia bez progresji do OUN.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności, obliczając koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia lorlatynibu i kryzotynibu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z badania rejestracyjnego III fazy CROWN, jedynej randomizowanej próby klinicznej dla wnioskowanej interwencji włączonej do analizy efektywności klinicznej leku Lorviqua (AKL Lorviqua 2022). Dane dotyczące efektywności klinicznej inhibitorów ALK II generacji (alektynibu, brygatynibu i cerytynibu) oparto na wynikach porównania pośredniego wykonanego metodą metaanalizy sieciowej (NMA).

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 30 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając zarówno koszty ponoszone w okresie leczenia pierwszego rzutu (nabycie i podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych), jak i dalsze koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie (monitorowanie choroby po progresji, dalsze linie leczenia systemowego, koszty opieki końca życia). Ze względu na znikomy udział pacjentów w łącznym koszcie leczenia odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą PPP.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Lorviqua obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia

kosztów przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS dla produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną (jednokierunkową AW i analizę scenariuszy) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi:

- [REDAKTOWANE] względem kryzotynibu,
- [REDAKTOWANE] względem alektynibu,
- [REDAKTOWANE] względem brygatynib,
- [REDAKTOWANE] względem cerytynibu.

Wartość ICUR dla porównania z bezpośrednim komparatorem z badania rejestracyjnego (kryzotynibem, [REDAKTOWANE])

█ progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY). Koszty uzyskania QALY względem brygatynibu i cerytynibu (█), natomiast ICUR dla porównania względem alektynibu (█).

Zastosowanie lorlatynibu zamiast opcjonalnego inhibitora ALK prowadzi do istotnych korzyści klinicznych w postaci dodatkowych QALY, od 0,81 QALY względem alektynibu do 2,48 QALY względem kryzotynibu.

### Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariacie bez uwzględnienia RSS, koszty w ramieniu lorlatynibu █. Przekłada się to na odpowiednio █. Wartości wskaźników ICUR, wynoszące █.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, █.

### Analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości były względnie stabilne dla porównania lorlatynibu z brygatynibem, cerytynibem i kryzotynibem (max. zmiana ICUR <20% względem wartości podstawowej), natomiast modyfikacja wartości użyteczności dla progresji wewnętrzzaskowej prowadziła do znaczącej zmiany ICUR względem alektynibu (-31% i +80%).

W analizie scenariuszy, istotny (>50%) wzrost ICUR w porównaniu z KRY, BRY i CER obserwowano przy zrównaniu krzywych OS lorlatynibu i komparatorów (przy czym wariant ten miał niewielki wpływ na porównanie z ALE). Znaczące, około dwukrotne zwiększenie podstawowego oszacowania ICUR uzyskano ponadto w wariantach z założeniem alternatywnego modelu OS (krzywa wykładnicza) oraz w wariacie z wykorzystaniem hazardu względnego IC-TTP jako przybliżenie IC-PFS (dla porównania z alektynibem) oraz alternatywnego wariantu porównania pośredniego (dla porównania z brygatynibem).

Wartości ICUR uzyskane w analizie probabilistycznej na podstawie 5 000 powtórzeń modelu nie odbiegały znacząco od wartości wyznaczonych w deterministycznej analizie podstawowej. Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lorlatynibu względem poszczególnych komparatorów wynosi █.

W wieloramiennym porównaniu wszystkich inhibitorów ALK, lorlatynib jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem █.

## Wnioski końcowe

---

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lorlatynib jest interwencją bardziej skuteczną i [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w programie lekowym w pierwszej linii leczenia celowanego inhibitorów ALK: alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS znajdował się [REDAKTOWANE]

Zastąpienie każdego z opcjonalnych inhibitorów ALK przez lorlatynib w pierwszej linii leczenia celowanego anty-ALK wiąże się dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych QALY (od 0,81 QALY względem alektynibu do 2,48 QALY względem kryzotynibu), [REDAKTOWANE]

Obecnie w polskich warunkach u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ALK niepoddanych leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego nowotworu, tj. w ramach pierwszej linii refundowane są inhibitory kinazy tyrozynowej ALK I i II generacji. Wprowadzenie do refundacji lorlatynibu w I linii leczenia stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów – najbardziej skuteczne leczenie na początku choroby, obejmujące również zmiany wewnątrzczaszkowe, które maksymalnie wydłuża czas do

pierwszej progresji choroby, jednocześnie zapewniając pacjentom dobrą jakość życia.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania lorlatynibu (produkt leczniczy Lorviqua) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

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

- Lorviqua, 30 tabl. powł., 100 mg (nr GTIN 05415062343531)
- Lorviqua, 90 tabl. powł., 25 mg (nr GTIN 05415062348147)

w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2022*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

### 2.1 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populację docelową dla produktu leczniczego Lorviqua stanowią będą dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca:

- z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS);
- z rearanżacją w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (NGS);
- z zaawansowaniem miejscowym (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV);
- z obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub z obecnością policzalnych zmian niemierzalnych;
- z nieobecnością 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 z nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- ze sprawnością w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Szczegółowy opis kryteriów definiujących populację docelową przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2022*).

## 2.2 Oceniana interwencja

Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1. Lek występuje w postaci tabletek powlekanych zawierających 25 mg lub 100 mg lorlatynibu. Zalecana dawka to 100 mg lorlatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę. Leczenie lorlatynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub objawów nieakceptowalnej toksyczności.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2022*).

## 2.3 Komparatory

Proponowane w projekcie programu lekowego zapisy definiujące kryteria włączenia i wyłączenia dla terapii lorlatynibem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z tego względu należy zakładać, że lorlatynib w pierwszej linii leczenia będzie konkurował w tej samej populacji z innymi obecnie refundowanymi lekami: kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem i cerytynibem, również należącymi do klasy inhibitorów kinazy ALK. W poniższej tabeli przedstawiono obecną sytuację refundacyjną porównywanych leków.

Tabela 1. Refundacja leków stosowanych w leczeniu NDRP ALK+.

Lek	Linia leczenia	Obecnie refundowany	Termin wejścia w życie decyzji
alektynib	I linia	Tak	Lipiec 2019
	II i kolejne	Tak	Lipiec 2019
brygatynib	I linia	Tak	Lipiec 2021
	II i kolejne	Tak	Wrzesień 2020
cerytynib	I linia	Tak	Styczeń 2020
	II i kolejne	Tak	Styczeń 2020
kryzotynib	I linia	Tak	Styczeń 2019
	II i kolejne	Tak	Listopad 2016
lorlatynib	I linia	Nie	-
	II i kolejne	Tak	Lipiec 2021

W analizie uwzględniono następujące schematy stosowania wymienionych leków:

- lorlatynib w dawce 100 mg raz na dobę p.o.,
- alektynib w dawce 600 mg dwa razy na dobę p.o.,
- brygatynib w dawce 90 mg raz na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie w dawce 180 mg raz na dobę p.o.,
- cerytynib w dawce 450 mg raz na dobę p.o.,
- kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy na dobę p.o.,

ustalone na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.



## 2.4 Efekty zdrowotne

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

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- Czas przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej (do OUN; IC-PFS);
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *CROWN*, porównującego lorlatynib z kryzotynibem (*Shaw 2020* i *Solomon 2022*) oraz badania obserwacyjnego *Solomon 2018*. W ramach porównania pośredniego wykorzystano dowody kliniczne z następujących badań dla komparatorów:

- alektynib 600 mg vs kryzotynib 250 mg: *ALEX* (*Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020*), *ALESIA* (*Zhou 2019*),
- brygatynib 180 mg vs kryzotynib 250 mg: *ALTA-1L* (*Camidge 2018, Camidge 2020, Camidge 2021, Garcia Campelo 2021*),
- cerytynib 750 mg vs CHT: *ASCEND-4* (*Soria 2017*),
- cerytynib 450 mg vs cerytynib 750 mg: *ASCEND-8* (*Cho 2019*),
- kryzotynib 250 mg vs CHT: *PROFILE 1014* (*Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018a*), *PROFILE 1029* (*Wu 2018*).

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

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

Produkty lecznicze Lorviqua tabl. powł. 100 mg x 30 szt. oraz Lorviqua tabl. powł., 25 mg x 90 szt. są obecnie refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w zakresie wskazań:

- leczenie pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca (MZ 22/08/2022).

Produkt Lorviqua umieszczony jest w odrębnej grupie limitowej „1225.0, Lorlatynib”. Obecne warunki finansowania lorlatynibu w ramach istniejącego programu B.6 podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Aktualne warunki refundacji leku Lorviqua 25 mg i Lorviqua 100 mg.

Nazwa i zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Lorviqua, tabl. powł., 25 mg	05415062348147	16 310,65 zł	17 126,18 zł	17 126,18 zł	0 zł (bezpłatnie)
Lorviqua, tabl. powł., 100 mg	05415062343531	21 747,53 zł	22 834,91 zł	22 834,91 zł	0 zł (bezpłatnie)

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

Wnioskowane warunki refundacji leku Lorviqua podsumowuje poniższa tabela.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	Lorlatynib	Lorlatynib
Dawka	100 mg	25 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	30 tabletek	90 tabletek
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Grupa limitowa	1225.0, Lorlatynib	
Podstawa limitu	Nie	Tak
DDD	100 mg	100 mg
Liczba DDD w opakowaniu	30	22,5
Cena hurtowa / DDD	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Wysokość limitu finansowania	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii <sup>4)</sup>	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> )	[czarna klatka]	[czarna klatka]

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

<sup>4)</sup> Według ceny zbytu netto.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Lorviqua obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS dla produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu [czarna klatka]

[czarna klatka]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

##### Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, nieleczeni wcześniej systemowo z powodu choroby zaawansowanej,
- Interwencja: substancja czynna lorlatynib,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

##### Kryteria wyłączenia badań:

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

#### 3.1.2 Cel

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

#### 3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 16.08.2022 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('lorviqua' OR 'lorbrena' OR 'lorlatinib') AND [embase]/lim	1 204
2	('economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation') AND [embase]/lim	1 242 013
6	#1 AND #2	40
Data przeszukania: 16.08.2022 r.		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Lorviqua OR Lorbrena OR lorlatinib	380
2	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 036 797
3	#1 AND #2	7
Data przeszukania: 16.08.2022 r.		

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Cochrane Library.

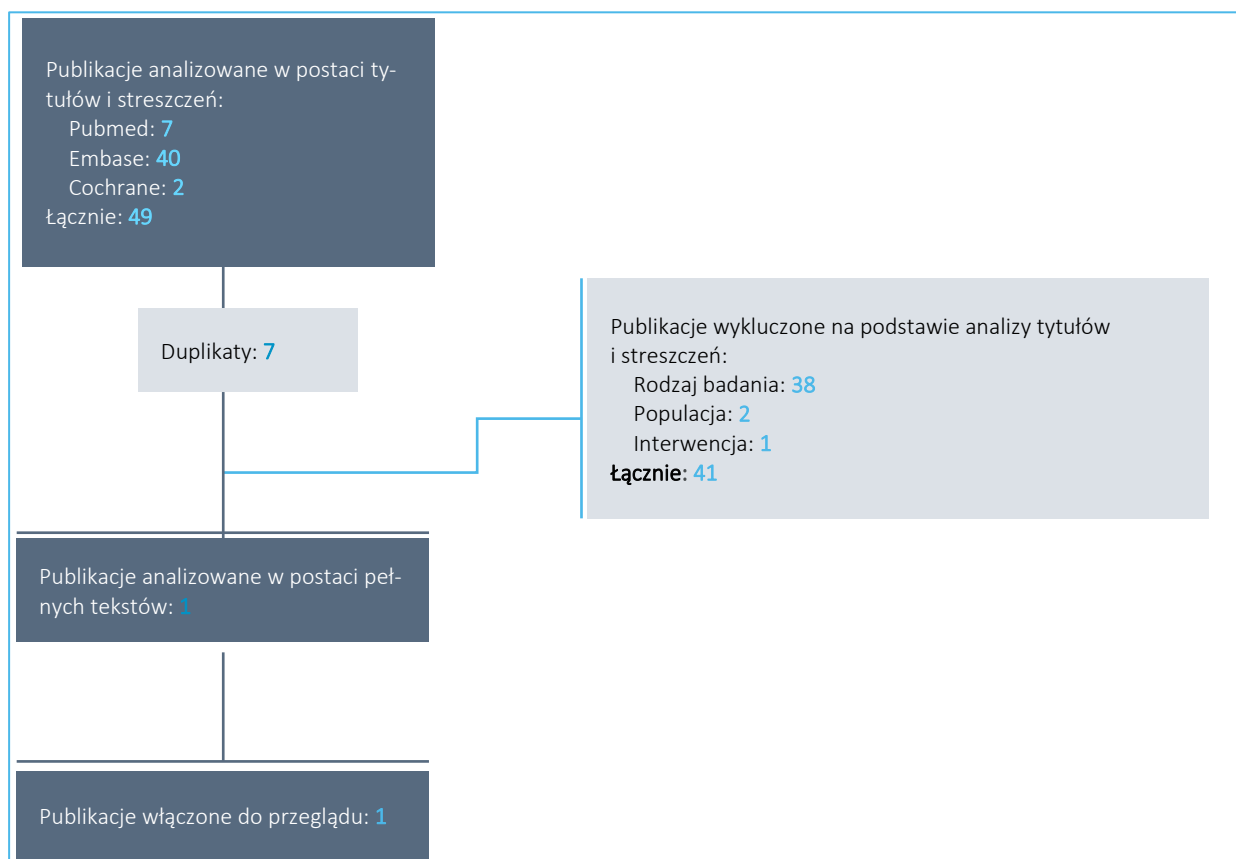
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Lorviqua OR Lorbrena OR lorlatinib	44
2	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	94 639
6	#1 AND #2	2
Data przeszukania: 16.08.2022 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 49 publikacji, które zostały podane analizie.

### 3.1.4 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 49 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Lorviqua.



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 publikację w postaci pełnego tekstu, który spełniał zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych: *Li 2021*. W poniższej tabeli zaprezentowano podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej, oceniającej opłacalność stosowania leczenia lorlatynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, wcześniej nieleczonych inhibitorami *ALK*.

Tabela 7. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii lorlatynibem w leczeniu NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
Li 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Kraj</u>: Chiny</li> <li><u>Populacja</u>: pacjenci z wcześniej nieleczonym NDRP <i>ALK</i>+</li> <li><u>Sposób modelowania</u>: metoda mikrosymulacji</li> <li><u>Typ analizy</u>: CEA</li> <li><u>Perspektywa</u>: płatnika publicznego, koszt w \$</li> <li><u>Horyzont</u>: dożywotni (30 lat)</li> <li><u>Dyskontowanie</u>: 3%</li> <li><u>Użyteczności</u>: na podstawie analizy CEA Carlson 2018</li> <li><u>Źródło danych klinicznych</u>: badanie CROWN</li> <li><u>Próg opłacalności</u>: 200 000 \$/QALY</li> </ul>	Lorlatynib vs Kryzotynib	<b>Koszt całkowity:</b>
			Lorlatynib: 909 758 \$
			Kryzotynib: 616 230 \$
			<b>LYs:</b>
			Lorlatynib: 6,25
			Kryzotynib: 5,45
			<b>QALY:</b>
			Lorlatynib: 4,81
			Kryzotynib: 4,09
			<b>ICER:</b>
368 211 \$/LY			
409 667 \$/QALY			

W publikacji Li 2021 przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności mającej na celu ocenę kosztowej efektywności terapii pierwszej linii lorlatynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*. Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w Chinach w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ocenianą interwencję porównano z kryzotynibem, w oparciu o dane kliniczne zaczerpnięte z badania CROWN. Warto zauważyć, że leczenie lorlatynibem przyczyniło się do wzrostu QALY o 0,72 oraz LY o 0,80, przy wzroście kosztów inkrementalnych o 293 528\$.

## 3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniając systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych, wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Lorviqua w leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego, wcześniej nieleczonych inhibitorem *ALK*, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2022*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano oceny 2 agencji: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2021)* i rekomendację agencji *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022)*, które zawierały analizy ekonomiczne lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na NDRP ALK+ nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK. W raporcie *PBAC* wyniki oceny ekonomicznej zostały utajnione. Z tego powodu w poniższej tabeli zamieszczono jedynie charakterystykę analizy agencji *CADTH*.

Tabela 8. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2022	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego, wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK</li> <li>Sposób modelowania: bd.</li> <li>Typ analizy: CUA, model przeżycia podzielonego</li> <li>Perspektywa: perspektywa płatnika publicznego w Kanadzie, koszty w \$</li> <li>Horyzont: dożywni (30 lat)</li> <li>Dyskontowanie: 1,5%</li> <li>Użyteczności: badanie <i>CROWN</i></li> </ul>	lorlatynib vs kryzotynib	<p><b>Analiza podstawowa producenta:</b>  <u>ICER: 128 964 \$/QALY</u>            (ΔQALY: 2,62;            ΔKoszty: 338 070 \$)</p> <p><b>Analiza CADTH:</b>  <u>ICER: 129 478 \$/QALY</u>            (ΔQALY: 2,54;            ΔKoszty: 328 613 \$)</p>
			lorlatynib vs brygatynib	<p><b>Analiza podstawowa producenta:</b>  <u>ICER: 101 tys. \$/QALY</u>            (ΔQALY: 1,74;            ΔKoszty: 175 316 \$)</p> <p><b>Analiza CADTH:</b>  <u>ICER: 147 368 \$/QALY</u>            (ΔQALY: 1,08;            ΔKoszty: 158 721 \$)</p>



Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Źródło danych klinicznych: badanie CROWN, NMA</li> <li>Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul>	lorlatynib vs alektynib	<p><b>Analiza podstawowa producenta:</b></p> <p>ICER: 68 tys. \$/QALY (ΔQALY: 1,14; ΔKoszty: 77 159 \$)</p> <p><b>Analiza CADTH:</b></p> <p>ICER: 146 tys. \$/QALY (ΔQALY: 1,09; ΔKoszty: 159 304 \$)</p>

W raporcie *CADTH 2022* odnaleziono wyniki analizy porównawczej lorlatynibu z kryzotynibem, alektynibem i brygatynibem, z wyszczególnieniem podstawowej analizy wnioskodawcy oraz podstawowej analizy własnej CADTH po modyfikacji pięciu parametrów i założeń analizy wnioskodawcy (wykonanej przez CADTH w związku z pewnymi zastrzeżeniami dotyczącymi metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy). Wskaźnik ICER oszacowany przez wnioskodawcę wynosił 128 964 \$/QALY dla porównania z kryzotynibem. Wartość wskaźnika ICER dla porównania lorlatynib vs brygatynib wyniosła 147 368 \$/QALY, co oznacza że terapia lorlatynibem nie jest kosztowo-efektywna przy progu opłacalności równym 50 000 \$/QALY przyjętym dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ALK+ niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której dla wnioskowanej technologii medycznej zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) zdefiniowany został problem zdrowotny (*APD Lorviqua 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lorlatynibu względem innych TKI ALK (*AKL Lorviqua 2022*).

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

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

- koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej, w szczególności wykonanej metaanalizy sieciowej; *AKL Lorviqua 2022*).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

## 4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lek Lorviqua) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

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

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Lorviqua, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie

z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł.

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze Ustawy o refundacji, zawiera randomizowane badanie kliniczne (*CROWN*), dowodzące wyższości produktu leczniczego Lorviqua nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (kryzotynib), co oznacza, że **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy.**

#### 4.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia).

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

#### 4.2 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co odpowiada modelowaniu przebiegu choroby u pacjentów w okresie 30 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *CROWN*, które stanowiło główne źródło danych w niniejszej analizie, [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z przyjętą w analizie podstawowej metoda ekstrapolacji krzywej czasu przeżycia całkowitego, w ostatnim cyklu modelu mniej niż 5% pacjentów pozostaje przy życiu.

### 4.3 Długość cyklu modelu

30-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 30 dni. Długość cyklu pokrywa się z okresem leczenia zapewnianym przez jedno opakowanie produktu Lorviqua 30 tab. a 100 mg przy planowej dziennej dawce w wysokości 100 mg.

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że niektóre koszty i efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu. Wyjątkiem są koszty lekowe lorlatynibu i komparatorów, które naliczono na początku każdego cyklu modelu.

### 4.4 Dyskontowanie

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

### 4.5 Struktura modelu ekonomicznego

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

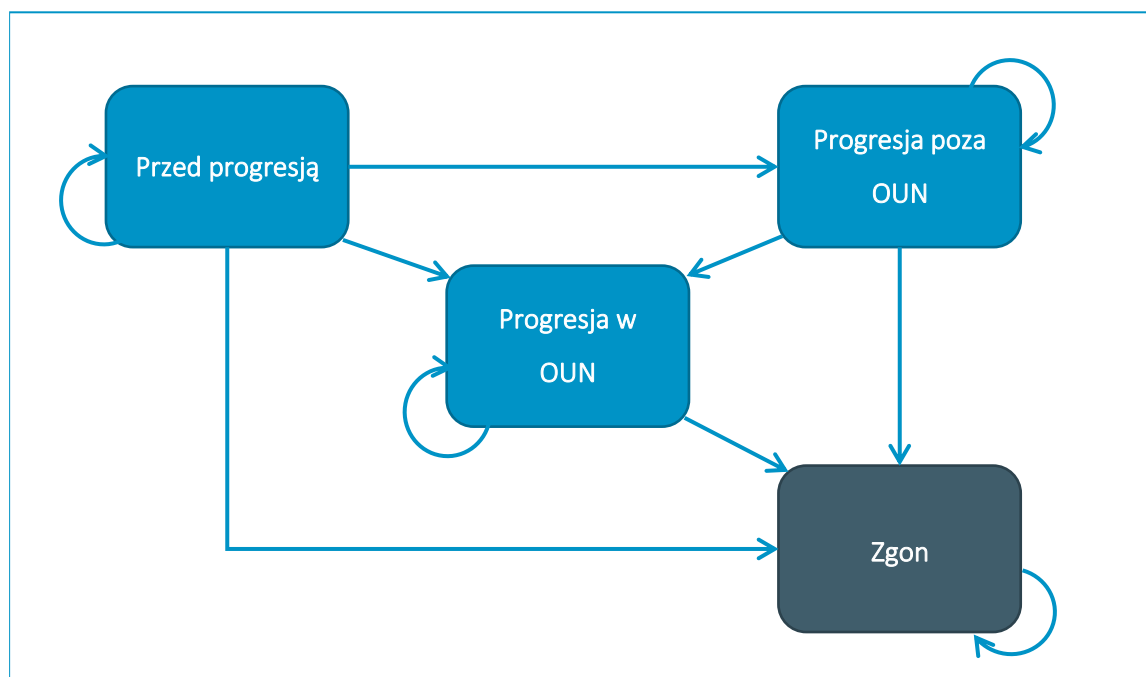
W modelu wyróżnione zostały następujące stany, w których mogą znajdować się pacjenci:

- Stan przed progresją (choroba stabilna),
- Progresja choroby poza OUN,
- Progresja choroby w OUN,
- Zgon pacjenta.

Autorzy modelu uznali, że rozdzielenie etapu progresji choroby na dwa możliwe stany w sposób bardziej precyzyjny oddaje faktyczny wpływ na określenie zużycia środków oraz jakość życia pacjenta powiązaną ze stanem zdrowia. Wynika to z mechanizmu działania leków nowszej generacji, będących inhibitorami kinazy chłoniaka anaplastycznego, które wykazują znaczącą aktywność wewnątrzczaszkową. Do leków tego typu zalicza się lorlatynib, który jest w stanie przenikać przez barierę krew-mózg, przez co może

wykazywać silne działanie w obrębie OUN. Struktura modelu została zaprezentowana na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu.



Wszyscy pacjenci uwzględnieni w modelu, którzy znajdowali się w stanie przed progresją, otrzymywali leczenie lorlatynibem lub jednym z komparatorów. W każdym cyklu modelu pacjenci mogą pozostać w stanie przed progresją lub może wystąpić progresja – z objęciem ośrodkowego układu nerwowego lub z progresją poza OUN, lub może wystąpić zgon.

W obrębie wyróżnionych stanów zdrowia wyróżniono dodatkowo okresy, w których pacjenci znajdują się w trakcie leczenia lub w których doszło do jego przerwania, dzięki czemu z większą dokładnością określane są koszty leczenia. Dalsza terapia może zostać przerwana przed wystąpieniem progresji, podczas gdy u pacjentów znajdujących się w stanie progresji choroby może mieć miejsce wznowienie aktywnego leczenia (kolejna linia), w zależności od przyjętego czasu leczenia. Podsumowanie reguł, według których w modelu kohorta pacjentów dzielona jest na wyróżnione stany modelu znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 9. Reguły dystrybucji leczonej kohorty do poszczególnych stanów modelu.

Stan w modelu	Rozkład kohorty w punkcie czasowym T
PFS (aktywne leczenie)	MIN (PFS <sup>T</sup> ; ToT <sup>T</sup> )
PFS (po zakończeniu leczenia)	MAX (0; PFS <sup>T</sup> minus ToT <sup>T</sup> )
Progresja niedotycząca OUN (aktywne leczenie)	MAX (0; MIN (IC-PFS <sup>T</sup> ; ToT <sup>T</sup> ) minus PFS <sup>T</sup> )
Progresja niedotycząca OUN (po zakończeniu leczenia)	MAX (0; IC-PFS <sup>T</sup> minus MAX (PFS <sup>T</sup> ; ToT <sup>T</sup> ))
Progresja dotycząca OUN (aktywne leczenie)	MAX (0; ToT <sup>T</sup> minus IC-PFS <sup>T</sup> )
Progresja dotycząca OUN (po zakończeniu leczenia)	OS <sup>T</sup> minus MAX (IC-PFS <sup>T</sup> ; ToT <sup>T</sup> )
Zgon	1 minus OS <sup>T</sup>

MAX – wartość maksymalna ze zbioru;

MIN – wartość minimalna ze zbioru;

ToT – krzywa czasu trwania leczenia;

OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

## 4.6 Parametry kliniczne modelu

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

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- Czas przeżycia wolnego od progresji do OUN (IC-PFS);
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo, w tej części metodyki analizy ekonomicznej opisano czas trwania leczenia (ToT, ang. *Time on Treatment*), jako parametr ściśle związany z uzyskiwaną korzyścią kliniczną.

Dane dotyczące efektywności klinicznej lorlatynibu pochodziły z badania RCT III fazy *CROWN*. W badaniu tym pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup otrzymujących w monoterapii lorlatynib lub kryzotylinib. Parametry skuteczności pozostałych zdefiniowanych komparatorów (tj. inhibitorów ALK II generacji – alektynibu, brygatynibu i cerytynibu) przeprowadzono w oparciu o wyniki porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (*AKL Lorviqua 2022*).

W modelu uwzględniono opcjonalnie dwa punkty odcięcia danych z badania *CROWN*: z marca 2020 roku (*Shaw 2020*) i z września 2021 roku (*Solomon 2022b*). Jednakże w drugim punkcie odcięcia nie została zaktualizowana analiza przeżycia całkowitego (OS), a jedynie analiza przeżycia bez progresji (PFS i IC-PFS). W związku z tym, aby zachować zgodność oceny parametrów klinicznych w jednym punkcie

czasowym, w podstawowym wariancie analizy przyjęto wyniki dla OS, PFS i IC-PFS pochodzące z analizy z marca 2020 roku, a w analizie wrażliwości niepełne dane z punktu odcięcia z września 2021 roku.

#### 4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystyki wyjściowe wykorzystywane w modelu wyznaczono na podstawie danych z badania *CROWN* (dane te są dostępne w załączonym arkuszu w programie Microsoft Excel®).

Tabela 10. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.6.2 Analiza przeżycia

Ponieważ w przypadku obu rozważanych punktów odcięcia danych w badaniu *CROWN* obserwacja pacjentów nie została jeszcze zakończona, na potrzeby modelowania efektywności ocenianych terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym konieczna była ekstrapolacja krzywych OS, PFS oraz IC-PFS. Dlatego do krzywych Kaplana-Meiera (dane z poziomu pacjenta z badania *CROWN*) dopasowano modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, gamma i uogólniony gamma, Gompertza, log-logistyczny oraz log-normalny. Dopasowania standardowo przeprowadzono niezależnie dla ramion lorlatynibu i kryzotyribu, a także przy założeniu ich korelacji (metodą proporcjonalnego hazardu).

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

Ponieważ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio lorlatynib z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami (alektynib, brygatynib i cerytynib), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. W jego wyniku uzyskano wartości

hazardów względnych dla OS i PFS (lek vs wspólny komparator – kryzotynib), które posłużyły do odtworzenia odpowiednich krzywych dla każdej ocenianej interwencji. Z powodu braku danych, takie podejście nie było w pełni możliwe w przypadku IC-PFS, wobec czego zastosowano inne metody opisane w dalszych rozdziałach.

#### 4.6.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

W zastosowanym modelu, zarówno dla lorlatynibu jak i kryzotynibu, krzywe OS estymowano niezależnie. Poniżej przedstawiono parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących długości OS w ramieniu lorlatynibu i kryzotynibu.

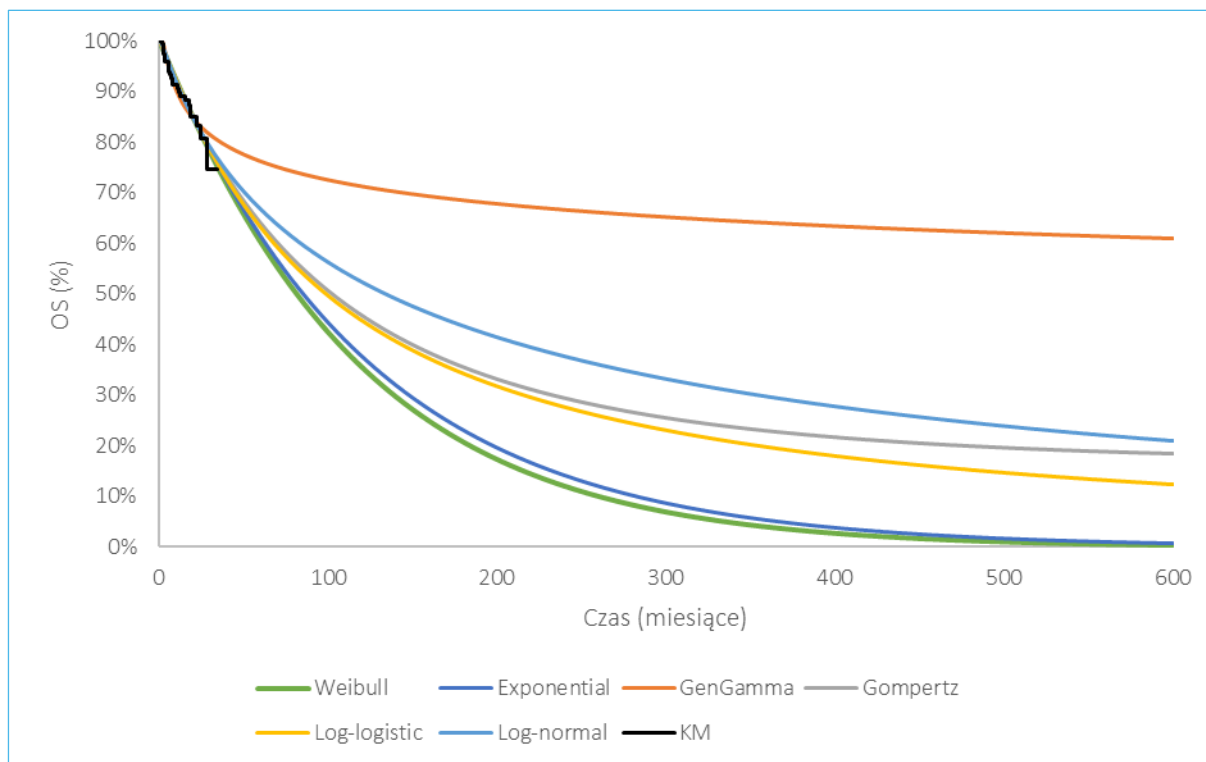
Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,008	269,29	1	272,30	1
	Mu	2,682				
Uogólniony gamma	Sigma	2,512	270,32	3	279,33	7
	Q	-4,126				
Gompertza	Shape	-0,005	271,27	6	277,27	5
	Rate	-4,760				
Log-logistyczny	Shape	1,079	271,12	4	277,12	3
	Scale	0,010				
Log-normalny	Mean(log)	4,897	269,85	2	275,86	2
	SD(log)	1,858				
<b>Weibulla</b>	<b>Shape</b>	<b>1,031</b>	<b>271,27</b>	<b>7</b>	<b>277,28</b>	<b>6</b>
	<b>Scale</b>	<b>116,364</b>				
Gamma	Shape	0,046	271,25	5	277,26	4
	Rate	-4,700				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.



Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.



Dla zwiększenia przejrzystości nie pokazano krzywej gamma, która praktycznie pokrywała się z krzywą Weibulla. Poniżej przedstawiono analogiczny zestaw danych dla ramienia kryzotyribu.

Tabela 12. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS w ramieniu kryzotyribu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,011	308,95	3	311,94	1
	Mu	3,287				
Uogólniony gamma	Sigma	2,133	307,14	1	316,11	4
	Q	-2,085				
Gompertza	Shape	-0,012	310,76	7	316,74	7
	Rate	-4,360				
Log-logistyczny	Shape	1,226	309,50	4	315,48	3
	Scale	0,017				
Log-normalny	Mean(log)	4,248	307,29	2	313,27	2
	SD(log)	1,540				
Weibulla	Shape	<b>1,133</b>	<b>310,45</b>	<b>6</b>	<b>316,43</b>	<b>6</b>
	Scale	<b>74,049</b>				

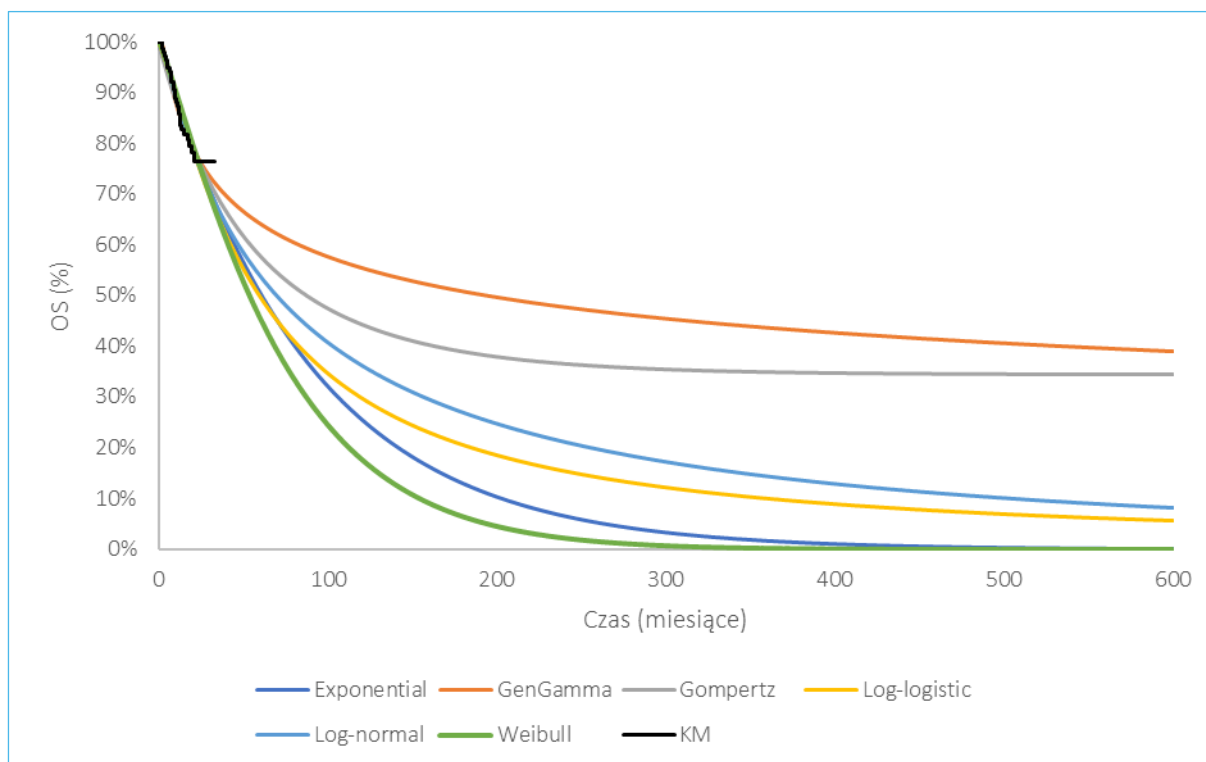
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Gamma	Shape	0,183	310,21	5	316,19	5
	Rate	-4,090				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

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



Ponieważ dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie analizy statystycznej były nadal niedojrzałe (zobacz: krzywe Kaplana-Meiera vs krzywe modelowe – Wykres 3 i Wykres 4), wiarygodność kliniczna dopasowanych krzywych jest bardziej istotna w kontekście wyboru optymalnego modelu niż prosta analiza dopasowania matematycznego na podstawie kryteriów Akaike (AIC/BIC). W związku z tym przeanalizowano wielkość efektów uzyskiwanych w poszczególnych modelach OS pod kątem ich wiarygodności w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego, tj. rokowań w grupie pacjentów z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK. W kolejnych tabelach przedstawiono odsetki przeżywających pacjentów w wybranych punktach czasowych.

Tabela 13. Rozkład przeżycia pacjentów dla OS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	90,8%	61,8%	37,9%	23,2%	14,2%	5,3%
Uogólniony gamma	88,7%	76,3%	71,3%	68,6%	66,7%	64,1%
Gompertza	90,6%	64,3%	45,9%	35,6%	29,5%	23,0%
Log-logistyczny	90,8%	63,5%	45,0%	34,5%	27,8%	19,9%
Log-normalny	90,4%	67,0%	52,5%	43,7%	37,7%	29,7%
<b>Weibulla</b>	<b>91,0%</b>	<b>60,8%</b>	<b>35,9%</b>	<b>21,0%</b>	<b>12,2%</b>	<b>4,1%</b>
Gamma	91,0%	60,6%	35,7%	20,9%	12,2%	4,2%

Na końcu przyjętego horyzontu czasowego, najwyższy, skrajnie nierealistyczny odsetek przeżywających uzyskano w modelu uogólnionym gamma, a najniższy w modelu Weibulla.

Tabela 14. Rozkład przeżycia pacjentów dla OS w ramieniu kryzotyribu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	87,5%	51,2%	25,9%	13,1%	6,6%	1,7%
Uogólniony gamma	86,2%	64,3%	55,4%	50,7%	47,6%	43,5%
Gompertza	86,9%	58,2%	44,4%	38,9%	36,5%	34,8%
Log-logistyczny	87,9%	50,3%	30,0%	20,6%	15,4%	10,0%
Log-normalny	87,6%	54,3%	36,5%	27,1%	21,2%	14,4%
<b>Weibulla</b>	<b>88,2%</b>	<b>46,1%</b>	<b>18,0%</b>	<b>6,5%</b>	<b>2,3%</b>	<b>0,2%</b>
Gamma	88,4%	45,8%	18,3%	7,1%	2,7%	0,4%

Podobnie, jak w przypadku lorlatynibu, na końcu przyjętego horyzontu czasowego, najwyższy odsetek przeżywających chorych uzyskano w modelu uogólnionym gamma, a najniższy w modelu Weibulla.

Ponieważ biorąc pod uwagę wartości parametrów AIC i BIC, które świadczą o zgodności dopasowania parametrów modelu do danych, nie zauważono znaczących różnic między poszczególnymi modelami, uznano, że decydującym kryterium w doborze modelu do wariantu podstawowego analizy będzie możliwie najbardziej realistyczna predykcja przeżywalności rozważanej populacji. Ponieważ krzywa Weibulla wydaje się być w tym względzie najbardziej konserwatywna (dla obu ramion modelu – lorlatynibu i kryzotyribu), z najniższym odsetkiem pacjentów żyjących jeszcze po 30 latach obserwacji (4,1% vs 0,2%), została wybrana jako wariant podstawowy w ocenie OS. Alternatywne modele uwzględniono natomiast w ramach analizy wrażliwości.

Modele OS dla pozostałych ocenianych interwencji wykonano w oparciu o wartości hazardów względnych względem kryzotyningu, uzyskanych na drodze porównania pośredniego, opisanego w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL Lorviqua 2022*). We wspomnianym dokumencie opisano wyniki uzyskane w modelu analizy sieciowej dla porównania lorlatynibu względem zdefiniowanych komparatorów (lorlatynib vs alektynib i lorlatynib vs brygatynib), natomiast na potrzeby analizy ekonomicznej, z tego samego modelu NMA wygenerowano wartości hazardów dla porównania poszczególnych terapii względem wspólnego komparatora – kryzotyningu (alektynib vs kryzotyningu i brygatynib vs kryzotyningu). Ponieważ ocena przeżycia całkowitego względem cerytynibu była niemożliwa (brak danych z badania *ASCEND-8*), uznano, że wartość hazardu względnego dla OS może zostać przybliżona hazardem względnym dla PFS, ponieważ PFS można traktować jako parametr skorelowany z OS.

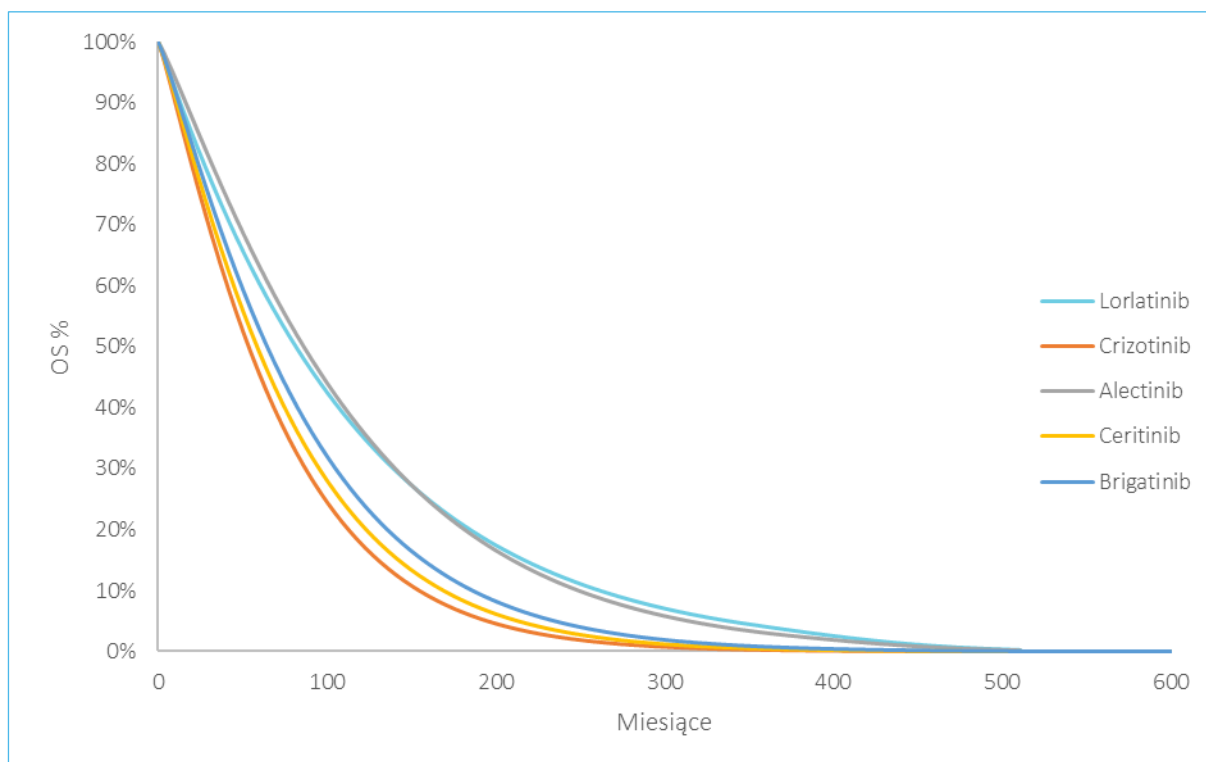
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla czasu przeżycia całkowitego, wykorzystane w podstawowym wariancie analizy.

Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego dla OS (*AKL Lorviqua 2022*).

Porównanie	HR	[95% CI]
alektynib vs kryzotyningu	0,58	[0,41; 0,82]
brygatynib vs kryzotyningu	0,81	[0,53; 1,23]
cerytynib vs kryzotyningu	0,90	[0,47; 1,74]

Krzywe wygenerowane za pomocą powyższych hazardów względnych przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 5. Zestawienie krzywych przeżycia całkowitego dla wszystkich ocenianych interwencji – wariant podstawowy analizy.



W jednym z wariantów analizy wrażliwości założono, że w zakresie przeżycia całkowitego nie występują różnice między porównywanymi interwencjami, przyjmując krzywą lorlatinibu OS dla każdego z ramion modelu. W innym scenariuszu testowano inny realistyczny i dobrze dopasowany do danych typ modelu parametrycznego (krzywe wykładnicze).

#### 4.6.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Podobnie, jak w przypadku przeżycia całkowitego, do danych PFS z poziomu pacjentów z badania *CROWN* (lorlatinib i kryzotynib) dopasowane zostały modele parametryczne, w celu ich ekstrapolacji w dożywotnym horyzoncie czasowym, przyjętym w modelu ekonomicznym. W wariantcie podstawowym analizy wykorzystano wyniki dla punktu odcięcia z marca 2020 roku w badaniu *CROWN* (aby zachować zgodność z oceną OS), natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono także dane z września 2021 roku (Rozdział 11.5). Parametry uzyskanych krzywych wykorzystanych w wariantcie podstawowym przedstawiono w poniższych tabelach oraz w postaci graficznej.

Lorviqua® (lorlatinib)

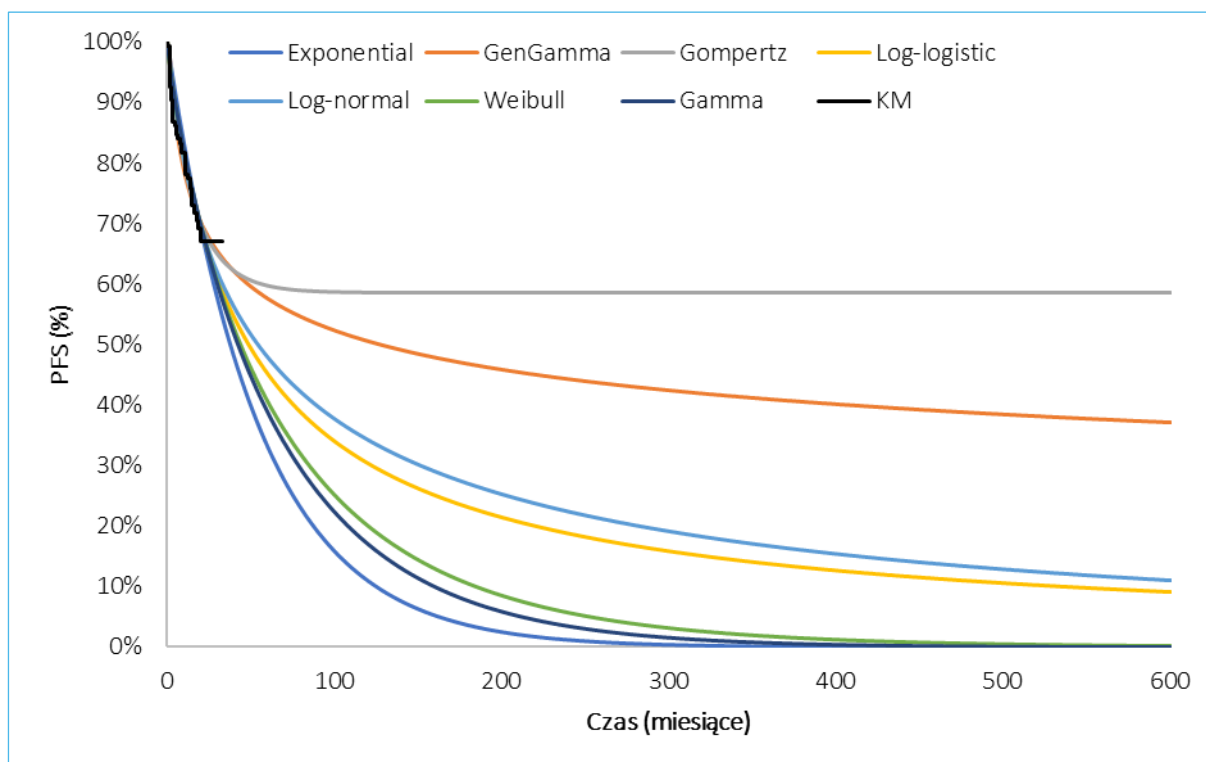
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 16. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,018	411,55	5	414,56	2
Uogólniony gamma	Mu	2,553	405,78	1	414,79	4
	Sigma	2,394				
	Q	-2,139				
Gompertza	Shape	-0,055	408,76	3	414,77	3
	Rate	-3,524				
Log-logistyczny	Shape	0,920	410,49	4	416,49	5
	Scale	0,021				
Log-normalny	Mean(log)	3,991	407,38	2	413,39	1
	SD(log)	1,959				
Weibulla	Shape	0,834	411,84	6	417,84	6
	Scale	67,965				
Gamma	Shape	-0,190	412,23	7	418,24	7
	Rate	-4,385				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

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



Poniżej przedstawiono analogiczny zestaw danych dla ramienia kryzotynibu.

Tabela 17. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu kryzotynibu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,067	637,73	6	640,72	6
	Mu	2,208				
Uogólniony gamma	Sigma	0,979	621,22	3	630,19	3
	Q	-0,197				
Gompertza	Shape	0,015	639,09	7	645,07	7
	Rate	-2,799				
Log-logistyczny	Shape	1,814	620,55	2	626,53	2
	Scale	0,103				
Log-normalny	Mean(log)	2,286	619,56	1	625,54	1
	SD(log)	0,952				
Weibulla	Shape	1,306	631,33	5	637,31	5
	Scale	14,160				
Gamma	Shape	0,491	627,73	4	633,71	4

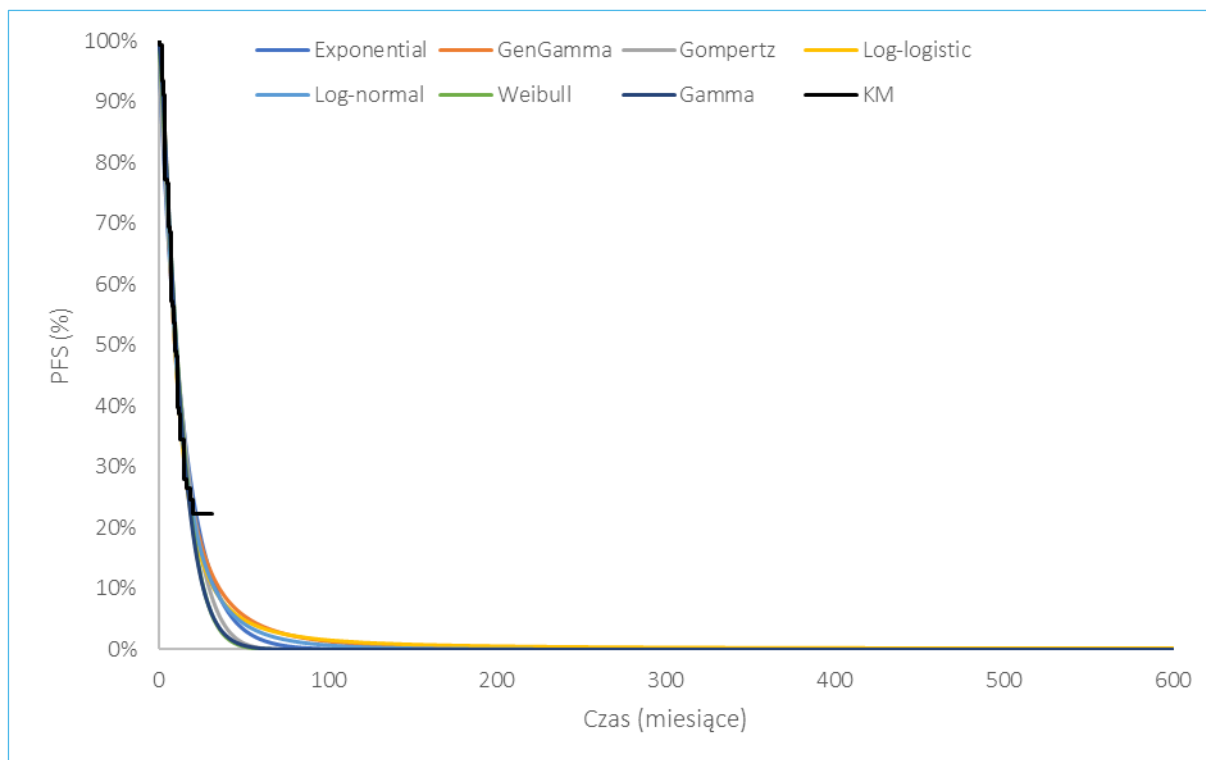
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
	Rate	-2,079				

Odzworowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

Wykres 7. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla kryzoty-nibu.



Podobnie, jak w przypadku przeżycia całkowitego, przeanalizowano wielkość efektów uzyskiwanych w poszczególnych modelach PFS po kątem ich wiarygodności w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego. W kolejnych tabelach przedstawiono odsetki pacjentów przeżywających bez progresji choroby, w wybranych punktach czasowych.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Tabela 18. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
<b>Wykładniczy</b>	<b>80,4%</b>	<b>33,7%</b>	<b>11,1%</b>	<b>3,7%</b>	<b>1,2%</b>	<b>0,1%</b>
Uogólniony gamma	76,6%	57,7%	50,5%	46,7%	44,2%	40,9%
Gompertza	77,4%	59,7%	58,5%	58,5%	58,5%	58,5%
Log-logistyczny	78,6%	45,4%	30,4%	23,1%	18,7%	13,7%
Log-normalny	78,1%	48,2%	34,3%	27,0%	22,4%	16,7%
Weibulla	79,2%	41,0%	20,2%	10,6%	5,7%	1,8%
Gamma	79,5%	39,3%	17,2%	7,7%	3,5%	0,7%

W przypadku modeli uogólnionego gamma oraz Gompertza, a także log-logistycznego i log-normalnego uzyskano nierealistycznie wysokie odsetki żyjących pacjentów bez progresji po 30 latach obserwacji.

Tabela 19. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu kryzotynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
<b>Wykładniczy</b>	<b>45,0%</b>	<b>1,9%</b>	<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>
Uogólniony gamma	42,1%	4,2%	0,9%	0,3%	0,2%	0,1%
Gompertza	45,6%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Log-logistyczny	41,2%	3,6%	1,0%	0,5%	0,3%	0,1%
Log-normalny	42,3%	3,0%	0,4%	0,1%	0,0%	0,0%
Weibulla	45,4%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gamma	44,4%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

W ramieniu kryzotynibu, PFS był wyraźnie krótszy niż w ramieniu lorlatynibu i dopasowane modele pozwalały na bardziej realistyczną predykcję czasu przeżycia bez progresji choroby. W przypadku każdego z nich odsetek pacjentów bez progresji choroby nie przekraczał 5% po 5 latach obserwacji.

Podobnie, jak w przypadku przeżycia całkowitego, do analizy podstawowej wybrano najbardziej konserwatywny model, którym w ramieniu lorlatynibu był **model wykładniczy**. Model ten w przypadku kryzotynibu nie dawał najniższych wartości, ale także został wybrany, aby zachować spójność z ramieniem lorlatynibu. Alternatywne modele uwzględniono natomiast w ramach analizy wrażliwości.

Modele PFS dla pozostałych ocenianych interwencji wykonano w oparciu o wartości hazardów względnych względem kryzotynibu, uzyskanych na drodze porównania pośredniego, opisanego w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (AKL *Lorviqua* 2022). W tym dokumencie opisano wyniki uzyskane

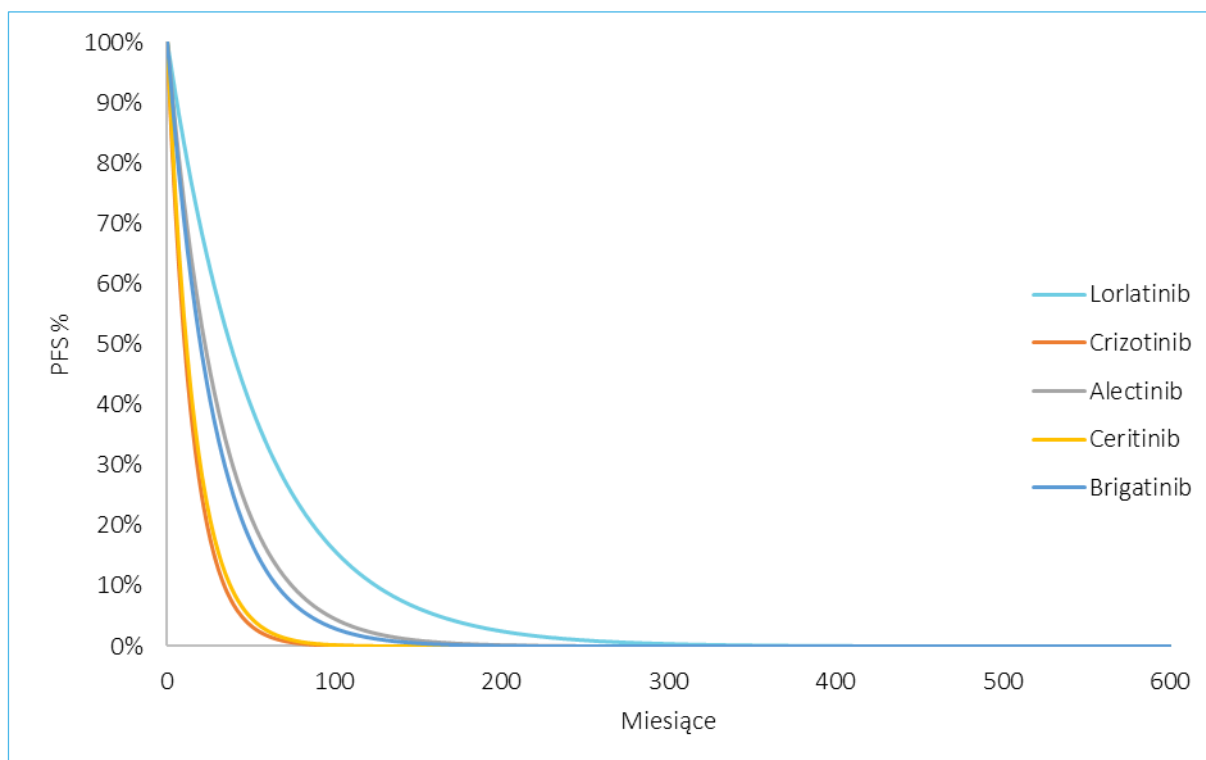
w modelu analizy sieciowej dla porównania lorlatynibu względem zdefiniowanych komparatorów (lorlatynib vs alektynib, lorlatynib vs brygatynib i lorlatynib vs cerytynib), natomiast na potrzeby analizy ekonomicznej, z tego samego modelu NMA wygenerowano wartości hazardów dla porównania poszczególnych terapii względem wspólnego komparatora – kryzotynibu (alektynib vs kryzotynibu, brygatynib vs kryzotynib i cerytynib vs kryzotynib). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla czasu przeżycia całkowitego, wykorzystane w podstawowym wariancie analizy.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego dla PFS (AKL Lorviqua 2022).

Porównanie	HR	[95% CI]
alektynib vs kryzotynib	0,46	[0,35; 0,60]
brygatynib vs kryzotynib	0,52	[0,35; 0,77]
cerytynib vs kryzotynib	0,90	[0,47; 1,73]

Krzywe wygenerowane za pomocą powyższych hazardów względnych przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 8. Zestawienie krzywych PFS dla wszystkich ocenianych interwencji – wariant podstawowy analizy.



W analizie wrażliwości wykorzystano również alternatywne wartości hazardów względnych dla PFS.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 4.6.2.3 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji w OUN (IC-PFS)

Dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (IC-PFS) w badaniu *CROWN* były niedojrzałe w obu dostępnych punktach odcięcia – z marca 2020 r i września 2021 r. Próby standardowego dopasowania krzywych parametrycznych w ramieniu lorlatynibu, w obu przypadkach prowadziły do uzyskania modeli przekraczających wybrane modele przeżycia całkowitego (OS), w związku z czym nie było możliwe ich wykorzystanie.

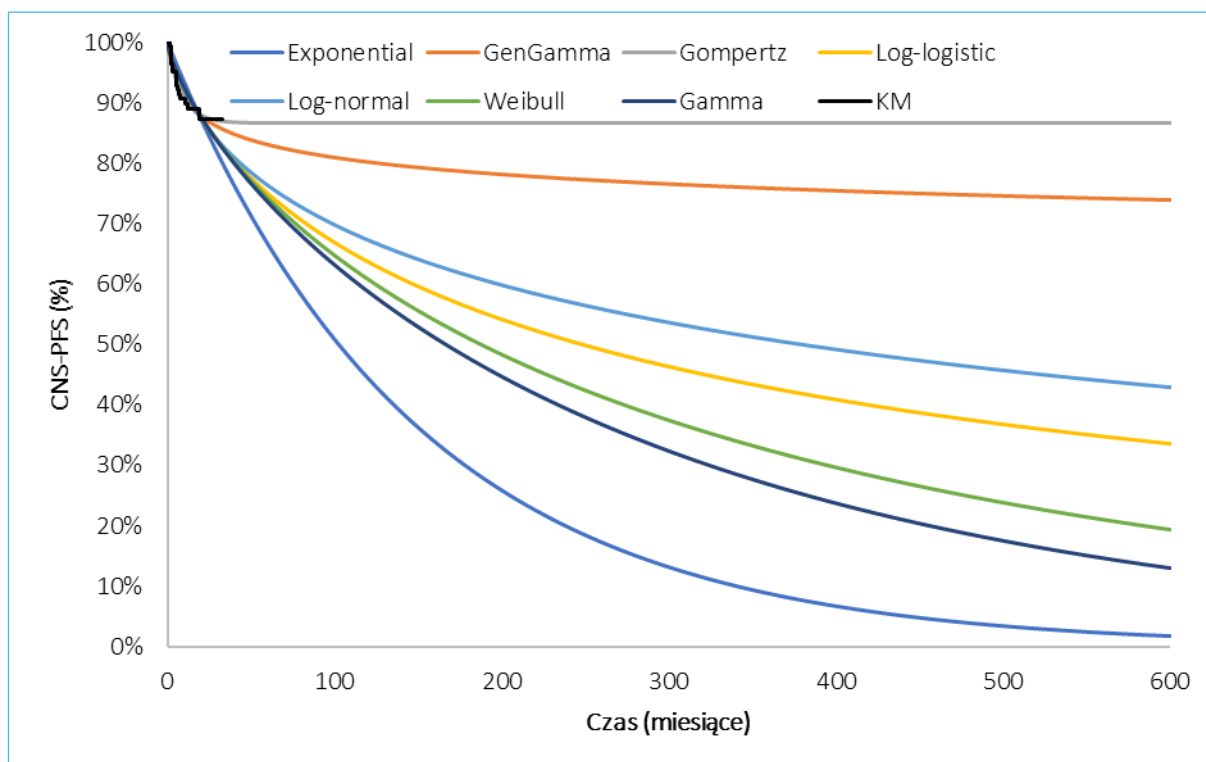
Poniżej przedstawiono parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących długości IC-PFS w ramieniu lorlatynibu i kryzotynibu.

Tabela 21. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,006	193,88	7	196,89	4
	Mu	0,492				
Uogólniony gamma	Sigma	0,342	182,21	1	191,22	1
	Q	-47,249				
	Shape	-0,056				
Gompertza	Rate	-4,355	189,45	2	195,46	2
	Shape	0,736				
Log-logistyczny	Scale	0,004	193,68	4	199,69	5
	Mean(log)	5,934				
Log-normalny	SD(log)	2,606	191,73	3	197,73	3
	Shape	0,696				
Weibulla	Scale	365,948	194,07	5	200,07	6
	Shape	-0,056				
Gamma	Rate	-4,355	194,27	6	200,28	7

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

Wykres 9. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji w ośrodkowym układzie nerwowym dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.



Widoczna jest znacząca rozbieżność predykcji uzyskanych w poszczególnych modelach IC-PFS. Poniżej przedstawiono analogiczny zestaw danych dla ramienia kryzotyribu.

Tabela 22. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu kryzotyribu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,045	470,41	6	473,40	4
	Mu	2,243				
Uogólniony gamma	Sigma	1,243	460,48	1	469,45	2
	Q	-0,976				
Gompertza	Shape	0,002	472,40	7	478,38	7
	Rate	-3,125				
Log-logistyczny	Shape	1,543	463,69	3	469,67	3
	Scale	0,071				
Log-normalny	Mean(log)	2,664	460,78	2	466,77	1
	SD(log)	1,120				
Weibulla	Shape	1,231	469,10	5	475,08	6

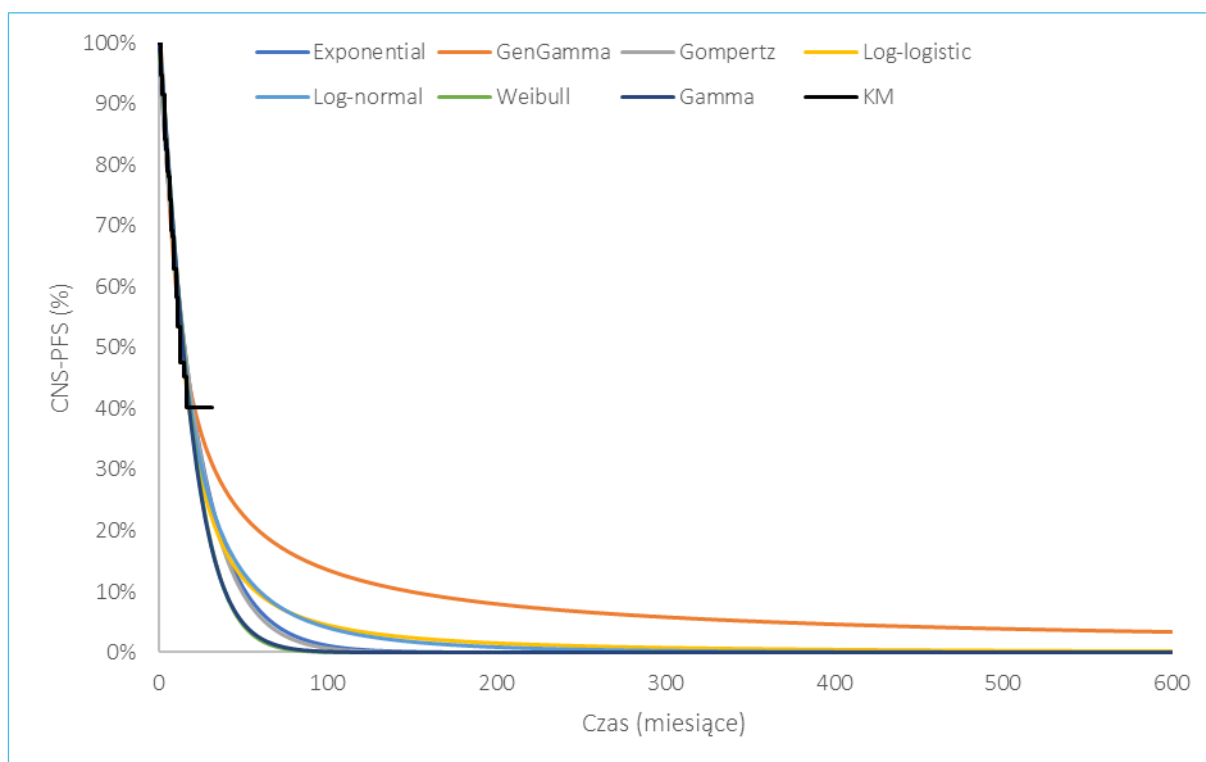
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Gamma	Scale	20,030	467,51	4	473,49	5
	Shape	0,356				
	Rate	-2,577				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

Wykres 10. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji w ośrodkowym układzie nerwowym dopasowane do danych z badania dla kryzotylibu.



W przypadku kryzotylibu występuje zbieżność dopasowanych modeli IC-PFS. Widoczne są znaczące różnice względem lorlatynibu, który w przeciwieństwie do kryzotylibu charakteryzuje się wysoką aktywnością w zakresie hamowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. W poniższych tabelach przedstawiono rozkład IC-PFS w zależności od dopasowanych modeli, dla obu ramion badania *CROWN*.

Tabela 23. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	92,3%	67,0%	44,6%	29,7%	19,8%	8,8%
Ogólny gamma	90,2%	83,1%	80,2%	78,6%	77,5%	75,9%
Gompertza	90,0%	86,6%	86,6%	86,6%	86,6%	86,6%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Log-logistyczny	91,3%	75,2%	63,7%	56,2%	50,6%	42,8%
Log-normalny	91,1%	76,5%	67,4%	61,5%	57,2%	50,9%
Weibulla	91,5%	74,5%	60,9%	51,1%	43,5%	32,5%
Gamma	91,6%	73,9%	59,0%	47,9%	39,3%	26,9%

W przypadku każdego modelu, po 30 latach obserwacji nadal znaczący odsetek chorych pozostaje w stanie przeżycia bez progresji w obrębie OUN, co jest mało prawdopodobne w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wśród opracowanych modeli, najbardziej konserwatywne prognozy daje model wykładniczy, zgodnie z którym po 30 latach w stanie IC-PFS pozostaje tylko 8,8% leczonych lorlatynibem.

Tabela 24. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu kryzotynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
<b>Wykładniczy</b>	<b>59,0%</b>	<b>7,1%</b>	<b>0,5%</b>	<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>
Ogólny gamma	56,2%	20,0%	11,8%	8,6%	6,9%	5,0%
Gompertza	59,0%	6,2%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Log-logistyczny	56,5%	9,8%	3,6%	1,9%	1,2%	0,7%
Log-normalny	56,9%	10,3%	2,9%	1,2%	0,6%	0,2%
Weibulla	59,3%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gamma	58,8%	2,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Ostatecznie w analizie podstawowej, w ramieniu lorlatynibu przyjęto model wykładniczy jako najbardziej konserwatywny, przy czym uwzględniono dodatkową korektę, uniemożliwiającą uzyskanie w modelu wartości IC-PFS wyższych niż wynikające z krzywej OS.

W analizie klinicznej porównanie pośrednie w zakresie punktu końcowego IC-PFS było możliwe tylko dla lorlatynibu, kryzotynibu i brygatynibu. W związku z tym, w analizie podstawowej dla IC-PFS wykorzystano odpowiednie wartości hazardów względnych dla PFS dla wszystkich leków (Tabela 20), natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym podjęto próbę przybliżenia poszukiwanych hazardów względnych, w oparciu o dostępne dane. W przypadku cerytynibu ostatecznie pozostawiono tę samą wartość HR co dla oceny PFS. Natomiast w przypadku alektynibu podjęto próbę estymacji wartości HR na podstawie dostępnego wyniku dla punktu końcowego czas do progresji wewnątrzczaszkowej (TTP). Ograniczeniem TTP jest brak uwzględnienia zgonów, które np. w badaniu CROWN stanowiły 30% zdarzeń u pacjentów w stanie IC-PFS, dlatego jego bezpośrednie wykorzystanie jest utrudnione.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Ponieważ jednak w przypadku lorlatynibu dostępne są dane na temat zarówno IC-PFS jak i TTP, założono, że obserwowane różnice liczbowe wartości odpowiednich hazardów względnych można przenieść do oceny alektynibu, korygując w ten sposób w TTP brak komponenty dotyczącej zgonów. W związku z tym rozważano dwa podejścia: korektę względną (iloczyn HR) i korektę bezwzględną (różnica HR). Korekta bezwzględna prowadzi do bardziej konserwatywnego wyniku i dlatego została uwzględniona w dalszych oszacowaniach. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 25. Wartości hazardu względnego dla punktu końcowego TTP względem kryzotynibu (AKL *Lorviqua* 2022).

Porównanie	HR(IC-PFS) [95% CI]	HR(TTP) [95% CI]	HR(IC-PFS) – HR(TTP)
lorlatynib vs kryzotynib	0,17 [0,1; 0,29]	0,06 [0,02; 0,18]	0,11
alektynib vs kryzotynib	0,26 = 0,15 + 0,11	0,15 [0,10; 0,24]	jak dla LOR vs KRY

Poniżej zestawiono wartości hazardów względnych przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Tabela 26. Wartości hazardów względnych przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości dla IC-PFS.

Porównanie	Wariant podstawowy		Analiza wrażliwości	
	HR	[95% CI]	HR	[95% CI]
alektynib vs kryzotynib	0,46	[0,35; 0,60]	0,26	[0,21; 0,35]
brygatynib vs kryzotynib	0,52	[0,35; 0,77]	0,31	[0,17; 0,56]
cerytynib vs kryzotynib	0,90	[0,47; 1,73]	0,90	[0,47; 1,73]

Przyjęte w analizie wrażliwości wartości hazardów względnych dla punktu końcowego IC-PFS sugerują wyższy efekt alektynibu i brygatynibu względem kryzotynibu. Ze względu na ograniczenia danych, wartości dla alektynibu i cerytynibu należy traktować z ostrożnością.

#### 4.6.2.4 Krzywe czasu trwania leczenia (ToT)

Czas trwania leczenia ocenianymi terapiami oparto przede wszystkim na wynikach badania *CROWN* porównującego lorlatynib z kryzotynibem. Do danych z poziomu pacjentów dopasowano krzywe parametryczne, analogicznie jak w ocenie parametrów przeżycia, np. OS.

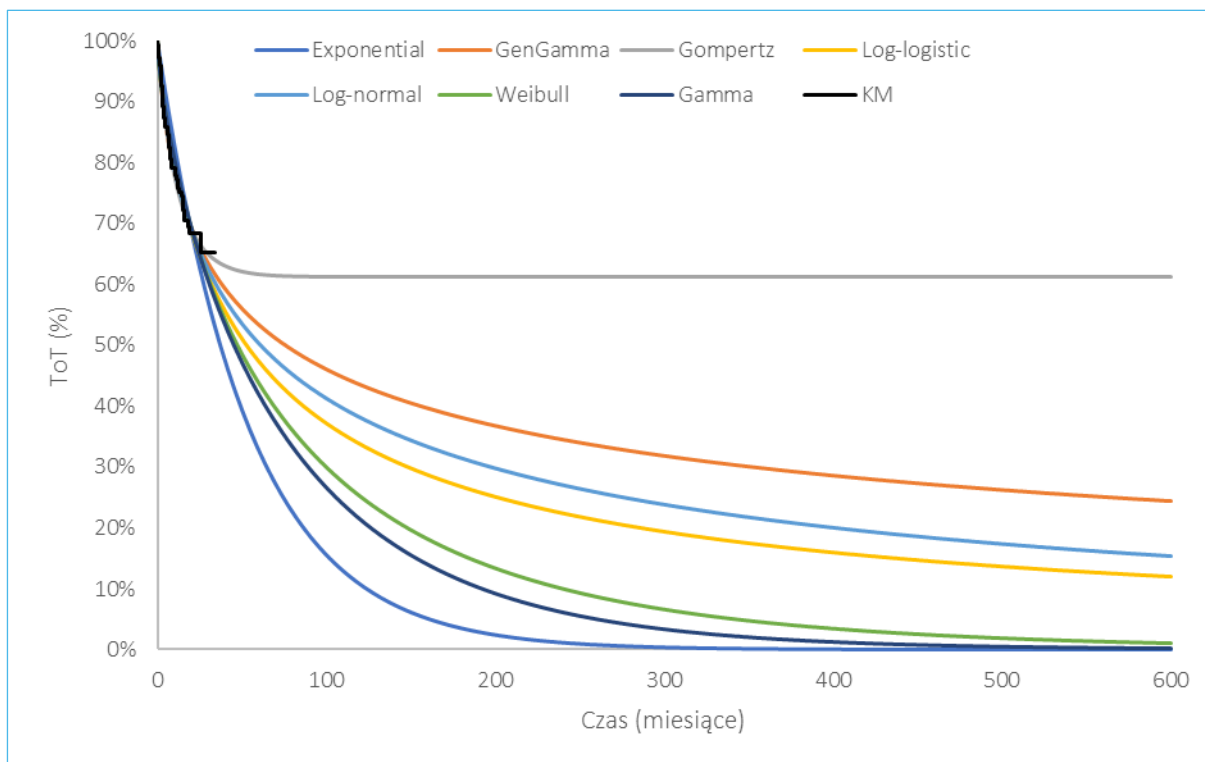
Tabela 27. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,019	460,66	7	463,66	5
Uogólniony gamma	Mu	3,788	455,35	3	464,36	7
	Sigma	2,639				
	Q	-0,594				
Gompertza	Shape	-0,070	453,54	1	459,54	1
	Rate	-3,368				
Log-logistyczny	Shape	0,820	455,93	4	461,94	3
	Scale	0,019				
Log-normalny	Mean(log)	4,113	453,87	2	459,88	2
	SD(log)	2,234				
Weibulla	Shape	0,740	457,30	5	463,31	4
	Scale	77,880				
Gamma	Shape	-0,335	457,95	6	463,95	6
	Rate	-4,677				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.



Wykres 11. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.



Skrajne modele ToT uzyskano w ekstrapolacji wykładniczej oraz Gompertza. Poniżej przedstawiono analogiczny zestaw danych dla ramienia kryzotyribu.

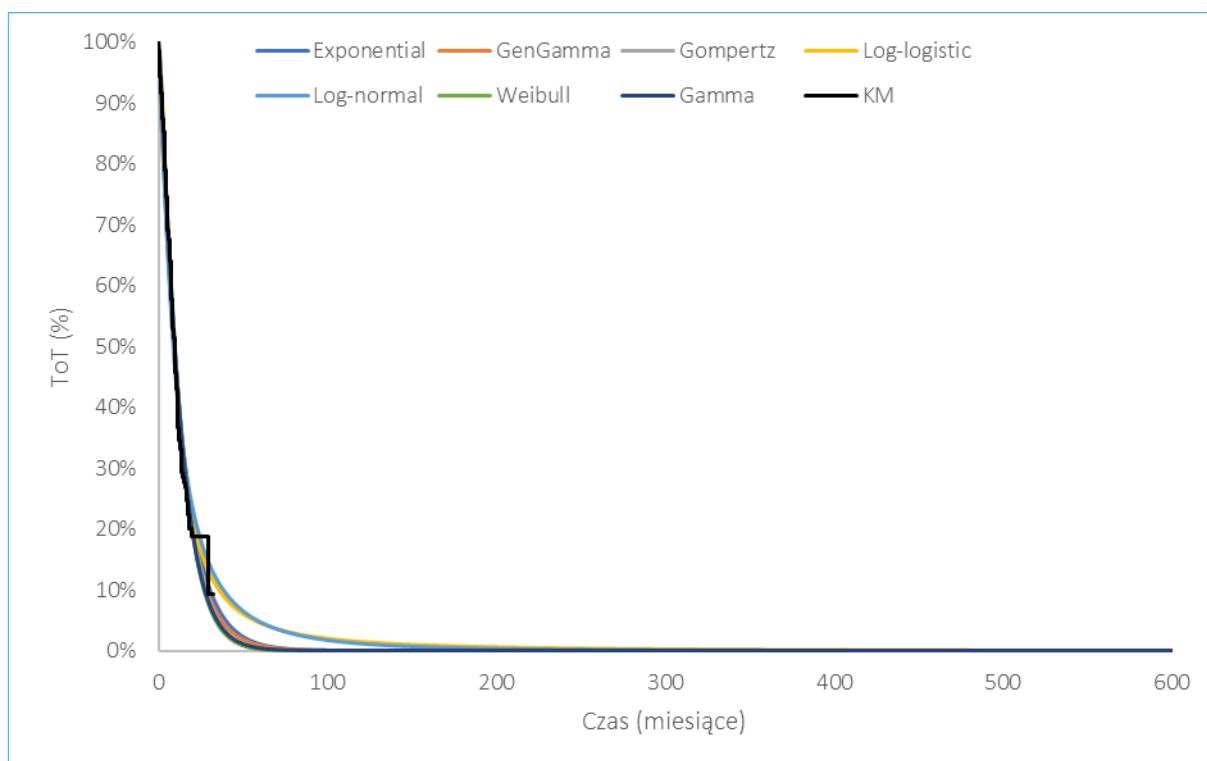
Tabela 28. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT w ramieniu kryzotyribu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,075	797,85	5	800,81	2
	Mu	2,475				
Uogólniony gamma	Sigma	0,933	796,81	4	805,68	6
	Q	0,703				
Gompertza	Shape	0,012	799,23	6	805,14	5
	Rate	-2,679				
Log-logistyczny	Shape	1,599	794,53	1	800,44	1
	Scale	0,110				
Log-normalny	Mean(log)	2,174	802,03	7	807,94	7
	SD(log)	1,151				
Weibulla	Shape	1,176	796,01	3	801,92	4
	Scale	13,279				

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Gamma	Shape	0,266	795,24	2	801,16	3
	Rate	-2,274				

Na poniższym wykresie przedstawiono wykreślone krzywe odpowiadające poszczególnym modelom ToT.

Wykres 12 .Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania dla kryzotyribu.



W poniższych tabelach przedstawiono modelowy rozkład czasu trwania leczenia lorlatynibem i kryzotyribem.

Tabela 29. Rozkład przeżycia pacjentów dla ToT w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	80,3%	33,3%	10,9%	3,6%	1,2%	0,1%
Ogólny gamma	76,4%	53,6%	43,6%	38,2%	34,5%	29,8%
Gompertza	75,8%	61,7%	61,3%	61,2%	61,2%	61,2%
Log-logistyczny	77,3%	47,7%	33,9%	26,8%	22,4%	17,2%
Log-normalny	76,9%	50,6%	38,2%	31,5%	27,0%	21,4%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Weibulla	78,0%	44,2%	25,4%	15,7%	10,1%	4,5%
Gamma	78,4%	42,4%	21,6%	11,4%	6,1%	1,8%

Analogiczne wartości dla kryzotyningu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Rozkład przeżycia pacjentów dla ToT w ramieniu kryzotyningu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	41,0%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ogólny gamma	40,8%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gompertza	41,8%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Log-logistyczny	39,7%	4,8%	1,6%	0,8%	0,5%	0,3%
Log-normalny	39,8%	4,9%	1,2%	0,4%	0,2%	0,1%
Weibulla	41,8%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gamma	41,4%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Biorąc pod uwagę wartości AIC i BIC zarówno dla lorlatynibu jak i kryzotyningu nie zauważono znaczącej różnicy między jakością matematycznego dopasowania między zastosowanymi modelami. Jednakże, ponieważ czas trwania leczenia jest silnie skorelowany z czasem wolnym od progresji choroby (progresja choroby stanowi główne kryterium zakończenia leczenia TKI ALK), do analizy podstawowej wybrano, tak jak w przypadku IC-PFS i PFS, krzywą wykładniczą (LOR i KRY).

Ocena porównawcza czasu trwania leczenia między lorlatynibem a alektynibem, brygatynibem i cerytynibem nie była możliwa. Z tego względu, krzywe ToT dla pozostałych komparatorów wykreślono metodą krzywej wykładniczej przechodzącej przez punkt mediany ToT.

Tabela 31. Mediany czasu leczenia wykorzystane w oszacowaniu ToT dla wybranych leków.

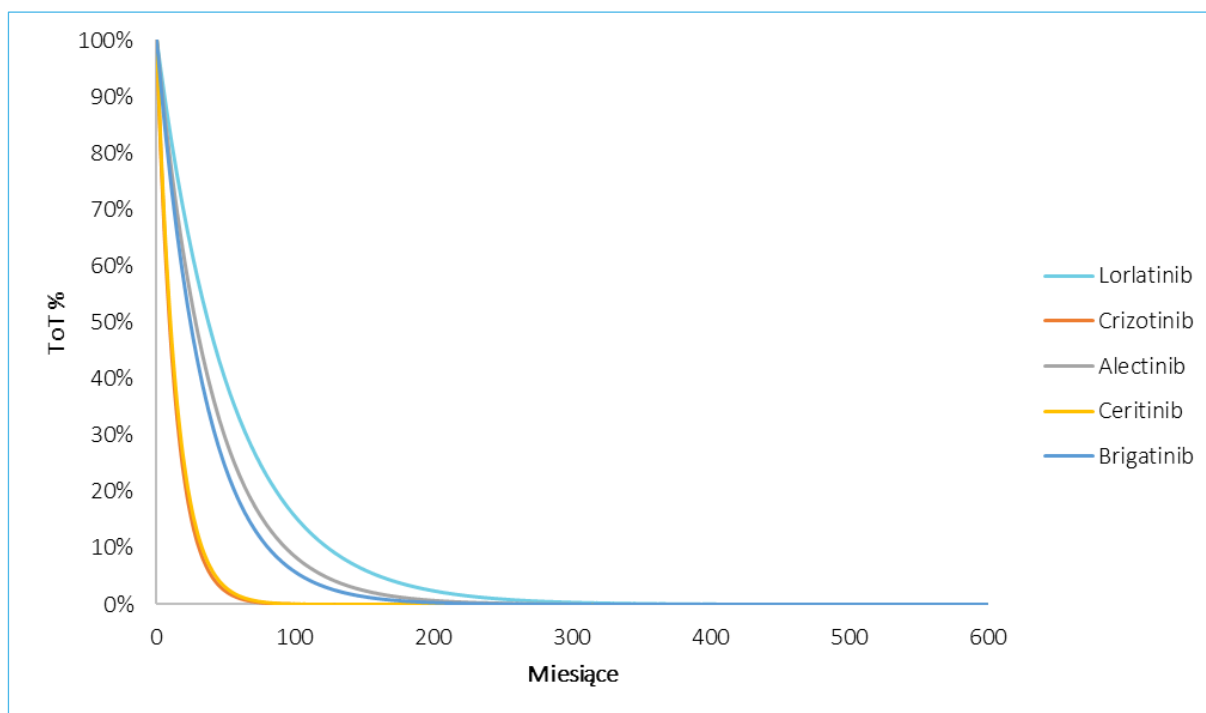
Komparator	Mediana czasu leczenia	Źródło
alektynib	28,1 mies.	<i>Mok 2020</i> (badanie ALEX)
brygatynib	24,3 mies.	<i>NICE TA670</i>
cerytynib	9,9 mies.	<i>Cho 2019</i> (badanie ASCEND-8)

Krzywe wygenerowane za pomocą opisanych metod przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 13. Zestawienie krzywych ToT dla wszystkich ocenianych interwencji – wariant podstawowy analizy.



W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że w przypadku alectynibu, brigatynibu i certynibu, krzywe ToT są przybliżone za pomocą odpowiednich krzywych PFS.

Zgodnie z kryteriami istniejącego programu lekowego B.6 jak i wnioskowanego programu dla lorlatinibu, inhibitory ALK są stosowane maksymalnie do wystąpienia progresji choroby. W związku z tym, w analizie podstawowej uwzględniono dodatkowe ograniczenie na czas leczenia tak, by w żadnym cyklu krzywa ToT nie przekraczała PFS; zastosowana korekta nie miała jednak istotnego wpływu na wyniki analizy.

#### 4.6.3 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia III lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane zostały uwzględnione w analizie, jeżeli w ramieniu którejkolwiek z ocenianej interwencji wystąpiło u co najmniej 2% pacjentów). Częstości występowania zdarzeń niepożądane dla lorlatinibu wyznaczono z danych badania *CROWN*, zaś te dla leczenia z wykorzystaniem komparatorów, z odpowiednich badań klinicznych:

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

- Dla kryzotynibu wykorzystano dane z badania *CROWN*
- Dla alektynibu wykorzystano dane z badania *ALEX* (wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem)
- Dla cerytynibu wykorzystano dane z badania *ASCEND-8*
- Dla brygatynibu wykorzystano dane z badania *TA670*.

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

Tabela 32. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu:				
	lorlatynibu	kryzotynibu	alektynibu	cerytynibu	brygatynibu
Hipertriglicydemia	22,82%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Wzrost wagi	20,13%	2,11%	0,00%	0,00%	0,00%
Wzrost stężenia lipazy	4,70%	3,52%	0,00%	0,00%	12,50%
Hipercholesterolemia	19,46%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	2,01%	3,52%	5,26%	7,41%	2,21%
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	6,04%	4,23%	0,00%	22,22%	0,74%
Nadciśnienie	11,41%	0,70%	0,00%	0,00%	7,35%
Anemia	3,36%	2,82%	5,92%	0,00%	1,47%
Wzrost aktywności amylazy	0,00%	0,70%	0,00%	0,00%	5,88%
Neutropenia	0,67%	9,15%	0,00%	0,00%	0,00%
Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	2,01%	4,23%	3,29%	0,00%	23,53%
Obniżenie liczby neutrofilii	0,00%	7,75%	0,00%	0,00%	0,00%

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

## 4.7 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

### 4.7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na zaawansowanego raka płuca, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, co jest zgodne z wytycznymi *AOTMiT 2016*.

Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są: brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (do 5 lat od momentu publikacji) oraz uwzględniania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 29 lipca 2022 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło

odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badania (poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych). Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku płuca.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj badania	Przeгляд systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	Inny rodzaj badania
Populacja	Chorzy na zaawansowanego raka płuca	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Wyniki	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
Metoda pomiaru	Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonej jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszy, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
Język	Angielski lub polski	Inny niż określony w kryteriach włączenia
Data publikacji	Ostatnie 5 lat licząc od dnia wyszukiwania	Inna data niż określona w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej *Medline (Pubmed)* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem płuca (*Medline przez PubMed*).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR "health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab]	325 664
2	"lung cancer"	191 008

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
3	<u>Filters</u> : Systematic Review, in the last 5 years	40

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 40 wyników, które poddano dalszej analizie na poziomie tytułów i streszczeń. Do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji.

Spośród odnalezionych publikacji dwie zostały zidentyfikowane jako przeglądy systematyczne, zawierające ocenę użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej: *Blom 2020* oraz *Paracha 2018*. Powodami wykluczenia pozostałych trzech wyników był brak poszukiwanych wyników. Ostatecznie do analizy włączono publikację *Blom 2020*, jako że dotyczy ona nowszego z odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w ramach wskazania zaawansowanego raka płuca.

Publikacja *Blom 2020* dotyczyła przeglądu systematycznego z metaanalizą, w którym skupiono się na ocenie użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z rakiem płuca, w podziale na stadium zaawansowania nowotworu (stadia I-II, III-IV oraz ogółem). Protokół przeglądu został zarejestrowany w międzynarodowej bazie przeglądów systematycznych *PROSPERO* (numer referencyjny: CRD42018081495). Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach informacji medycznej *Embase*, *Ovid MEDLINE*, *Web of Science*, *Cochrane CENTRAL*, *Google Scholar*, oraz *School of Health and Related Research Health Utility Database*, w dniu 6 marca 2017 roku, z aktualizacją dnia 17. kwietnia 2019 roku. Poszukiwano badań klinicznych, zawierających ocenę użyteczności stanów zdrowia w oparciu o kwestionariusze EQ-5D, SF-6D, SF-12, SF-36 lub HUI.

Wśród opisanych w przeglądzie *Blom 2020* publikacji, odnaleziono 3 dokumenty zawierające wyniki oceny wśród pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*Chouaid 2013*, *Jang 2010*, *Limwattananon 2018*) i włączono je do dalszego etapu przeglądu – szczegóły tych analiz podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 35. Użyteczności stanów zdrowia dla NDRP, odnalezione w przeglądzie systematycznym.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Podane wartości użyteczności
<i>Chouaid 2013</i>	Prospektywne badanie kwestionariuszowe jakości życia chorych na zaawansowanego NDRP (przeprowadzone przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D i EQ-VAS)	Chorzy na zaawansowanego NDRP <sup>1</sup> (N = 263): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w trakcie terapii 1L, brak progresji choroby (n = 115),</li> <li>▪ w trakcie terapii 1L po progresji (n = 26)</li> <li>▪ ogółem wszystkie linie leczenia, brak progresji (n=182)</li> <li>▪ ogółem wszystkie linie leczenia, po progresji (n=64)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>bez progresji choroby (w trakcie terapii 1L)</u>: 0,71 (SD: 0,24; 95% CI: 0,67; 0,76),</li> <li>▪ <u>po progresji choroby (w trakcie terapii 1L)</u>: 0,67 (SD: 0,2; 95% CI: 0,59; 0,75),</li> <li>▪ <u>bez progresji choroby (ogółem wszystkie linie leczenia)</u>: 0,70 (SD 0,25; 95% CI: 0,66; 0,73),</li> <li>▪ <u>bez progresji choroby (ogółem wszystkie linie leczenia)</u>: 0,58 (SD 0,32; 95% CI: 0,50; 0,66),</li> </ul>
<i>Jang 2010</i>	Badanie kwestionariuszowe jakości życia chorych na NDRP (przeprowadzone przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D i QLQ-C30)	Chorzy na NDRP (N = 172) <sup>1</sup> , z wyszczególnieniem podgrup względem stanu zaawansowania choroby oraz przyjmowanej terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak progresji choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH (n = 9),</li> <li>• po leczeniu CTH (n = 27),</li> <li>• brak CTH (n = 34),</li> </ul> </li> <li>▪ progresja choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH (n = 24),</li> <li>• erlotynib (n = 31),</li> <li>• brak aktualnego leczenia (n = 33),</li> </ul> </li> <li>▪ choroba miejscowo zaawansowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH (n = 14)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>brak progresji choroby</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH: 0,76 (SD: 0,04),</li> <li>• po leczeniu CTH: 0,76 (SD: 0,21),</li> <li>• brak CTH: 0,77 (SD: 0,22),</li> </ul> </li> <li>▪ <u>progresja choroby</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH: 0,69 (SD: 0,25),</li> <li>• erlotynib: 0,77 (SD: 0,17),</li> <li>• brak aktualnego leczenia: 0,75 (SD: 0,20),</li> </ul> </li> <li>▪ <u>choroba miejscowo zaawansowana</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH: 0,78 (SD: 0,17)</li> </ul> </li> </ul>
<i>Limwattananon 2018</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP w Tajlandii (ocena użyteczności przy pomocy kwestionariusza EQ-5D)	Chorzy na zaawansowanego NDRP, nieleczeni wcześniej CTH lub TKI (N = 135)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak progresji choroby: 0,68 (95% CI: 0,62; 0,74)</li> <li>▪ progresja choroby: 0,32 (95% CI: 0,07; 0,58)</li> </ul>

1 w publikacji przedstawiono również wartości użyteczności dla innych stanów zdrowotnych, jednak na potrzeby niniejszej analizy w tabeli powyżej wyszczególniono wyłącznie użyteczności stanów zdrowia możliwe do uwzględnienia w modelu farmakoekonomicznym.

Wszystkie przedstawione powyżej publikacje przedstawiały wyniki oceny w populacji dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W analizach *Chouaid 2013* oraz *Limwattananon 2018* odnaleziono dane dotyczące bezpośrednio populacji docelowej, czyli pacjentów z zaawansowanym NDRP otrzymujących terapię 1. linii.

W publikacjach *Chouaid 2013* i *Jang 2010* przedstawiono wyniki badań kwestionariuszowych jakości życia chorych na NDRP, natomiast *Limwattananon 2018* była analizą kosztów-efektywności terapii stosowanych w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP. W publikacji *Chouaid 2013* opisano badanie

wieloośrodkowe (25 ośrodków z Australii, Belgii, Kanady, Francji, Włoch, Turcji, Holandii, Szwecji i Wielkiej Brytanii), publikacja *Jang 2010* zawierała wyniki oceny pacjentów leczonych w ośrodku w Kanadzie, natomiast analiza *Limwattananon 2018* dotyczyła chorych leczonych na terenie Tajlandii.

W każdej z publikacji odnaleziono dane dotyczące wartości użyteczności odpowiadających stanom zdrowia przed progresją choroby oraz po progresji. Wyniki przedstawione w publikacjach *Chouaid 2013* i *Jang 2010* były zbliżone. Znacznie niższy wynik oceny użyteczności zidentyfikowano w publikacji *Limwattananon 2018* wśród chorych, u których nastąpiła progresja choroby (0,32 w *Limwattananon 2018* vs 0,67 w *Chouaid 2013* oraz 0,69-0,77 w *Jang 2010*).

#### 4.7.2 Użyteczności z badania rejestracyjnego CROWN

W badaniu *CROWN*, pomiar jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL) przeprowadzono na podstawie kwestionariuszy:

- EQ-5D-5L (pięciopoziomowy kwestionariusz EQ-5D)
- EORTC QLQ-C30 (*The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*)
- EORTC QLQ-LC13 (*The EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*)

Wszystkie kwestionariusze wykonywano każdorazowo po zakończeniu 28-dniowego cyklu leczenia. W rzeczywistości więcej badań EORTC QLQ-C30 (n = 4 845) i QLQ-LC13 (n = 4 712) niż kwestionariuszy EQ-5D-5L (n = 4 547).

W poniższych tabelach (Tabela 36 i Tabela 37) zestawiono współczynniki modelu efektów mieszanych dopasowanego do indywidualnych danych HRQoL pacjentów z badania *CROWN*, uzyskane kolejno dla obu uwzględnionych punktów odcięcia danych z badania (marzec 2020 i wrzesień 2021).

Tabela 36. Współczynniki końcowego modelu użyteczności efektów mieszanych (odcięcie w badaniu *CROWN* - marzec 2020).

Współczynnik	Wartość (p)
Nachylenie	██████████
Lorlatynib	██████████
Wiek	██████████
Podstawowa użyteczność	██████████

Współczynnik	Wartość (p)
Po progresji	██████
Podczas leczenia	██████
Podstawowe przerzuty do mózgu	██████
Lorlatynib: przerzut do mózgu	██████
Wiek: po progresji	██████

Tabela 37. Współczynniki końcowego modelu użyteczności efektów mieszanych (odcięcie w badaniu CROWN - wrzesień 2021).

Współczynnik	Wartość (p)
Nachylenie	██████
Lorlatynib	██████
Wiek	██████
Podstawowa użyteczność	██████
Po progresji	██████
Podczas leczenia	██████
Podstawowe przerzuty do mózgu	██████
Lorlatynib: przerzut do mózgu	██████
Wiek: po progresji	██████

W oparciu o przyjęty model mieszany, na potrzeby modelu kosztów-użyteczności wyznaczono użyteczności ze względu na następujące czynniki stratyfikujące:

- Stan zdrowia, status leczenia, ramię leczenia (Tabela 38);
- Stan zdrowia i status leczenia (Tabela 39).

Tabela 38. Użyteczności w badaniu CROWN (wg stanu zdrowia, statusu leczenia i ramienia leczenia).

Parametr	Bez progresji – aktywnie leczeni	Bez progresji – brak aktywnego leczenia	Po progresji – aktywnie leczeni	Po progresji – brak aktywnego leczenia
Nachylenie				
Lorlatynib	1 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)	1 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)	1 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)	1 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)
Wiek	██████	██████	██████	██████
Użyteczność podstawowa	██████	██████	██████	██████
Po progresji	0	0	1	1
Aktywne leczenie	1	0	1	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Parametr	Bez progresji – aktywnie leczeni	Bez progresji – brak aktywnego leczenia	Po progresji – aktywnie leczeni	Po progresji – brak aktywnego leczenia
Podstawowe przerzuty do mózgu	■	■	■	■
Lorlatynib: podstawowe przerzuty do mózgu	■	■	■	■
Wiek: po progresji	■	■	■	■
Lorlatynib: po progresji	0 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)	0 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)	1 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)	1 (lorlatynib) 0 (kryzotynib)
Wyniki wartości użyteczności – data odcięcia marzec 2020				
Lorlatynib	■	■	■	■
Kryzotynib	■	■	■	■
Wyniki wartości użyteczności – data odcięcia – wrzesień 2021				
Lorlatynib	■	■	■	■
Kryzotynib	■	■	■	■

Tabela 39. Użyteczności w badaniu CROWN (wg stanu zdrowia i statusu leczenia).

Parametr	Bez progresji – aktywnie leczeni	Bez progresji – brak aktywnego leczenia	Po progresji – aktywnie leczeni	Po progresji – brak aktywnego leczenia
Nachylenie				
Lorlatynib	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■
Użyteczność podstawowa	■	■	■	■
Po progresji	■	■	■	■
Aktywne leczenie	■	■	■	■
Podstawowe przerzuty do mózgu	■	■	■	■
Lorlatynib: podstawowe przerzuty do mózgu	■	■	■	■
Wiek: po progresji	■	■	■	■
Lorlatynib: po progresji	■	■	■	■
Wyniki wartości użyteczności – data odcięcia marzec 2020				
Użyteczność	■	■	■	■
Wyniki wartości użyteczności – data odcięcia – wrzesień 2021				
Użyteczność	■	■	■	■

Zestawy użyteczności wybrane w analizie podstawowej oraz w scenariuszach AW omówiono w rozdziale 4.7.3.1.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 4.7.3 Użyteczności przyjęte w modelu

#### 4.7.3.1 Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności wyznaczone w modelu regresji w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania *CROWN*, omówione szerzej w Rozdziale 4.7.2. Przyjęte źródło danych uznano za najbardziej uzasadnione biorąc pod uwagę zgodność populacji badania RCT z populacją docelową analizy (przy jednoczesnym braku ścisłej zgodności populacji w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego), dużą liczebność próby w badaniu *CROWN* oraz ocenę użyteczności za pomocą rekomendowanej w wytycznych AOTMiT metody pomiaru (kwestionariusz EQ-5D). Jako podstawowy przyjęto bardziej konserwatywny model użyteczności zależny od statusu progresji i leczenia, lecz niezależny od rodzaju stosowanej interwencji; alternatywny model z użytecznością zależną od interwencji testowano w analizie scenariuszy. W celu zachowania spójności z innymi parametrami klinicznymi, w analizie podstawowej uwzględniono użyteczności pochodzące z pierwszego punktu odcięcia danych z badania *CROWN* (marzec 2020 r.), natomiast dane kliniczne z września 2021 r. testowano (wraz z innymi parametrami modelu, dla których były dostępne dane w dwóch punktach odcięcia) w scenariuszu analizy wrażliwości.

Zgodnie z analizą producenta zawartą w *NICE TA670*, w celu uwzględnienia wpływu przerzutów do OUN na jakość życia, w modelu uwzględniono oddzielne wartości użyteczności dla zdarzeń progresji wewnątrzczaszkowej. W tym celu wykorzystano dane z badania *Roughley 2014* (użytego również w *NICE TA670*), w którym oceniono wpływ przerzutów do OUN w porównaniu do innych przerzutów pojawiających się u pacjentów w IV stadium NDRP. Oceniono, że wartość użyteczności związanej z przerzutem do mózgu wynosi 0,52 w porównaniu z innymi przerzutami (dla których użyteczność wyniosła 0,69). W analizie podstawowej przyjęto użyteczność 0,52 dla progresji wewnątrzczaszkowej (zgodnie z wartością uzyskaną w *Roughley 2014*), natomiast w ramach AW testowano alternatywny wariant z zastosowaniem mnożnika 75,36% ( $0,52/0,69$ ) do wartości użyteczności podczas progresji choroby (inne niż progresja do OUN).

Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40. Wartości użyteczności w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło	Komentarz
Bez progresji, w trakcie leczenia 1 linii	■	<i>CROWN</i>	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło	Komentarz
Bez progresji, po zakończeniu leczenia 1 linii	■		
Po progresji (nie-OUN) , w trakcie leczenia 1 linii *	■		Model zależny od statusu progresji / leczenia, niezależny od interwencji
Po progresji (nie-OUN) , po zakończeniu leczenia 1 linii	■		
Po progresji (do OUN)	0,52	<i>Roughley 2014</i>	Zgodnie z raportowaną wartością użyteczności dla przerzutów do mózgu

\* ze względu na założenie czasu leczenia maksymalnie do progresji choroby, użyteczność dla ww. stanu nie była uwzględniona w obliczeniach analizy podstawowej.

W ramach scenariuszowej AW, poza wspomnianym wariantem z badania *CROWN* (Tabela 38) testowano również zestawy użyteczności oparte na przeglądzie systematycznym (badanie *Chouaid 2013*; Tabela 41) oraz zestawy przyjęte w analizie *NICE TA536* (Tabela 42).

Tabela 41. Wartości użyteczności w *Chouaid 2013* (scenariusz AW).

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło	Komentarz
Bez progresji	0,71	<i>Chouaid 2013</i>	Na podstawie przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 4.7.1)
Po progresji	0,67		

Tabela 42. Wartości użyteczności w *TA536* (scenariusz AW).

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło	Komentarz
Bez progresji	0,814	<i>NICE TA536</i>	Otrzymane przy użyciu modelu mieszanego z danych ALEX EQ-5D
Po progresji	0,725		

We wszystkich wariantach scenariuszowej AW, użyteczność dla progresji do OUN przyjęto na podstawowym poziomie (0,52).

#### 4.7.3.2 Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W analizie podstawowej nie uwzględniano oddzielnie redukcji użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych przyjmując, że wpływ AEs na jakość życia jest już uwzględniony w przyjętych w modelu użytecznościach stanów zdrowotnych. Wariant z dodatkowym naliczeniem utraty użyteczności testowano w analizie scenariuszy w ramach AW. Zgodnie z *NICE TA670*, po uwzględnieniu zdarzeń niepożądanych zostanie zastosowane obniżenie wartości użyteczności o 0,037 do wszystkich zdarzeń z

wyjątkiem neutropenii, dla której poprawka wynosi 0,09 (na podstawie *Nafees 2008*). W modelu przyjęto, że analogicznie do neutropenii, czas trwania zdarzeń niepożądanych wynosi 5 dni.

W poniższej tabeli zamieszczono roczne obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 43. Całkowite obniżenie QALY spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Leczenie	Roczne obniżenie użyteczności spowodowane zajściem zdarzeń niepożądanych
Lorlatynib	-0,0002
Kryzotynib	-0,0002
Alektynib	0,0000
Cerytynib	-0,0002
Brygatynib	-0,0001

Wyniki omawianego wariantu AW przedstawiono w Rozdziale 7.4.2.

### 4.7.3.3 Użyteczności stanu zdrowia w zależności od wieku

W modelu wprowadzono opcję korekty użyteczności zależnie od wieku, z uwzględnieniem zależnych od wieku użyteczności w populacji ogólnej Polski (*Golicki 2021*). Opcja ta została wykorzystana w wariantcie podstawowym w celu uwzględnienia pogorszenia jakości życia w miarę starzenia się pacjenta.

Wartości użyteczności w zależności od wieku pacjenta przedstawia Tabela 44.

Tabela 44. Wartości użyteczności w zależności od grupy wiekowej w populacji ogólnej (*Golicki 2021*).

Grupa wiekowa	Użyteczność
18 do 24	0,983
25 do 34	0,975
35 do 44	0,967
45 do 54	0,935
55 do 64	0,900
65 do 74	0,860
75+	0,760

Korektę użyteczności związaną z wiekiem naliczano multiplikatywnie, poprzez wymnożenie przyjętych użyteczności stanów zdrowia z badania *CROWN* (zob. Rozdział 4.7.3.1) przez stosunek użyteczności w populacji ogólnej w aktualnym wieku pacjenta w modelu (np. 0,860 dla pacjentów w wieku 67 lat; zob.

Tabela 44) oraz użyteczności w populacji ogólnej dla średniego wieku pacjentów w badaniu, tj. wyjściowego wieku modelowanej kohorty (██████████).

Wariant analizy bez korekty użyteczności ze względu na wiek testowano w ramach scenariuszowej AW.

## 4.8 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- Koszty pierwszej linii leczenia, w tym:
  - Koszty lekowe (inhibitory ALK: lorlatynib, alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib),
  - Koszty administracji leczenia (wydanie leków w programie),
  - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie,
  - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania choroby po zakończeniu leczenia pierwszej linii,
- Koszty dalszych linii leczenia systemowego (koszty lekowe, administracja, diagnostyka i monitorowanie),
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

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

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022) w analizie uwzględniono trzy warianty rozliczania punktów dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r. przy czym w wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT i wybrany do realizacji przez Ministra Zdrowia. Pozostałe dwa warianty testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Tabela 45).



Tabela 45. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r.

Kategoria świadczeń w modelu	Średnia cena pkt w 2022r. (bez współczynnika korygującego)	Wariant I AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście	Wariant II AOTMiT poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej po proponowanym wzroście
SZP- programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny, monitorowanie skuteczności CTH)	1,03 zł	1,31 zł	1,35 zł
SZP- wartości hospitalizacji do grup JGP	1,12 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP- katalog produktów odrębnych (np. hospitalizacja do RTH)	1,12 zł	1,48 zł	1,59 zł
SZP- katalog radioterapii	1,03 zł	1,26 zł	1,29 zł
AOS- świadczenia ambulatoryjne (np. wizyty W11, W12)	1,18 zł	1,45 zł	1,54 zł
ASDK- diagnostyka obrazowa (badania med. nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,03 zł	1,27 zł	1,34 zł

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

## 4.8.1 Koszty pierwszej linii leczenia inhibitorami ALK w programie

### 4.8.1.1 Koszty lekowe lorlatynibu

Na podstawie wniosku o objęcie refundacją produktu Lorviqua, w analizie założono realizację leczenia lorlatynibem w ramach programu lekowego, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Lorviqua zostały przedstawione w Rozdziale 2.5.

Ceny opakowania jednostkowego dostępnych prezentacji leku Lorviqua (30 tab. a 100 mg oraz 90 tab. a 25 mg) z perspektywy płatnika publicznego (CHB) w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 46.

Tabela 46. Ceny jednostkowe produktu Lorviqua.

Prezentacja leku	Cena leku dla płatnika
<b>Wariant z uwzględnieniem RSS</b>	
Lorviqua 30 tab. a 100 mg	██████████
Lorviqua 90 tab. a 25 mg	██████████
<b>Wariant bez uwzględnienia RSS</b>	
Lorviqua 30 tab. a 100 mg	██████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Wyznaczone koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu (trwający 30 dni), z uwzględnieniem rzeczywistego rozkładu dawek lorlatynibu, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 49. Koszty lekowe lorlatynibu w przeliczeniu na cykl modelu.

Wariant	Koszt / cykl 30-dniowy
Z uwzględnieniem RSS	██████████
Bez uwzględnienia RSS	██████████

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

#### 4.8.1.2 Koszty lekowe komparatorów

Ceny jednostkowe opakowań produktów leczniczych Alecensa (alektynib), Alunbrig (brygatynib), Xalkori (kryzotynib), Zykadia (cerytynib) zgodne z obowiązującym od 1 września 2022 r. Obwieszczeniem MZ w sprawie listy leków refundowanych w Polsce (MZ 22/08/2022) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Ceny urzędowe komparatorów (ALE, BRY, CER i KRY).

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Alektynib (ALE)	Alecensa, 224 kaps. a 150 mg	22 826,62 zł	23 967,95 zł	23 967,95 zł
Brygatynib (BRY)	Alunbrig, 28 tab. a 180 mg	17 567,28 zł	18 445,64 zł	18 445,64 zł
	Alunbrig, 28 tab. a 90 mg	8 783,64 zł	9 222,82 zł	9 222,82 zł
	Alunbrig, 28 tab. a 30 mg	2 927,88 zł	3 074,27 zł	3 074,27 zł
	Alunbrig, 28 tab. (7 tab. 90 mg + 21 ta. 180 mg)	17 567,28 zł	18 445,64 zł	16 139,94 zł
Kryzotynib (KRY)	Xalkori, 60 kaps. a 200 mg	13 940,42 zł	14 637,44 zł	14 637,44 zł
	Xalkori, 60 kaps. a 250 mg	17 425,53 zł	18 296,81 zł	18 296,81 zł
Cerytynib (CER)	Zykadia, 150 kaps. a 150 mg	21 089,56 zł	22 144,04 zł	22 144,04 zł

Biorąc pod uwagę, że dla większości leków dostępnych w programach lekowych obowiązują poufne instrumenty dzielenia ryzyka, których realizacja skutkuje redukcją kosztów leczenia dla płatnika, podjęto próbę oszacowania cen efektywnych poszczególnych substancji w oparciu o dwa alternatywne źródła danych:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



- na podstawie danych NFZ dotyczących kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg substancji czynnych w 2021 roku (styczeń-grudzień) 2021 roku (DGL 23/02/2022, UR NFZ 3/2022).

W poniższej tabeli zestawiono ceny leków w przeliczeniu na 1 miligram substancji czynnych, pochodzące z portalu Platforma zakupowa. Szczegółowe dane dotyczące przetargów zamieszczono w Załączniku 11.3.

Tabela 51. Podsumowanie informacji dotyczących przetargów na leki Alecensa, Alunbrig, Xalkori i Zyka-dia.

Substancja czynna	Podmiot oferujący	Cena brutto/mg
kryzotynib	Pfizer	██████
alektynib	Roche	██████
cerytynib	Farmacol-Logistyka	██████
brygatynib	Takeda Pharma	██████

Dane źródłowe wraz z kalkulacją ceny miligrama substancji czynnych w oparciu o dane DGL przedstawia Tabela 52.

Tabela 52. Oszacowanie średniej ceny refundacji komparatorów w programie B.6 w 2021 r.

Lek	Wartość refundacji w programie B.6	Liczba zrefundowanych mg w programie B.6	Średnia cena / mg
Kryzotynib	4 665 296 zł	7 844 250	0,5947 zł
Alektynib	10 986 840 zł	42 793 800	0,2567 zł
Cerytynib	41 276 zł	67 500	0,6115 zł
Brygatynib	706 627 zł	409 080	1,7274 zł
źródło	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. (DGL 23/02/2022)	Leczenie szpitalne- programy lekowe – jednostki rozliczeniowe. Załącznik do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. (UR NFZ 3/2022)	Iloraz powyższych wartości

Tabela 53.

Produkt leczniczy		

W poniższej tabeli porównano ceny za 1 mg leków: alektynibu, brygatynibu, kryzotynibu i cerytynibu pochodzące z omówionych źródeł.

Tabela 54. Zestawienie cen za 1 mg alektynibu, brygatynibu, kryzotynibu i cerytynibu pochodzących z przetargów oraz raportów DGL i sprawozdań NFZ.

Substancja czynna		cena z przetargów	średnia cena wg NFZ (2021)
Kryzotynib			0,5947 zł
Alektynib	-		0,2567 zł
Cerytynib	-		0,6115 zł
Brygatynib	-		1,7274 zł

Aktualne ceny przetargowe kryzotynibu, alektynibu i cerytynibu są spójne ze średnimi cenami na podstawie danych NFZ (minimalne różnice mogą wynikać z możliwego niewielkiego błędu oszacowania ceny na podstawie NFZ, spowodowanego różnymi punktami odcięcia danych w momencie przygotowywania analiz DGL 23/02/2022 i UR NFZ 3/2022).

Zestawienie cen jednostkowych komparatorów przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Ceny jednostkowe komparatorów (za miligram substancji czynnej) przyjęte w analizie podstawowej.

Substancja czynna	wybrana opcja cenowa	wybrana cena
Kryzotynib		
Alektynib		
Cerytynib		
Brygatynib		

Średnie dobowe dawki inhibitorów ALK przyjęto – podobnie jak dla lorlatynibu – na poziomie dawek rzeczywistych, tj. z uwzględnieniem intensywności dawki uwzględniającej możliwe przerwy w leczeniu i redukcje dawek. Dawki te wyznaczono jako iloczyn dawek planowych (zgodnych z dawkowaniem zalecanym w ChPL i programie lekowym), tj.

- alektynib – dwa razy dziennie w dawce 600 mg (łączna dawka dzienna 1200 mg) (*ChPL Alecensa*),
- brygatynib – dawka początkowa 90 mg raz na dobę przez pierwsze 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę (*ChPL Alunbrig*),
- cerytynib – raz dziennie w dawce 450 mg (*ChPL Zykadia*),
- kryzotynib – 250 mg dwa razy dziennie (łączna dzienna dawka 500 mg) (*ChPL Xalkori*).

oraz względnych intensywności dawki (RDI) pochodzących z badań RCT dla poszczególnych leków. Szczegóły przyjętych schematów dawkowania przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 56. Schemat dawkowania alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu.

Lek	Dawka planowa na podanie	RDI	Źródło dla RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI	Częstość dawkowania	Długość pojedynczego cyklu leczenia
Alektynib	600 mg	95,6%	<i>NICE TA536/Peters 2017</i>	573,6 mg	Dwa raz na dzień	28 dni
Brygatynib	157,5 mg (cykl 1) 180 mg (cykl 2+) *	85,5%	<i>NICE TA670</i>	134,7 mg (cykl 1) 153,9 mg (cykl 2+) *	Raz na dzień	28 dni
Cerytynib	450 mg	92,2%	<i>ASCEND-8; Loong 2020</i>	432,5 mg	Raz na dzień	30 dni

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Lek	Dawka planowa na podanie	RDI	Źródło dla RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI	Częstość dawkowania	Długość pojedynczego cyklu leczenia
Kryzotynib	250 mg	■	CSR CROWN; Tab. 14.4.3.7	■	Dwa razy na dzień	30 dni

\* cykl 28 dniowy

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

Tabela 57. Koszty lekowe alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu w przeliczeniu na cykl modelu.

Lek	Koszt jednostkowy miligrama	Dawka planowa / dobę	RDI	Koszt na cykl modelu (30-dni)
Alektynib	■	1 200 mg	95,6%	■
Brygatynib	■	90 mg (1-7 dz.) 180 mg (po 7 dn.)	85,5%	■
Cerytynib	■	450 mg	92,2%	■
Kryzotynib	■	500 mg	■	■

Analogicznie jak w ramieniu lorlatynibu, koszt inhibitorów ALK naliczono proporcjonalnie do odsetka kohorty pozostającego na pierwszej linii leczenia (wyznaczonego przy pomocy krzywej czasu trwania leczenia).

#### 4.8.1.3 Koszty wizyt związanych z wydaniem leków

Inhibitory ALK (lorlatynib oraz każdy z komparatorów) są dostępne w postaci tabletek lub kapsułek i podawane doustnie, w związku z czym w analizie podstawowej założono, że raz na 4 tygodnie (28 dni) rozliczana będzie wizyta, w ramach której pacjentowi zostanie wydany lek na następny okres. Wizyta ta będzie rozliczona jako świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” za 108,16 punktów (zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL).

Tabela 58. Wycena świadczenia w celu wydania leków.

Świadczenie	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Referencja
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,35 zł	146,02 zł	zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Założenie wizyty ambulatoryjnej co 4 tygodnie jest zgodne z częstotliwością wykonywania badań monitorujących w programie B.6, w związku z czym w modelu nie uwzględniano dodatkowych wizyt monitorujących. Koszty wizyt ambulatoryjnych w przeliczeniu na cykl przedstawia Tabela 59.

Tabela 59. Koszty administracji leczenie w przeliczeniu na cykl modelu.

Świadczenie	Koszt jednostkowy	Koszt na cykl (30 dni)
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	146,02 zł	156,45 zł

Koszty wizyty naliczono proporcjonalnie do odsetka kohorty pozostającego w programie (wyznaczonego przy pomocy krzywej czasu trwania leczenia).

#### 4.8.1.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia w programie

Ze względu na refundację inhibitorów ALK w ramach programu lekowego, w analizie założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem w okresie trwania leczenia pierwszej linii (zarówno lorlatynibem jak i komparatorami) będzie zawarta w rocznym ryczałcie diagnostycznym. Dla programu B.6, w ramach którego dostępny byłby lorlatynib ryczałt ten wynosi 3 927 pkt (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”, zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL); wycenę punktową i monetarną świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Wycena świadczenia ryczałtu za diagnostykę w programie B.6.

Świadczenie	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Referencja
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca	3 927	1,35 zł	5 301,45 zł	zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL

Koszt diagnostyki przypadający na 30-dniowy cykl modelu, obliczony proporcjonalnie do ryczałtu rocznego, przedstawia Tabela 61.

Tabela 61. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w programie.

Świadczenie	Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt w przeliczeniu na cykl modelu
Diagnostyka w ramach programu lekowego	5 301,45 zł	435,44 zł

Koszty ryczałtu za diagnostykę uwzględniano w każdym cyklu modelu u odsetka pacjentów pozostających na leczeniu w programie.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



#### 4.8.1.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

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

Tabela 62. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Kategoria	Świadczenie/lek	Koszt jednostkowy	Założenie	Zużycie zasobów (w jednostkach)	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt całkowity leczenia zdarzenia
<b>Hipercholesterolemia (założenia modelu globalnego)</b>						
<b>Hypertrójglicydemia (założenia modelu globalnego)</b>						
<b>Wzrost masy ciała</b>						
Wizyta lekarska	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	67,76 zł	1 wizyta na określenie dalszego postępowania.	1	50%	33,88 zł
<b>Neutropenia (za AE Zytiga 2018)</b>						
Wizyta lekarska	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu	67,76 zł	Wizyta na określenie dalszego postępowania oraz wizyta kończąca leczenie.	2	50%	
Hospitalizacja <sup>1)</sup>	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „S05 Zaburzenia krzepliwości,	9 327,59 zł	Jedna hospitalizacja związana. Koszt hospitalizacji wyznaczono ważąc średnie wartości hospitalizacji z trzech grup JGP, za wagi	1	5%	497,65 zł

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Kategoria	Świadczenie/lek	Koszt jednostkowy	Założenie	Zużycie zasobów (w jednostkach)	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt całkowity leczenia zdarzenia
	inne choroby krwi i śledziony >10 dni <sup>1)</sup>		przyjmując ilość hospitalizacji rozlicznych w ramach danej grupy: 8 225 dla grupy S05,			
	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia”	3 035,18 zł	16 094 dla grupy S06,			
	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni”	941,87 zł	12 967 dla grupy S07.			
Lek przeciwneutropeniczny	Filgrastim	0,11 zł/mg	Dawka 5mcg/kg masy ciała podawana raz dziennie przez 14 dni.	4 575 mcg	50%	
<b>Anemia</b>						
<b>Zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>						
<b>Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi</b>						
<b>Zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy</b>						
<b>Nadciśnienie</b>						
<b>Wzrost aktywności amylazy</b>						
<b>Zwiększenie poziomu lipazy</b>						
<b>Obniżenie liczby neutrofilii</b>						

<sup>1)</sup> Wyznaczając koszt hospitalizacji posłużono się danymi ze *statystyki.nfz.gov.pl* za 2020 rok; wartości punktowe przeliczono na monetarne przyjmując cenę punktu zgodnie z Wariantem 2 AOTMIT (Tabela 45).

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 4.6.2.4 wyznaczono następujące roczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramionach modelu.

Loqviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 63. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Roczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
Lorlatynib	■
Kryzotynib	■
Alektynib	■
Cerytynib	■
Brygatynib	■

Powyższy koszt, po przeliczeniu na cykl 30-dniowy, naliczano w każdym cyklu trwania leczenia pierwszoliniowego.

#### 4.8.2 Koszty monitorowania choroby po zakończeniu leczenia pierwszej linii

Koszty związane z monitorowaniem i diagnostyką w stanach zdrowotnych po zakończeniu leczenia pierwszej linii określono w oparciu o zużycie zasobów przyjęte w globalnym modelu ekonomicznym, dostosowane do warunków polskich pod względem sposobu rozliczania świadczeń (w szczególności, pominięto świadczenia rozliczane stawką kapitałową oraz wyceny badań laboratoryjnych, które w warunkach polskich uwzględnione są w wycenie wizyty specjalistycznej).

Jednostkowe wyceny punktowe i monetarne uwzględnionych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS, ASDK, SZP i SZP-RTH.

Świadczenie	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Referencja
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,54 zł	115,50 zł	zał. 5a do NFZ 61/2022/DSOZ
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415	1,34 zł	556,10 zł	zał. 5a do NFZ 61/2022/DSOZ
MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	746	1,34 zł	999,64 zł	zał. 1b do NFZ 61/2022/DSOZ
Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571	1,29 zł	18 796,59 zł / pełny cykl leczenia	zał. 1d do NFZ 1/2022/DSOZ
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2 812	1,29 zł	3 627,48 zł / pełny cykl leczenia	zał. 1d do NFZ 1/2022/DSOZ
Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów	746	1,59 zł	559,68 zł / osobodzień	zał. 1b do NFZ 61/2022/DSOZ

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Świadczenie	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Referencja
zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.				
JGP – A11: Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe	20 577,55 *	1,59 zł	32 718,30 zł	zał. 1 do NFZ 41/2022/DSOZ; Statystyki NFZ

\* średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 r. wg Statystyk JGP

Łączny koszt radioterapii stereotaktycznej obliczono przy założeniu średnio 2 tygodni leczenia, co odpowiada liczbie 10 osobodni hospitalizacji (RTH podaje się standardowo 5 razy w tygodniu). Analogicznie, koszt paliatywnej RTH obliczono przy założeniu średnio 6 tygodni leczenia (30 osobodni hospitalizacji). Łączny koszt pełnego cyklu leczenia wraz z hospitalizacją do RTH wyniósł 24 393,39 zł (stereotaktyczna RTH) i 20 417,88 zł (paliatywna RTH).

Dodatkowo na podstawie analizy dla brygatynibu (TA670) przyjęto, że u 10% pacjentów po wystąpieniu progresji do OUN, podawane będą leki steroidowe (deksametazon w dawce 8 mg) – koszt 1 mg deksametazonu wynosi 0,640 zł (MZ 22/08/2022).

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

Tabela 65. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem po zakończeniu leczenia 1 linii.

Status leczenia	Założenie	Liczba świadczeń / miesiąc	% pacjentów otrzymujących świadczenie	Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt w przeliczeniu na cykl modelu
Po progresji choroby (bez przerzutów do OUN); PFS	Wizyta u onkologa	■	■	■	
	Badanie tomografii komputerowej	■	■	■	■
	Badanie rezonansu magnetycznego	■	■	■	
Po progresji choroby (z przerzutami do OUN)	Wizyta u onkologa	■	■	■	
	Badanie tomografii komputerowej	■	■	■	■
	Badanie rezonansu magnetycznego	■	■	■	
	Deksametazon	■	■	■	

Koszty te naliczono w modelu u pacjentów którzy zakończyli leczenie 1 linii (i dożyli danego cyklu modelu), przy czym pacjentom znajdującym się w stanie progresji wewnątrzczaszkowej naliczono ■ / cykl, a pozostałym pacjentom – ■

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 4.8.3 Koszty związane z kolejną linią leczenia

W analizie zostały uwzględnione koszty związane z zastosowaniem dalszych linii leczenia systemowego po progresji choroby (tj. po zakończeniu terapii inhibitorem ALK w ramach pierwszej linii leczenia). Założono, że struktura dalszego leczenia wpływa jedynie na koszty, nie biorąc pod uwagę zmiany skuteczności. Zakłada się, że powyższe założenia zostały uwzględnione w dalszych etapach analizy do modelowania całkowitego przeżycia.

Liczbę pacjentów, którzy mogą otrzymać dalsze leczenie w każdym cyklu modelu oszacowano jako odsetek osób, które opuściły stan PFS w tym cyklu i pozostają przy życiu. Odsetek ten szacowano w oparciu o liczbę zgonów przed i po progresji w łącznej populacji badania *CROWN*. Założono, że przyjęte prawdopodobieństwo jest niezmiennie w czasie i może być zastosowane do wszystkich ramion leczenia. Koncepcja ta jest spójna z podejściem uznanym w modelu dla drugiej linii leczenia lorlatynibem i jest uproszczonym założeniem umożliwiającym oszacowanie liczby pacjentów w każdym cyklu, u których nastąpiła progresja choroby, tym samym kwalifikujących się do dalszego leczenia. Podejście to jest konieczne w modelu przeżycia podzielonego, w którym przejścia między kolejnymi stanami zdrowia nie są modelowane, lecz przyporządkowanie do danego stanu w każdym cyklu określane jest na podstawie krzywych przeżycia.

Wskutek powyższego, całkowity koszt dalszych linii leczenia jest naliczany jednorazowo w momencie wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w rzeczywistości dalsze leczenie będzie rozłożone w czasie. W wyniku tego może dojść do niewielkiego przeszacowania kosztów późniejszego leczenia związanego z niższym dyskontowaniem kosztów niż w przypadku rozłożenia kosztów dalszego leczenia w czasie; przyjęte podejście nie powinno mieć jednak znaczącego wpływu na wyniki analizy zważywszy, że średni koszt dalszego leczenia wg danych z badania *CROWN* nieznacznie przekraczał okres 1 roku.

#### 4.8.3.1 Struktura dalszego leczenia systemowego

W modelu ekonomicznym dostępne są dwie opcje związane z rozkładem dalszych linii leczenia systemowego: na podstawie danych z kluczowych badań RCT dla poszczególnych leków oraz w oparciu o oszacowania własne użytkownika. Zaletą pierwszego podejścia jest spójność źródeł oszacowania rozkładu dalszego leczenia i skuteczności klinicznej, jednak poważne ograniczenie w wykorzystaniu danych z badań RCT stanowi fakt, że badania pochodzą z różnych okresów czasowych, tj. zakres dostępnych opcji dalszego leczenia mógł być inny, ponadto w badaniach nie obowiązywały obowiązujące w Polsce

ograniczenia refundacyjne (stosowano m.in. immunoterapię, która w polskich warunkach jest finansowana wyłącznie po wykluczeniu rearanżacji ALK) oraz ograniczenia programu lekowego związane np. z możliwością zastosowania niektórych sekwencji inhibitorów ALK (np. kryzotynib po innym inhibitorze, lorlatynib bezpośrednio po kryzotynibie). W związku z powyższymi zastrzeżeniami, w analizie podstawowej założono strukturę dalszego leczenia w oparciu o uwarunkowania polskiego programu lekowego, natomiast wariant oparty na danych z badań RCT testowano w analizie scenariuszy. Rozkład dalszego leczenia w analizie podstawowej określono w oparciu o następujące założenia:

- Średnia liczba otrzymanych dalszych terapii u pacjenta leczonego drugą linią wynosi [REDACTED]
- Udziały poszczególnych inhibitorów ALK określono w oparciu o oszacowane udziały LOR, ALE, BRY, KRY i CER w drugiej i dalszych liniach leczenia na podstawie danych NFZ, przyjmując następujące ograniczenia programu lekowego: brak możliwości zastosowania tego samego inhibitora co w pierwszej linii; brak możliwości zastosowania kryzotynibu po innym inhibitorze ALK)
- Jako terapię inną niż inhibitory ALK przyjęto standardową chemioterapię dwulekową pemetreksedem i cisplatyną (pominięto nierefundowaną u pacjentów z rearanżacją ALK immunoterapię, nie uwzględniono także nintedanibu zakładając jego znikomy udział w populacji, dla której dostępne jest refundowane leczenie celowane).

Oszacowane na tej podstawie odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w zależności od otrzymanej terapii 1-liniowej przedstawia Tabela 66 .

Tabela 66. Udziały leków w kolejnych liniach leczenia (analiza podstawowa).

Dalsze linie leczenia ↓	Pierwsza linia leczenia				
	Lorlatynib	Kryzotynib	Alektynib	Cerytynib	Brygatynib
Alektynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryzotynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cerytynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Dalsze linie leczenia ↓	Pierwsza linia leczenia				
	Lorlatynib	Kryzotynib	Alektynib	Cerytynib	Brygatynib
Brygatynib	■	■	■	■	■
Lorlatynib	■	■	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono czas trwania terapii stosowanych w drugiej linii leczenia, przyjęty w analizie podstawowej.

Tabela 67. Czas trwania terapii w drugiej linii leczenia dla rozpatrywanych terapii.

Terapia	Czas trwania [tygodnie]	Źródło
Inhibitory ALK	63,83	Badanie CROWN
Pozostałe rodzaje leczenia	34,92	Badanie CROWN

Uwzględniona w analizie wrażliwości struktura leczenia na podstawie badań RCT jest dostępna w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Subs trt costs')

#### 4.8.3.2 Koszty jednostkowe dalszego leczenia systemowego

Ceny jednostkowe inhibitorów ALK omówiono w Rozdziałach 4.8.1.1 (Tabela 46) i 4.8.1.2 (Tabela 55). Ceny jednostkowe chemioterapii (pemetreksed, cisplatyna) przyjęto na poziomie średniego kosztu rozliczenia substancji czynnych w 2022 r. (styczeń-maj) raportowanego w komunikacie DGL NFZ (DGL 28/07/2022; szczegóły w załączniku 11.4, Tabela 110). Ceny efektywne immunoterapii (atezolizumab) i inhibitora VEGF (nintedanib), tj. leków uwzględnionych wyłącznie w scenariuszu AW z założeniem struktury leczenia z badań RCT, oszacowano na podstawie dokumentacji przetargowych zamieszczonej na portalu platformazakupowa.pl (zob. Tabela 68; szczegóły w załączniku 11.4, Tabela 111).

Tabela 68. Ceny jednostkowe pozostałych (innych niż inhibitory ALK) leków stosowanych w dalszych liniach leczenia.

Terapia	Lek	Cena jednostkowa [zł/mg]	Źródło
Chemioterapia	Pemetreksed	0,3911 zł	DGL 28/07/2022
	Cisplatyna	0,4979 zł	DGL 28/07/2022
Immunoterapia (wyłącznie scenariusz AW)	Atezolizumab	■	platformazakupowa.pl
VEGF-R (wyłącznie scenariusz AW)	Nintedanib	■	platformazakupowa.pl

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Poza kosztami leków, w analizie uwzględniono również koszty związane z podaniem / wydaniem leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (w programie lub w ramach katalogu chemioterapii). Wyceny punktowe i monetarne odpowiednich świadczeń z zakresu programów lekowych i katalogu chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 69. Wyceny świadczeń związanych z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem dalszych linii leczenia.**

Świadczenie	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Referencja
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,35 zł	146,02 zł	zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,35 zł	657,07 zł	zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,35 zł	526,50 zł	zał. 1 do NFZ 44/2022/DGL
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca	3 927	1,35 zł	5 301,45 zł	zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,35 zł	365,04 zł	zał. 1j do NFZ 17/2022/DGL

W kalkulacjach przyjęto następujące założenia:

Zgodnie z założeniami dla leczenia pierwszoliniowego (zob. Rozdział 4.8.1.3), dla leków stosowanych doustnie (inhibitory ALK, nintedanib) przyjęto 1 poradę „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” co 4 tygodnie, natomiast w przypadku chemioterapii i immunoterapii naliczano hospitalizację jednodniową w dniu podania leczenia (odpowiednio świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” dla CTH i „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu dla immunoterapii”, raz na 3 tygodnie)

Podobnie, dla leków stosowanych w programie B.6 (inhibitory ALK, immunoterapia, inhibitor VEGF) naliczano ryczałt za diagnostykę w programie, natomiast w przypadku chemioterapii naliczano co miesiąc świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”.

### 4.8.3.3 Zużycie leków

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania pemetreksedu, cisplatyny, atezolizumabu i nintedanibu (Tabela 70). Schematy dawkowania inhibitorów ALK są takie same jak dla pierwszej linii

**Lorviqua® (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



leczenia; z uwagi na brak specyficznych dla II linii danych dotyczących RDI oraz w celu zachowania spójności z kalkulacjami dla pozostałych leków, w obliczeniach przyjęto – ze względu na brak danych dotyczących RDI dla wskazania leczenia drugiego/trzeciego rzutu – planowe dawki inhibitorów ALK.

Tabela 70. Schematy dawkowania pozostałych (innych niż inhibitory ALK) leków stosowanych w dalszych liniach leczenia.

Nazwa schematów	Dawkowanie	Źródło
Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 3 tygodnie	ChPL Pemetrexed
Cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup> i.v. co 3 tygodnie, nie więcej niż 3 cykle	ChPL Pemetrexed
Atezolizumab (wyłącznie scenariusz AW)	1200 mg i.v. co 3 tygodnie	ChPL Tecentriq
Nintedanib (wyłącznie scenariusz AW)	2 razy 200 mg p.o. /dzień	CHPL Vargatef

#### 4.8.3.4 Całkowity koszt dalszego leczenia

Całkowity koszt poszczególnych schematów leczenia stosowanych w drugiej i kolejnych liniach przedstawia Tabela 71.

Tabela 71. Koszty dalszych linii leczenia.

Nazwa schematów	Koszt / miesiąc	Średni czas leczenia (mies.)	Koszt całkowity
Alektynib	████████	██	████████
Kryzotynib	████████	██	████████
Cerytynib	████████	██	████████
Brygatynib	████████	██	████████
Lorlatynib	████████	██	████████
CTH	████████	██	████████
Immunoterapia (wyłącznie scenariusz AW)	████████	██	████████
Inhibitor VEGF (wyłącznie scenariusz AW)	████████	██	████████

\* uwzględniono ponadto ograniczenie do max 3 cykli leczenia (9 tyg.) cisplatyny

Średni ważony koszt dalszego leczenia dla porównywanych ramion leczenia pierwszoliniowego obliczono jako sumę iloczynów odsetków pacjentów otrzymujących dany rodzaj leczenia (Tabela 66) i całkowitych kosztów leczenia (Tabela 71).

### 4.8.1 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla atezolizumabu, *AE Tecentriq 2018*. Koszt przyjęty w tej analizie wyniósł 6 398,28 zł na jednego pacjenta (koszt wyznaczony w oparciu o opinie ekspertów klinicznych) i pochodził pierwotnie z analizy *AE Opdivo 2015*. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2021 (114,4%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednego pacjenta oszacowano na  $6\,398,28\text{ zł} \times 114,4\% = 7\,319,76\text{ zł}$  łączny koszt opieki końca życia oszacowano na 7 319,76 zł. Koszt ten naliczano w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

## 5 Walidacja modelu

### 5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

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

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.4 .

## 5.2 Walidacja konwergencji

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

## 5.3 Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono innych (poza badaniem *CROWN*) długookresowych badań, których wyniki można porównać z projekcjami modelu ekonomicznego dla rozważanej interwencji (lorlatynib), dlatego porównania wyników zdrowotnych uzyskanych w modelu dokonano dla komparatorów, w oparciu o badania RCT z co najmniej 3-letnim maksymalnym horyzontem obserwacji PFS lub OS, uwzględnione w analizie klinicznej: *ALEX* (alektynib, kryzotynib; *Mok 2020*) i *ALTA-1L* (brygatynib, kryzotynib; *Camidge 2021*).

Uzyskane w badaniach klinicznych mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia bez progresji (PFS), jak również 36-, 48- i 60-miesięczne odsetki przeżycia całkowitego zestawiono z analogicznymi wartościami obliczonymi w modelu ekonomicznym (analiza podstawowa) na podstawie przeprowadzonego modelowania przeżycia. Walidację wyników przedstawiono kolejno dla kryzotynibu (Tabela 72), alektynibu (Tabela 73) i brygatynibu (Tabela 74). Ze względu na krótki horyzont obserwacji PFS oraz brak oceny OS w badaniu dla cerytynibu 450 mg (*ASCEND-8*; *Cho 2019*), walidacja projekcji przeżycia w modelu dla cerytynibu nie była możliwa.

Tabela 72. Porównanie wyników modelu z wynikami badania klinicznego – ramię kryzotyribu.

Punkt końcowy	KRY- model ekonomiczny	KRY (ALEX, Mok 2020)	KRY (ALTA-1L, Camidge 2021)
% OS (36 mies.)	65%	57%	68%
% OS (48 mies.)	55%	51%	60%
% OS (60 mies.)	46%	46%	b.d.
Mediana OS (mies.)	54,2	57,4	nie osiągnięto
Mediana PFS (mies.)	10,8	10,4	11,0

Tabela 73. Porównanie wyników modelu z wynikami badania klinicznego – ramię alektynibu.

Punkt końcowy	ALE- model ekonomiczny	ALE (ALEX, Mok 2020)
% OS (36 mies.)	78%	67%
% OS (48 mies.)	70%	65%
% OS (60 mies.)	64%	63%
Mediana OS (mies.)	86,7	nie osiągnięto
Mediana PFS (mies.)	22,7	25,7

Tabela 74. Porównanie wyników modelu z wynikami badania klinicznego – ramię brygatynibu.

Punkt końcowy	BRY- model ekonomiczny	BRY (ALTA-1L, Camidge 2021)
% OS (36 mies.)	78%	67%
% OS (48 mies.)	70%	65%
% OS (60 mies.)	64%	63%
Mediana OS (mies.)	86,7	nie osiągnięto
Mediana PFS (mies.)	22,7	25,7

Projekcje przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w modelu ekonomicznym w ramieniu kryzotyribu są wysoce zgodne z wynikami badań klinicznych w horyzoncie 5 lat od inicjacji leczenia celowanego: 5-letnie odsetki przeżycia całkowitego w modelu i w badaniu ALEX były jednakowe (46%), a mediany OS różniły się nieznacznie (54 vs 57 mies.); podobnie, wymodelowana mediana PFS wyniosła 10,8 mies. i była zbliżona do obu badań RCT (10,4-11 mies.).

Porównując projekcje modelu z wynikami badania RCT w ramieniu alektynibu, zaobserwowano nieco wyższe odsetki przeżyć 3-4 letnich w modelu, jednak różnica ta zanikała w 60 miesiącu (64% vs 63%). Porównanie median OS nie było możliwe ze względu na niewystarczający horyzont obserwacji w badaniu ALEX (mediana nie osiągnięta), natomiast zestawienie median PFS wskazuje na wiarygodną projekcję modelu ekonomicznego (23 mies. vs 26 mies.).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Walidacja modelu w ramieniu brygatynibu, wykonana w nieco krótszym horyzoncie (4 lat) niż dla pozostałych komparatorów, wskazuje na zbliżone wyniki modelowania z wynikami badania ALTA-1L: 36- i 48-miesięczne odsetki przeżyć różniły się max. o 5 p.p., przy czym porównanie median nie było możliwe ze względu na nieosiągnięcie mediany w horyzoncie badania RCT. Podobnie jak w przypadku alektynibu, projektowana w modelu mediana PFS była o 3 miesiące krótsza niż w badaniu (21 vs 24 mies.), co wskazuje na zadowalającą zgodność modelu z danymi obserwacyjnymi.

Ograniczeniem przeprowadzonej walidacji jest stosunkowo krótki maksymalny okres obserwacji OS w badaniach klinicznych (max. 5 lat), co uniemożliwia ocenę wiarygodności długookresowych (10 lat i dłużej) projekcji modelu ekonomicznego. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę zakres dostępnych danych empirycznych z badań RCT, wyniki modelu w zakresie czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji chorych z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK, rozpoczynających leczenie celowane anty-ALK, można uznać za pozytywnie zwalidowane.

## 6 Zestawienie parametrów modelu

### 6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 75.

Tabela 75. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry dotyczące efektywności klinicznej</b>		
Odcięcie danych z badania CROWN	Marzec 2020	założenie własne
Krzywe OS dla lorlatynibu i kryzotynibu	Krzywe parametryczne Weibulla (dopasowane niezależnie); parametry modeli: Tabela 11, Tabela 12	dopasowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania CROWN
Krzywe PFS dla lorlatynibu i kryzotynibu	Krzywe parametryczne wykładnicze (dopasowane niezależnie); parametry modeli: Tabela 16, Tabela 17	dopasowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania CROWN
Krzywe CNS- PFS dla lorlatynibu i kryzotynibu	Krzywe parametryczne wykładnicze (dopasowane niezależnie); parametry modeli: Tabela 21, Tabela 22	dopasowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania CROWN
Krzywe ToT dla lorlatynibu i kryzotynibu	Krzywe parametryczne wykładnicze (dopasowane niezależnie); parametry modeli: Tabela 27, Tabela 28	dopasowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania CROWN
Przeżycie całkowite: HR dla kryzotynib vs. alektynib	0,58	NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie całkowite: HR dla kryzotynib vs. brygatynib	0,81	NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie całkowite: HR dla kryzotynib vs. cerytynib	0,90	Ze względu na brak danych OS dla cerytynibu założono efekt jak dla PFS zgodnie z NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie bez progresji choroby: HR dla kryzotynib vs. alektynib	0,46	NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie bez progresji choroby: HR dla kryzotynib vs. brygatynib	0,52	NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie bez progresji choroby: HR dla kryzotynib vs. cerytynib	0,90	NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie bez progresji choroby do OUN: HR dla kryzotynib vs. alektynib	0,46	Ze względu na brak wiarygodnej NMA dla IC-PFS założono efekt jak dla PFS zgodnie z NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie bez progresji choroby do OUN: HR dla kryzotynib vs. brygatynib	0,52	Ze względu na brak wiarygodnej NMA dla IC-PFS założono efekt jak dla PFS zgodnie z NMA (AKL Lorviqua 2022)
Przeżycie bez progresji choroby do OUN: HR dla kryzotynib vs. cerytynib	0,90	Ze względu na brak wiarygodnej NMA dla IC-PFS założono efekt jak dla PFS zgodnie z NMA (AKL Lorviqua 2022)
Krzywe ToT dla pozostałych komparatorów (ALE, BRY, CER)	Krzywe parametryczne wykładnicze dopasowane do mediany czasu leczenia; zob. Tabela 31, z ograniczeniem leczenia max do progresji (tj. krzywa ToT ≤ PFS)	Mok 2020 (badanie ALEX), NICE TA670, Cho 2019 (badanie ASCEND-8)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 32)	CROWN, Mok 2020 (badanie ALEX), NICE TA670, Cho 2019 (badanie ASCEND-8)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby, poddawani leczeniu”	■	CROWN
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby, niepoddawani leczeniu”	■	CROWN
Użyteczność w stanie „Bez progresji do OUN, poddawani leczeniu”	■	CROWN
Użyteczność w stanie „Bez progresji do OUN, niepoddawani leczeniu”	■	CROWN
Użyteczność w stanie „Z progresją do OUN, poddawani leczeniu”	■	CROWN
Użyteczność w stanie „Z progresją do OUN, niepoddawani leczeniu”	■	CROWN
<b>Parametry kosztowe</b>		
Cena zbytu netto opakowania Lorviqua 30 tab. a 100 mg	■	■
Cena zbytu netto opakowania Lorviqua 90 tab. a 25 mg	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Dawka dobową lorlatynibu	Zmienna tabelaryczna – zgodnie z rozkładem dawek (szczegóły w AE Lorviqua 2022); ■	Badanie CROWN
Planowa dawka dobową kryzotynibu	500 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6
Planowa dawka dobową alektynibu	1 200 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6
Planowa dawka dobową brygatynibu	90 mg (dni 1-7), następnie 180 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Planowa dawka dobowa cerytynibu	450 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6
Intensywność dawkowania kryzotynibu	■	Badanie CROWN
Intensywność dawkowania alektynibu	■	TA536/Peters et al. (2017)
Intensywność dawkowania brygatynibu	■	TA670
Intensywność dawkowania cerytynibu	■	ASCEND-8; Loong (2020)
Cena punktu dla świadczeń z zakresu leczenia szpitalne – programy lekowe i chemioterapia	1,35 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny, monitorowanie skuteczności CTH)	1,35 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- wartości hospitalizacji do grup JGP	1,59 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- katalog produktów odrębnych (np. hospitalizacja do RTH)	1,59 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- katalog radioterapii	1,29 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – AOS- świadczenia ambulatoryjne (np. wizyty W11, W12)	1,54 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – ASDK- diagnostyka obrazowa (badania med. nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,34 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Wycena punktowa wizyty związanej z wydaniem inhibitorów ALK	108,16 pkt	zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL
Częstość wizyt związanych z wydaniem leków / monitorowaniem leczenia inhibitorami ALK	Co 4 tygodnie	Założenie własne, zgodne z wnioskowanym i istniejącym programem lekowym B.6
Wycena punktowa hospitalizacji w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 pkt	zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL
Wycena punktowa hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu CTH	390 pkt	zał. 1 do NFZ 44/2022/DGL
Wycena punktowa rocznego ryczałtu diagnostycznego w programie lekowym raka płuca	3 927 pkt	zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL
Wycena punktowa okresowej oceny skuteczności chemioterapii	270,40 pkt	zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	oszacowanie własne na podstawie częstości AEs z badań RCT i założonych kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń; szczegóły w Rozdziale 4.8.1.5
Koszty monitorowania choroby po zakończeniu leczenia 1 linii / cykl 30-dn.	[REDACTED]	Obliczenia własne na podstawie przyjętego zużycia zasobów i cen jednostkowych świadczeń i leków; szczegóły w Rozdziale 4.8.2
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu lorlatynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6; szczegóły w Rozdziale 4.8.3.1
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu alektynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6; szczegóły w Rozdziale 4.8.3.1
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu brygatynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6; szczegóły w Rozdziale 4.8.3.1
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu cerytynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6; szczegóły w Rozdziale 4.8.3.1
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu kryzotynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6; szczegóły w Rozdziale 4.8.3.1
Koszt dalszej linii leczenia: lorlatynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia; szczegóły w Rozdziale 4.8.3
Koszt dalszej linii leczenia: alektynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia; szczegóły w Rozdziale 4.8.3
Koszt dalszej linii leczenia: brygatynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia; szczegóły w Rozdziale 4.8.3
Koszt dalszej linii leczenia: cerytynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia; szczegóły w Rozdziale 4.8.3

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt dalszej linii leczenia: kryzotynib	■	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia; szczegóły w Rozdziale 4.8.3
Koszt dalszej linii leczenia: chemioterapia	13 183,69 zł	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia; szczegóły w Rozdziale 4.8.3
Koszt opieki końca życia (jednorazowy)	7 319,76 zł	Na podstawie <i>AE Tecentriq 2018</i> , z aktualizacją o CPI

## 6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze, na przykładzie porównania LOR vs KRY z uwzględnieniem RSS. Do analizy jednokierunkowej (OWSA, z ang. *One-Way Sensitivity Analysis*) wybrano łącznie 265 parametrów modelu – dla zachowania przejrzystości opisu w raporcie przedstawiono wyniki dla 15 parametrów, których wpływ na wartość wskaźnika ICER był największy (z tego względu parametry mogły się różnić w zależności od wybranego komparatora i uwzględnienia RSS). Szczegółowe wyniki dla wszystkich testowanych parametrów modelu dostępne są w wersji elektronicznej modelu.

Tabela 76. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA) vs kryzotynib.

Lp.	Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Wartość użyteczności związana z progresją do OUN ( <i>Roughley 2014</i> )	0,42	0,62	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
2	Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	11,80 mies.	17,56 mies.	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
3	Odsetek pacjentów w ramieniu KRY, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	■	■	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
4	Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	■	■	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
5	Alektynib - czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	11,80 mies.	17,56 mies.	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
6	Odsetek pacjentów leczonych kryzotynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	16%	24%	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Lp.	Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
7	Częstość naliczania ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	0,80	1,20	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
8	Alternatywna wycena świadczenia „Diagnostyka w programie”	355,20 zł	528,38 zł	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
9	Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	■	■	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
10	Wartość współczynnika RDI dla kryzotyribu	■	■	95% CI
11	Koszt SRS w czasie progresji CNS	19 612,37 zł	29 174,41 zł	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
12	Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	0,80	1,20	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
13	Progresja CNS- odsetek pacjentów u których zastosowano SRS	40%	60%	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
14	Brygatynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	11,80 mies.	17,56 mies.	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej
15	Alternatywne koszty podanie leku doustnego	117,40 zł	174,63 zł	95% CI, przy założeniu SE na poziomie 10% wartości oczekiwanej

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

Tabela 77. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%	Stopy dyskonta Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskonta Koszty: 5,0% Efekty: 5,0%	AOTMiT 2016
S.2	Bez dyskontowania kosztów i wyników	Stopy dyskonta Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskonta Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S.3	Horyzont 10 lat	Horyzont 30 lat	Horyzont 10 lat	Założenie własne
S.4	Horyzont 20 lat	Horyzont 30 lat	Horyzont 20 lat	Założenie własne

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.5	Horyzont 40 lat	Horyzont 30 lat	Horyzont: 40 lat	Założenie własne
S.6	Cena punktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.	Wartość tabelaryczna: Tabela 45	Wartość tabelaryczna: Tabela 45	W związku z opublikowaniem przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022) w analizie uwzględniono trzy warianty rozliczania punktów dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r.
S.7	Cena punktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariancie 1 AOTMiT	Wartość tabelaryczna: Tabela 45	Wartość tabelaryczna: Tabela 45	
S.8	Dawkowanie LOR na podstawie RDI	Uwzględnienie rzeczywistego zużycia lorlatynibu zgodnie z rozkładem dawek LOR w badaniu CROWN		Alternatywny sposób oszacowania rzeczywistej dawki dobowej LOR
S.9	Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK	Wartość tabelaryczna: Tabela 56	Wartość tabelaryczna: RDI = 100% (Tabela 56)	Uwzględniono dawkowanie zgodne z ChPL i programem lekowym
S.10	Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT	Wartość tabelaryczna: Tabela 66	Struktura leczenia na podstawie badań RCT jest dostępna w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Subs trt costs')	Struktura dalszych linii leczenia przyjęta w oparciu o dane z kluczowych badań RCT dla poszczególnych leków
S.11	Modele wykładnicze OS	Modele Weibulla (niezależnie dopasowane dla LOR i KRY)	Modele wykładnicze OS (niezależnie dopasowane dla LOR i KRY)	Alternatywne modele o dobrej jakości dopasowania, zob. Rozdział 4.6.2.1
S.12	Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)	Zgodnie z podstawowym wariantem NMA w AKL Lorviqua 2022 (bez korekty o crossover w badaniu ALTA-1L)	Zgodnie z wariantem 2 NMA w AKL Lorviqua 2022 (z korektą o crossover w badaniu ALTA-1L)	Alternatywny wariant NMA dla OS; zob. AKL Lorviqua 2022

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.13	OS dla komparatorów na poziomie LOR	Krzywe OS zależne od interwencji	Krzywa OS dla lorlatynibu przyjęta dla każdego z ramion modelu	Ze względu na brak istotnych różnic w OS między lorlatynibem a komparatorami założono, że w zakresie przeżycia całkowitego nie występują różnice między porównywanymi interwencjami, przyjmując krzywą OS dla lorlatynibu dla każdego z ramion modelu
S.14	Modele Weibulla dla PFS i ToT	Modele wykładnicze (niezależnie dopasowane dla LOR i KRY)	Modele Weibulla PFS i ToT (niezależnie dopasowane dla LOR i KRY)	Alternatywne modele o dobrej jakości dopasowania, zob. Rozdział 4.6.2.1
S.15	IC-TTP jako przybliżenie IC-PFS dla komparatorów (ALE, BRY, CER)	PFS jako przybliżenie IC-PFS dla komparatorów (ALE, BRY, CER)	IC-TTP jako przybliżenie IC-PFS dla komparatorów (ALE, BRY, CER)	Alternatywne podejście do modelowania IC-PFS w NMA, zob. Rozdział 4.6.2.3
S.16	Użyteczności: <i>CROWN</i> (zależne od stanu, statusu leczenia i interwencji)	Użyteczności: <i>CROWN</i> (zależne od stanu i statusu leczenia)	Użyteczności: <i>CROWN</i> (zależne od stanu, statusu leczenia i interwencji)	Alternatywny model regresji użyteczności na podst. badania <i>CROWN</i> , zob. Rozdział 4.7.2, Tabela 38
S.17	Źródło użyteczności: przegląd systematyczny ( <i>Chouaid 2013</i> )	Wartość tabelaryczna: Tabela 40	Wartość tabelaryczna: Tabela 41	Wartości użyteczności zaczerpnięto z publikacji zidentyfikowanej w ramach przeglądu systematycznego użyteczności
S.18	Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)	Wartość tabelaryczna: Tabela 40	Wartość tabelaryczna: Tabela 42	Alternatywny zestaw użyteczności, wykorzystany w analizie oceniającej przez NICE dla alektynibu
S.19	Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik	Brak zastosowanego mnożnika	Wartość mnożnika: 75,36%	W celu oszacowania wpływu przerzutów do mózgu zastosowano mnożnik 75,36% (0,52/0,69) do wartości użyteczności podczas progresji choroby
S.20	Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	Brak dodatkowego naliczania (założenie, że wpływ AEs jest uwzględniony w użytecznościach stanów)	Wartość tabelaryczna: Tabela 43	Zgodnie z <i>NICE TA670</i>

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.21	Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	Korekta użyteczności ze względu na wiek	Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	Wariant z uwzględnieniem wartości użyteczności raportowanych w badaniach
S.22	Cena brygatynibu z przetargów			
S.23	Odcięcie danych badania z CROWN-wrzesień 2021	Marzec 2020	Wrzesień 2021	Zaktualizowane dane dla PFS, ToT, rozkład dawek LOR, użyteczności (brak danych OS dla cut-off z września 2021)

### 6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – beta, normalny, wielowymiarowy normalny bądź Dirichleta. Do łącznego zróżnicowania parametrów krzywych przeżycia (OS, PFS, IC-PFS, ToT) zastosowano rozkład Choleskiego.

W celu zdefiniowania niepewności parametrów tam, gdzie było to możliwe, wykorzystywano błąd standardowy ze źródeł przyjmowanych wartości, a w przypadku braku takich danych, odchylenie standardowe lub 95% przedziały ufności. Dla parametrów, dla których nieznane było SE, przyjęto, że będzie ono wynosić 10% wartości oczekiwanej.

W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów przedstawiono w ramach arkusza Microsoft Excel 2019 zawierającego model ekonomiczny (zakładka 'Parameters'), stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Tabela 78. Rozkłady prawdopodobieństwa przyjęte dla parametrów modelu w PSA.

Grupa parametrów	Rozkłady przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Charakterystyki wyjściowe kohorty	Rozkład <b>normalny</b> dla zmiennych ciągłych (np. wiek, masa ciała) oraz rozkład <b>beta</b> dla proporcji (np. odsetek mężczyzn)

Grupa parametrów	Rozkłady przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Parametry krzywej przeżycia całkowitego (OS) LOR i KRY	Parametrom modelu OS przypisano <b>rozkład wielowymiarowy normalny</b> , z macierzą kowariancji wyznaczoną poprzez rozkład Choleskiego
Parametry krzywej przeżycia wolnego od progresji (PFS) LOR i KRY	Parametrom modelu PFS przypisano <b>rozkład wielowymiarowy normalny</b> , z macierzą kowariancji wyznaczoną poprzez rozkład Choleskiego
Parametry krzywej przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej (IC-PFS) LOR i KRY	Parametrom modelu IC-PFS przypisano <b>rozkład wielowymiarowy normalny</b> , z macierzą kowariancji wyznaczoną poprzez rozkład Choleskiego
Parametry krzywej czas leczenia (ToT) LOR i KRY	Parametrom modelu ToT przypisano <b>rozkład wielowymiarowy normalny</b> , z macierzą kowariancji wyznaczoną poprzez rozkład Choleskiego
Hazardy względne OS, PFS, IC-PFS dla ALE, BRY i CER vs KRY	Rozkład <b>posterior</b> (uzyskany w wyniku modelowania metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo ( <b>MCMC</b> ) w ramach <b>NMA</b> (uwzględniono n=10 000 próbkowań)
Mediana czasu leczenia ALE, BRY i CER vs KRY	Rozkład <b>normalny</b>
Parametry kosztowe	Rozkład <b>normalny</b>
Parametry dotyczące zużycia zasobów (odsetki pacjentów otrzymujących dane świadczenie)	Rozkład <b>beta</b>
Parametry dotyczące zużycia zasobów (zmiennne ciągłe, np. czas dalszego leczenia)	Rozkład <b>normalny</b>
Użyteczności stanów zdrowia	Współczynnikiem regresji modelu użyteczności stanów zdrowia przypisano <b>rozkład wielowymiarowy normalny</b> , z macierzą kowariancji wyznaczoną poprzez rozkład Choleskiego
RDI	Względnej intensywności dawki przypisano rozkład <b>beta</b> , którego parametry wyznaczono w oparciu o średnią i SE zaczerpniętą z badań RCT
Rozkład dawek lorlatynibu	Rozkład <b>Dirichleta</b>

## 7 Wyniki analizy ekonomicznej

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

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

## 7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie średnich dożywotnych kosztów ponoszonych na leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, otrzymujących pierwszą linię leczenia celowanego z zastosowaniem TKI ALK, w podziale na główne kategorie kosztowe wyróżnione w modelu.

Tabela 79. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Lorlatynib		Kryzotynib	Alektynib	Brygatynib	Cerytynib
	Z RSS	Bez RSS				
Koszty lekowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty administracji	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty związane z kolejną linią leczenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>łącznie koszty</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Inkrementalne koszty wnioskowanej technologii (LOR) względem każdego z komparatorów przedstawia Tabela 80.

Tabela 80. Dodatkowe koszty: terapia loratynibem w porównaniu do komparatorów (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Różnica kosztów w wariacie z RSS, LOR vs				Różnica kosztów w wariacie bez RSS, LOR vs			
	kryzotynib	alektynib	brygatynib	cerytynib	kryzotynib	alektynib	brygatynib	cerytynib
Koszty lekowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty administracji	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty związane z kolejną linią leczenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>łącznie koszty</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Poniższa tabela przedstawia zestawienie średnich efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim dla poszczególnych strategii pierwszej linii leczenia anty-ALK.

Tabela 81. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria efektów	Lorlatynib	Kryzotynib	Alektynib	Brygatynib	Cerytynib
Lata życia w PFS	3,92	1,19	2,48	2,20	1,31
Lata życia po progresji nie-CNS	3,24	0,57	1,11	1,00	0,62
Lata życia po progresji CNS	0,00	3,24	3,69	2,62	3,45
<b>Lata życia- łącznie</b>	<b>7,16</b>	<b>4,99</b>	<b>7,28</b>	<b>5,82</b>	<b>5,38</b>
QALY w PFS	3,26	0,99	2,07	1,84	1,08
QALY po progresji nie-CNS	2,28	0,42	0,80	0,72	0,46
QALY po progresji CNS	0,00	1,66	1,85	1,33	1,76
<b>QALY- łącznie</b>	<b>5,54</b>	<b>3,06</b>	<b>4,73</b>	<b>3,90</b>	<b>3,30</b>

Inkrementalne efekty zdrowotne technologii (LOR) względem każdego z komparatorów przedstawia Tabela 82.

Tabela 82. Dodatkowe efekty zdrowotne: terapia lorlatynibem w porównaniu do komparatorów (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Różnica wyników zdrowotnych, LOR vs			
	kryzotynib	alektynib	brygatynib	cerytynib
Lata życia w PFS	2,73	1,44	1,72	2,61
Lata życia po progresji nie-CNS	2,67	2,13	2,24	2,62
Lata życia po progresji CNS	-3,24	-3,69	-2,62	-3,45
<b>Lata życia- łącznie</b>	<b>2,17</b>	<b>-0,12</b>	<b>1,34</b>	<b>1,79</b>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Kategoria kosztów	Różnica wyników zdrowotnych, LOR vs			
	kryzotynib	alektynib	brygatynib	cerytynib
QALY w PFS	2,28	1,19	1,42	2,18
QALY po progresji nie-CNS	1,86	1,48	1,55	1,82
QALY po progresji CNS	-1,66	-1,85	-1,33	-1,76
<b>QALY- łącznie</b>	<b>2,48</b>	<b>0,81</b>	<b>1,65</b>	<b>2,24</b>

Zastosowanie lorlatynibu zamiast opcjonalnego inhibitora ALK prowadzi do istotnych korzyści klinicznych w postaci dodatkowych QALY, od 0,81 QALY względem alektynibu do 2,48 QALY względem kryzotynibu. Biorąc pod uwagę uzyskane lata życia, w analizie podstawowej uzyskano wydłużenie średniego czasu przeżycia o od 1,3 lat w porównaniu z brygatynibem do 2,2 lat w porównaniu z kryzotynibem, jedynie w porównaniu z alektynibem całkowity czas przeżycia leczonych lorlatynibem był nieco krótszy od komparatora; należy mieć jednak na uwadze, że porównanie pośrednie OS nie wykazało istotnych różnic w przeżyciu między lorlatynibem a innymi TKI ALK.

## 7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)

### 7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 83 przedstawia wyniki podstawowej analizy kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnim w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 83. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Lek	Całkowity koszt	Inkrementalny koszt	QALY	Inkrementalne QALY	ICUR
Lorlatynib	██████████	-	5,54 QALY	-	-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu





### 7.3 Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Lorviqua, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY).



Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 85.

Tabela 85. Wyniki analizy progowej dla ceny produktu Lorviqua.

Porównanie	Progowa cena zbytu netto Lorviqua 30 tab. a 100 mg	Progowa cena hurtowa brutto Lorviqua 30 tab. a 100 mg *	Progowa cena zbytu netto Lorviqua 90 tab. a 25 mg	Progowa cena hurtowa brutto Lorviqua 90 tab. a 25 mg *
lorlatynib vs kryzotynib	████████	████████	████████	████████
lorlatynib vs alektynib	████████	████████	████████	████████
lorlatynib vs brygatynib	████████	████████	████████	████████
lorlatynib vs cerytynib	████████	████████	████████	████████

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 7.4 Wyniki analizy wrażliwości

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

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

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

Testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, a także scenariusze analizy wielokierunkowej przedstawiono w Rozdziale 6.2, a rozkłady prawdopodobieństwa parametrów w analizie PSA – w Rozdziale 6.3. Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej.

### 7.4.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

#### 7.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) przedstawiono w kolejnych czterech tabelach, odrębnie dla każdego z komparatorów: kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib. Jak wspomniano w Rozdziale 6.2, w raporcie przedstawiono 15 wariantów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR; pełne wyniki analizy dla wszystkich uwzględnionych 265 parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

Tabela 86. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs kryzotynib

Scenariusz	Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	KRY	Inkrementalne koszty	LOR	KRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,06	2,48		-		
Wartość użyteczności związana z progresją do OUN ( <i>Roughley 2014</i> )	Min			5,54	2,74	2,81		-11,6%		
	Max			5,54	3,38	2,16		15,0%		
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	3,06	2,48		4,9%		
	Max			5,54	3,06	2,48		-4,9%		
Odsetek pacjentów leczonych kryzotynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	Min			5,54	3,06	2,48		4,9%		
	Max			5,54	3,06	2,48		-4,8%		
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min			5,54	3,06	2,48		-3,4%		
	Max			5,54	3,06	2,48		3,3%		
Alektynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	3,06	2,48		-2,1%		
	Max			5,54	3,06	2,48		2,1%		
Odsetek pacjentów leczonych kryzotynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min			5,54	3,06	2,48		1,2%		
	Max			5,54	3,06	2,48		-1,3%		
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Min			5,54	3,06	2,48		-0,8%		
	Max			5,54	3,06	2,48		0,8%		
	Min			5,54	3,06	2,48		-0,7%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	KRY	Inkrementalne koszty	LOR	KRY	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Alternatywna wycena świadczenia „Diagnostyka w programie”	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	0,7%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	0,5%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	0,5%	██████	██████
Wartość współczynnika RDI dla kryzotyribu	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
Progresja CNS- odsetek pacjentów u których zastosowano SRS	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
Brygatynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
Alternatywne koszty podanie leku doustnego	Max	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
	Min	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 87. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs alektynib.

Scenariusz	Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	ALE	Inkrementalne koszty	LOR	ALE				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	4,73	0,81		-		
Wartość użyteczności związana z przerzutami do mózgu ( <i>Roughley 2014</i> )	Min			5,54	4,36	1,18		-30,9%		
	Max			5,54	5,09	0,45		79,6%		
IC-PFS HR: kryzotynib vs. alektynib	Min			5,54	4,93	0,61		32,8%		
	Max			5,54	4,56	0,98		-17,0%		
PFS HR: kryzotynib vs. alektynib	Min			5,54	4,79	0,75		-15,5%		
	Max			5,54	4,67	0,87		14,7%		
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	4,73	0,81		9,2%		
	Max			5,54	4,73	0,81		-9,2%		
Odsetek pacjentów leczonych alektynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	Min			5,54	4,73	0,81		9,6%		
	Max			5,54	4,73	0,81		-8,7%		
Alektynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	4,73	0,81		-5,7%		
	Max			5,54	4,73	0,81		5,7%		
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min			5,54	4,73	0,81		-5,8%		
	Max			5,54	4,73	0,81		5,5%		
Wartość współczynnika RDI dla alektynibu	Min			5,54	4,73	0,81		2,2%		
	Max			5,54	4,73	0,81		-1,8%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	ALE	Inkrementalne koszty	LOR	ALE	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Min	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	-0,8%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	0,9%	██████	██████
Częstość wykonywania TK w kolejnych cyklach po leczeniu	Min	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	-0,6%	██████	██████
Koszt TK	Min	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	-0,6%	██████	██████
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Min	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	-0,6%	██████	██████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Min	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	-0,6%	██████	██████
Progresja CNS- odsetek pacjentów u których zastosowano SRS	Min	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	-0,6%	██████	██████
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Min	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	-0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	4,73	0,81	██████	0,6%	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 88. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs brygatynib.

Scenariusz	Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	BRY	Inkrementalne koszty	LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,90	1,65		-		
Wartość użyteczności związana z przerzutami do mózgu ( <i>Roughley 2014</i> )	Min			5,54	3,63	1,91		-13,7%		
	Max			5,54	4,15	1,39		18,6%		
IC-PFS HR: kryzotylinb vs. brygatynib	Min			5,54	4,17	1,38		19,9%		
	Max			5,54	3,69	1,85		-11,1%		
PFS HR: kryzotylinb vs. brygatynib	Min			5,54	3,96	1,58		-9,4%		
	Max			5,54	3,82	1,72		15,6%		
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	3,90	1,65		5,7%		
	Max			5,54	3,90	1,65		-5,7%		
Odsetek pacjentów leczonych brygatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	Min			5,54	3,90	1,65		5,7%		
	Max			5,54	3,90	1,65		-5,7%		
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min			5,54	3,90	1,65		-4,5%		
	Max			5,54	3,90	1,65		4,3%		
Alektynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	3,90	1,65		-3,0%		
	Max			5,54	3,90	1,65		3,0%		
Wartość współczynnika RDI dla brygatynibu	Min			5,54	3,90	1,65		3,0%		
	Max			5,54	3,90	1,65		-2,8%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	BRY	Inkrementalne koszty	LOR	BRY	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Odsetek pacjentów leczonych brygatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	1,4%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	-1,5%	██████	██████
Brygatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	-0,7%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	0,7%	██████	██████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Min	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	-0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	0,7%	██████	██████
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Min	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	-0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	0,6%	██████	██████
Koszt świadczenia „Diagnostyka w programie”	Min	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	-0,6%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	0,6%	██████	██████
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Min	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	<1%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	<1%	██████	██████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Min	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	<1%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	<1%	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 89. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs certynib.

Scenariusz	Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	CER	Inkrementalne koszty	LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,30	2,24		-		
Wartość użyteczności związana z przerzutami do mózgu ( <i>Roughley 2014</i> )	Min			5,54	2,95	2,59		-13,4%		
	Max			5,54	3,64	1,90		18,0%		
IC-PFS HR: kryzotynib vs. certynib	Min			5,54	3,62	1,92		17,2%		
	Max			5,54	3,10	2,44		-6,6%		
Wartość współczynnika RDI dla certynibu	Min			5,54	3,30	2,24		7,9%		
	Max			5,54	3,30	2,24		-2,4%		
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	3,30	2,24		4,2%		
	Max			5,54	3,30	2,24		-4,2%		
Odsetek pacjentów leczonych certynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	Min			5,54	3,30	2,24		4,2%		
	Max			5,54	3,30	2,24		-4,2%		
Mediana czasu trwania terapii certynibem	Min			5,54	3,28	2,26		4,1%		
	Max			5,54	3,31	2,23		-3,1%		
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min			5,54	3,30	2,24		-3,3%		
	Max			5,54	3,30	2,24		3,2%		
PFS HR: Kryzotynib vs. certynib	Min			5,54	3,32	2,22		1,4%		
	Max			5,54	3,25	2,29		7,3%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

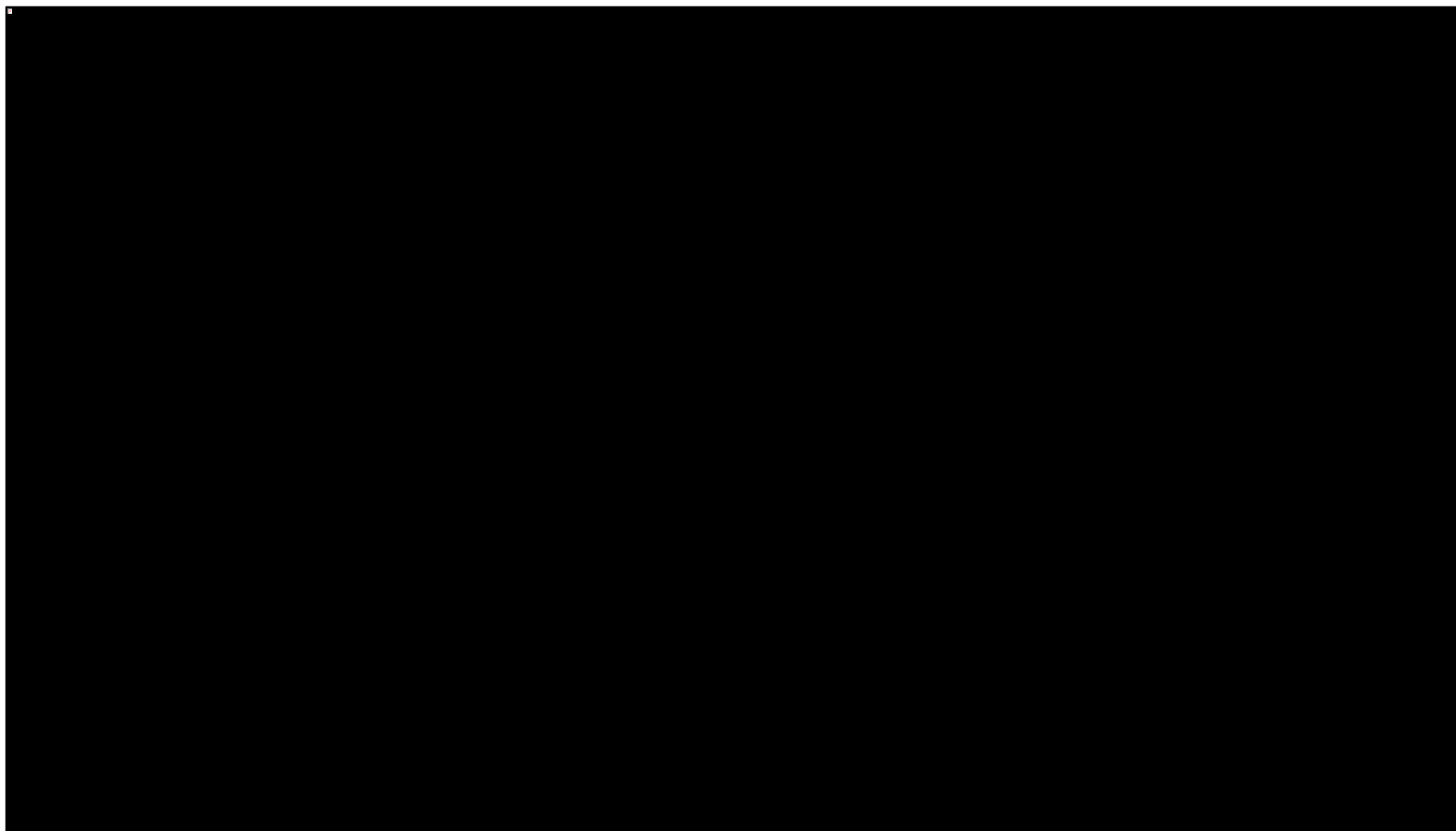
Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	CER	Inkrementalne koszty	LOR	CER	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Alektynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	-2,2%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	2,2%	██████	██████
Odsetek pacjentów leczonych cerytynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	1,0%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	-1,1%	██████	██████
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Min	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	-0,7%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	0,7%	██████	██████
Koszt świadczenia „Diagnostyka w programie”	Min	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	-0,7%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	0,7%	██████	██████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Min	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	<1%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	0,5%	██████	██████
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Min	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	<1%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	<1%	██████	██████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Min	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	<1%	██████	██████
	Max	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	<1%	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 14 w sposób graficzny obrazuje wyniki kierunkowej analizy wrażliwości dla porównania lorlatynibu z kryzotynibem.

Wykres 14. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości: lorlatynib vs kryzotynib (z RSS)



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



### 7.4.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) w wariantcie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w kolejnych czterech tabelach, odrębnie dla każdego z komparatorów: kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib.

Tabela 90. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs kryzotynib

Scenariusz	Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	KRY	Inkrementalne koszty	LOR	KRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,06	2,48		-		
Wpływ przerzutów do mózgu na wartość użyteczności ( <i>Roughley 2014</i> )	Min			5,54	2,74	2,81		-11,6%		
	Max			5,54	3,38	2,16		15,0%		
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	3,06	2,48		2,2%		
	Max			5,54	3,06	2,48		-2,2%		
Odsetek pacjentów leczonych kryzotynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	Min			5,54	3,06	2,48		2,3%		
	Max			5,54	3,06	2,48		-2,2%		
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min			5,54	3,06	2,48		-1,6%		
	Max			5,54	3,06	2,48		1,5%		
Alektynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min			5,54	3,06	2,48		-1,0%		
	Max			5,54	3,06	2,48		1,0%		
	Min			5,54	3,06	2,48		0,5%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	KRY	Inkrementalne koszty	LOR	KRY	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Odsetek pacjentów leczonych kryzotynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	-0,6%	████████	████████
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
Alternatywna wycena świadczenia „Diagnostyka w programie”	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
Wartość współczynnika RDI dla kryzotynibu	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
Progresja CNS- odsetek pacjentów u których zastosowano SRS	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	KRY	Inkrementalne koszty	LOR	KRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Brygatynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
Alternatywne koszty podanie leku doustnego	Min	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████

Tabela 91. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs alektynib.

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	ALE	Inkrementalne koszty	LOR	ALE				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa		████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	-	████████	████████
Wartość użyteczności związana z przerzutami do mózgu ( <i>Roughley 2014</i> )	Min	████████	████████	████████	5,54	4,36	1,18	████████	-30,9%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	5,09	0,45	████████	79,6%	████████	████████
IC-PFS HR: kryzotynib vs. alektynib	Min	████████	████████	████████	5,54	4,93	0,61	████████	32,6%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,56	0,98	████████	-16,9%	████████	████████
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	3,1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	-3,1%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych alektynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	3,2%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	-2,9%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	ALE	Inkrementalne koszty	LOR	ALE	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Alektynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	-1,9%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	1,9%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	-1,9%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	1,8%	████████	████████
Wartość współczynnika RDI dla alektynibu	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	0,7%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	-0,6%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
Częstość wykonywania TK w kolejnych cyklach po leczeniu	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
Koszt TK	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
Progresja CNS- odsetek pacjentów u których zastosowano SRS	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty		Inkrementalne koszty	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	ALE		LOR	ALE				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
Częstość wykonywania MRI w kolejnych cyklach po leczeniu	Min	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,73	0,81	████████	<1%	████████	████████

Tabela 92. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs brygatynib.

Scenariusz		Całkowite koszty		Inkrementalne koszty	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	BRY		LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa		████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	-	████████	████████
Wartość użyteczności związana z przerzutami do mózgu ( <i>Roughley 2014</i> )	Min	████████	████████	████████	5,54	3,63	1,91	████████	-13,7%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	4,15	1,39	████████	18,6%	████████	████████
IC-PFS HR: kryzotynib vs. brygatynib	Min	████████	████████	████████	5,54	4,17	1,38	████████	19,7%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,69	1,85	████████	-11,0%	████████	████████
PFS HR: kryzotynib vs. brygatynib	Min	████████	████████	████████	5,54	3,96	1,58	████████	-1,3%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,82	1,72	████████	3,5%	████████	████████
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	2,2%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	-2,2%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych brygatynibem, którzy	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	2,2%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	-2,2%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	BRY	Inkrementalne koszty	LOR	BRY	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib											
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	-1,8%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	1,7%	████████	████████
Alektynib- czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	-1,2%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	1,2%	████████	████████
Wartość współczynnika RDI dla brygatynibu	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	1,2%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	-1,1%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych brygatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	0,5%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	-0,6%	████████	████████
Brygatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	BRY	Inkrementalne koszty	LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Koszt świadczenia „Diagnostyka w programie”	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Min	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,90	1,65	████████	<1%	████████	████████

Tabela 93. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs cerytynib.

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	CER	Inkrementalne koszty	LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa		████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	-	████████	████████
Wartość użyteczności związana z progresją do OUN ( <i>Roughley 2014</i> )	Min	████████	████████	████████	5,54	2,95	2,59	████████	-13,4%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,64	1,90	████████	18,0%	████████	████████
IC-PFS HR: kryzotynib vs. cerytynib	Min	████████	████████	████████	5,54	3,62	1,92	████████	17,1%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,10	2,44	████████	-7,5%	████████	████████
Wartość współczynnika RDI dla cerytynibu	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	3,7%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	-1,1%	████████	████████
Lorlatynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	2,0%	████████	████████
	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	-2,0%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	2,0%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	CER	Inkrementalne koszty	LOR	CER	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Odsetek pacjentów leczonych certynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują lorlatynib	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	-2,0%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	-1,6%	████████	████████
Mediana czasu trwania terapii certynibem	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	1,5%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,28	2,26	████████	1,5%	████████	████████
Alektynib – czas trwania leczenia kolejnej linii (miesiące)	Max	████████	████████	████████	5,54	3,31	2,23	████████	-1,2%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	-1,0%	████████	████████
PFS HR: Kryzotynib vs. certynib	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	1,0%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,32	2,22	████████	1,1%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych certynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują alektynib	Max	████████	████████	████████	5,54	3,25	2,29	████████	2,2%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
Koszt ryczałtu za diagnostykę w kolejnych cyklach leczenia	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	-0,5%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
Koszt świadczenia „Diagnostyka w programie”	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
Odsetek pacjentów leczonych lorlatynibem, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują brygatynib	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



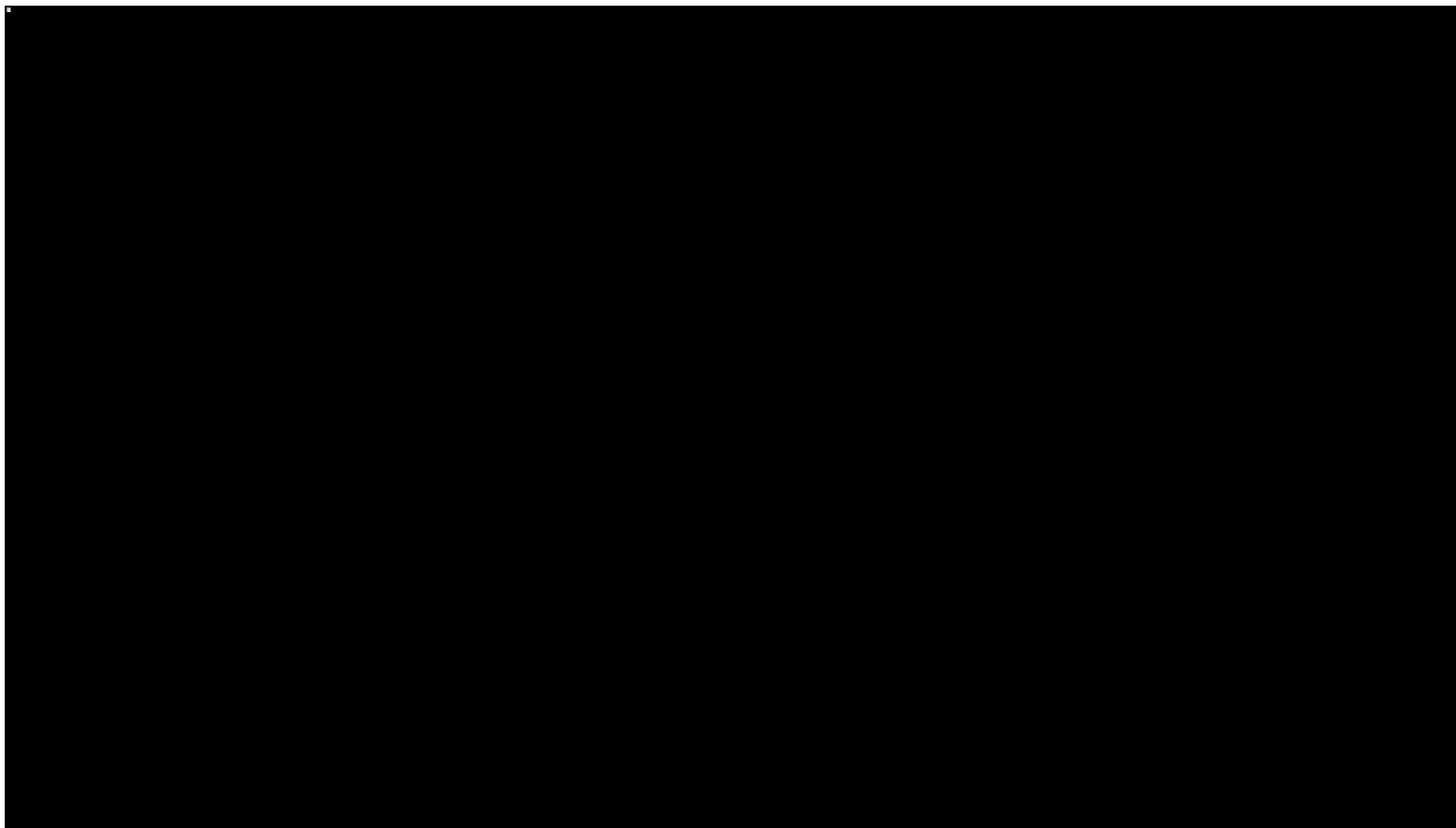
Scenariusz		Całkowite koszty			QALY			ICUR	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
		LOR	CER	Inkrementalne koszty	LOR	CER	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Koszt SRS w czasie progresji CNS	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
Progresja CNS – liczba pełnych cykli SRS	Max	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
	Min	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████

Wykres 15 w sposób graficzny obrazuje wyniki kierunkowej analizy wrażliwości dla porównania lorlatynibu z kryzotynibem.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 15. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości: lorlatynib vs kryzotynib (bez RSS)



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 7.4.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia (szczegóły w Rozdziale 6.2) dotyczące głównych parametrów modelu: dyskontowania, horyzontu czasowego, cen punktów rozliczeniowych, przyjętych modeli parametrycznych ekstrapolacji krzywych przeżycia, dawkowania leków oraz wartości użyteczności stanów zdrowia.

### 7.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższe tabele przedstawiają wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 94. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (z RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	KRY		LOR	KRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	-	██████	██████
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%	██████	██████	██████	5,08	2,90	2,19	██████	13,4%	██████	██████
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników	██████	██████	██████	7,01	3,54	3,47	██████	-3,3%	██████	██████
S.3 Horyzont 10 lat	██████	██████	██████	4,38	2,80	1,58	██████	36,2%	██████	██████
S.4 Horyzont 20 lat	██████	██████	██████	5,34	3,04	2,30	██████	6,6%	██████	██████
S.5 Horyzont 40 lat	██████	██████	██████	5,58	3,06	2,52	██████	-1,3%	██████	██████
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariantcie 1 AOTMiT	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	<1%	██████	██████
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI	██████	██████	██████	5,54	3,06	2,48	██████	5,1%	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	KRY		LOR	KRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	3,06	2,48		12,5%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	3,06	2,48		1,9%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	3,48	2,25		8,7%		
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	3,06	2,48		<1%		
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR				5,54	4,13	1,41		65,8%		
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT				5,64	3,00	2,65		22,9%		
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP				5,54	3,06	2,48		<1%		
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)				5,58	3,05	2,53		-2,1%		
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)				4,85	2,88	1,96		26,3%		
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)				5,42	3,04	2,39		4,0%		
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik				5,54	3,16	2,38		4,3%		
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs				5,54	3,06	2,48		<1%		
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek				5,66	3,09	2,58		-3,7%		
S.22 Cena brygatynibu z przetargów				5,54	3,06	2,48		1,7%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	KRY		LOR	KRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021				5,70	3,11	2,59		22,3%		

Tabela 95. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs alektynib (z RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	ALE		LOR	ALE				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	4,73	0,81		-		
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%				5,08	4,38	0,71		14,9%		
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników				7,01	5,83	1,18		-6,2%		
S.3 Horyzont 10 lat				4,38	3,91	0,47		46,3%		
S.4 Horyzont 20 lat				5,34	4,61	0,73		9,5%		
S.5 Horyzont 40 lat				5,58	4,75	0,83		-2,1%		
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.				5,54	4,73	0,81		1,7%		
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariancie 1 AOTMiT				5,54	4,73	0,81		<1%		
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI				5,54	4,73	0,81		8,6%		
S.9 Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	4,73	0,81		17,7%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	4,73	0,81		30,0%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	5,32	0,41		92,7%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	ALE		LOR	ALE				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	4,73	0,81		<1%		
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR				5,54	4,66	0,88		-6,8%		
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT				5,64	4,48	1,16		22,7%		
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP				5,54	5,16	0,39		112,1%		
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)				5,58	4,75	0,83		-2,5%		
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)				4,85	4,34	0,51		60,6%		
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)				5,42	4,66	0,77		6,4%		
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik				5,54	4,84	0,70		16,2%		
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs				5,54	4,73	0,81		<1%		
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek				5,66	4,81	0,85		-4,3%		
S.22 Cena brygatynibu z przetargów				5,54	4,73	0,81		2,7%		
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021				5,70	4,84	0,87		33,1%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 96. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs brygatynib (z RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	BRY	Inkrementalne koszty [zł]	LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,90	1,65		-		
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%				5,08	3,66	1,43		15,2%		
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników				7,01	4,61	2,40		-6,4%		
S.3 Horyzont 10 lat				4,38	3,45	0,93		49,4%		
S.4 Horyzont 20 lat				5,34	3,85	1,49		8,9%		
S.5 Horyzont 40 lat				5,58	3,90	1,68		-1,9%		
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.				5,54	3,90	1,65		<1%		
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariancie 1 AOTMIT				5,54	3,90	1,65		<1%		
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI				5,54	3,90	1,65		6,7%		
S.9. Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	3,90	1,65		5,1%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	3,90	1,65		13,9%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	4,39	1,33		20,2%		
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	4,80	0,75		106,8%		
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR				5,54	4,55	0,99		58,6%		
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT				5,64	3,69	1,95		29,9%		
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP				5,54	4,26	1,28		29,4%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	BRY		LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)	██████	██████	██████	5,58	3,91	1,67	██████	-1,4%	██████	██████
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)	██████	██████	██████	4,85	3,55	1,30	██████	27,0%	██████	██████
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)	██████	██████	██████	5,42	3,83	1,59	██████	3,6%	██████	██████
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik	██████	██████	██████	5,54	3,98	1,56	██████	5,2%	██████	██████
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	<1%	██████	██████
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	██████	██████	██████	5,66	3,94	1,72	██████	-4,4%	██████	██████
S.22 Cena brygatynibu z przetargów	██████	██████	██████	5,54	3,90	1,65	██████	-81,7%	██████	██████
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021	██████	██████	██████	5,70	3,99	1,71	██████	29,1%	██████	██████

Tabela 97. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs certynib (z RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	CER		LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	5,54	3,30	2,24	██████	-	██████	██████
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%	██████	██████	██████	5,08	3,11	1,97	██████	13,6%	██████	██████
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników	██████	██████	██████	7,01	3,86	3,15	██████	-5,1%	██████	██████
S.3 Horyzont 10 lat	██████	██████	██████	4,38	2,97	1,41	██████	39,0%	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	CER		LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.4 Horyzont 20 lat				5,34	3,27	2,07		7,1%		
S.5 Horyzont 40 lat				5,58	3,30	2,28		-1,5%		
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.				5,54	3,30	2,24		<1%		
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariancie 1 AOTMiT				5,54	3,30	2,24		<1%		
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI				5,54	3,30	2,24		4,9%		
S.9 Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	3,30	2,24		10,8%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	3,30	2,24		34,2%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	3,76	1,97		11,8%		
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	3,30	2,24		<1%		
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR				5,54	4,18	1,36		56,8%		
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT				5,64	3,22	2,42		20,9%		
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP				5,54	3,30	2,24		<1%		
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)				5,58	3,31	2,27		-1,3%		
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)				4,85	3,10	1,74		28,7%		
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)				5,42	3,27	2,15		4,4%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	CER		LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik	████████	████████	████████	5,54	3,41	2,13	████████	5,1%	████████	████████
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	<1%	████████	████████
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	████████	████████	████████	5,66	3,33	2,33	████████	-3,8%	████████	████████
S.22 Cena brygatynibu z przetargów	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	1,8%	████████	████████
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021	████████	████████	████████	5,70	3,35	2,35	████████	24,5%	████████	████████

W scenariuszowej analizie wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w następujących scenariuszach:

- Dla porównania lorlatynibu z kryzotynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 65,8% odnotowano w scenariuszu, w którym przyjęto wartość OS dla komparatorów na poziomie OS dla lorlatynibu
  - spadek wartości ICUR o 3,3% odnotowano w scenariuszu bez dyskontowania kosztów i wyników
- Dla porównania lorlatynibu z alektynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 112,1% odnotowano w scenariuszu, w którym przybliżono IC-PFS za pomocą krzywej IC-TTP
  - spadek wartości ICUR o 6,8% odnotowano w scenariuszu w którym przyjęto wartość OS dla komparatorów na poziomie OS dla lorlatynibu
- Dla porównania lorlatynibu z brygatynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 106,8% odnotowano w scenariuszu, w którym uwzględniono wyniki NMA dla OS z korektą o crossover

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

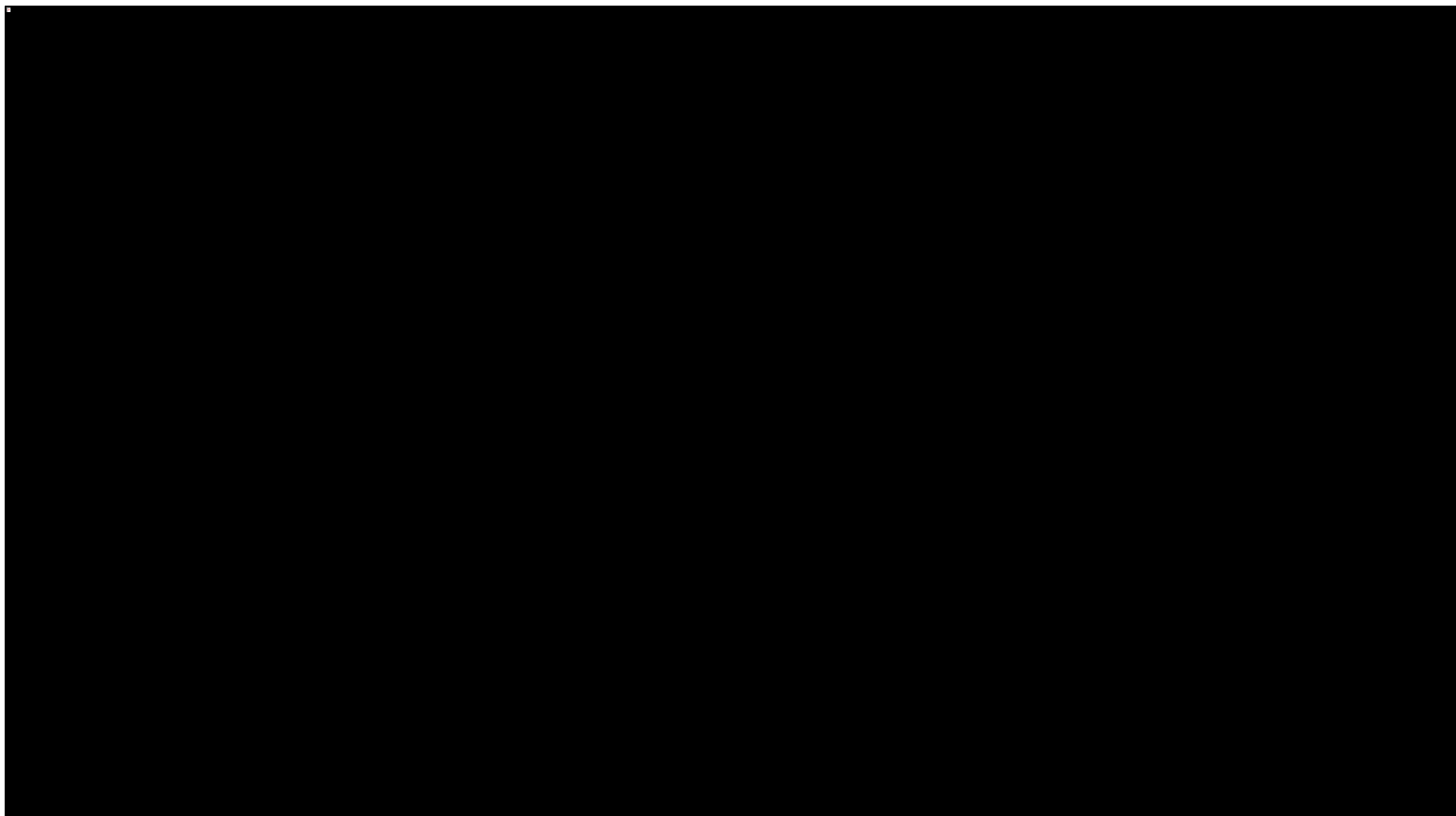
- spadek wartości ICUR o 81,7% odnotowano w scenariuszu w którym przyjęto przetargową cenę brygatynibu
- Dla porównania lorlatynibu z cerytynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 56,8% odnotowano w scenariuszu, w którym przyjęto wartość OS dla komparatorów na poziomie OS dla lorlatynibu
  - spadek wartości ICUR o 5,1% odnotowano w scenariuszu bez dyskontowania kosztów i wyników

Wykres 16 w sposób graficzny obrazuje wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla porównania lorlatynibu z kryzotynibem.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 16. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (z RSS).



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 7.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Poniższe tabele przedstawiają wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 98. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (bez RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	KRY	Inkrementalne koszty [zł]	LOR	KRY	Inkrementalne QALY			30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,06	2,48		-		
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%				5,08	2,90	2,19		13,4%		
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników				7,01	3,54	3,47		-8,7%		
S.3 Horyzont 10 lat				4,38	2,80	1,58		42,0%		
S.4 Horyzont 20 lat				5,34	3,04	2,30		7,1%		
S.5 Horyzont 40 lat				5,58	3,06	2,52		-1,4%		
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.				5,54	3,06	2,48		<1%		
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariantcie 1 AOTMiT				5,54	3,06	2,48		<1%		
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI				5,54	3,06	2,48		4,3%		
S.9 Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	3,06	2,48		10,9%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	3,06	2,48		0,9%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	3,48	2,25		9,6%		
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	3,06	2,48		<1%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	KRY		LOR	KRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR	████████	████████	████████	5,54	4,13	1,41	████████	71,2%	████████	████████
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT	████████	████████	████████	5,64	3,00	2,65	████████	18,8%	████████	████████
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)	████████	████████	████████	5,58	3,05	2,53	████████	-2,1%	████████	████████
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)	████████	████████	████████	4,85	2,88	1,96	████████	26,3%	████████	████████
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)	████████	████████	████████	5,42	3,04	2,39	████████	4,0%	████████	████████
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik	████████	████████	████████	5,54	3,16	2,38	████████	4,3%	████████	████████
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	<1%	████████	████████
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	████████	████████	████████	5,66	3,09	2,58	████████	-3,7%	████████	████████
S.22 Cena brygatynibu z przetargów	████████	████████	████████	5,54	3,06	2,48	████████	0,8%	████████	████████
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021	████████	████████	████████	5,70	3,11	2,59	████████	20,3%	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 99. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs alektynib (bez RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]			QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	ALE	Inkrementalne koszty [zł]	LOR	ALE				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	4,73	0,81		-		
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%				5,08	4,38	0,71		14,9%		
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników				7,01	5,83	1,18		-12,9%		
S.3 Horyzont 10 lat				4,38	3,91	0,47		56,2%		
S.4 Horyzont 20 lat				5,34	4,61	0,73		10,1%		
S.5 Horyzont 40 lat				5,58	4,75	0,83		-2,2%		
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.				5,54	4,73	0,81		0,6%		
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariancie 1 AOTMiT				5,54	4,73	0,81		<1%		
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI				5,54	4,73	0,81		5,3%		
S.9. Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	4,73	0,81		12,3%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	4,73	0,81		10,1%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	5,32	0,41		98,2%		
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	4,73	0,81		<1%		
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR				5,54	4,66	0,88		-7,2%		
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT				5,64	4,48	1,16		-1,4%		
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP				5,54	5,16	0,39		111,3%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	ALE		LOR	ALE				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)				5,58	4,75	0,83		-2,5%		
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)				4,85	4,34	0,51		60,6%		
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)				5,42	4,66	0,77		6,4%		
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik				5,54	4,84	0,70		16,2%		
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs				5,54	4,73	0,81		<1%		
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek				5,66	4,81	0,85		-4,3%		
S.22 Cena brygatynibu z przetargów				5,54	4,73	0,81		0,9%		
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021				5,70	4,84	0,87		21,9%		

Tabela 100. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs brygatynib (bez RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	BRY		LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,90	1,65		-		
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%				5,08	3,66	1,43		15,2%		
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników				7,01	4,61	2,40		-12,6%		
S.3 Horyzont 10 lat				4,38	3,45	0,93		58,9%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	BRY		LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.4 Horyzont 20 lat				5,34	3,85	1,49		9,7%		
S.5 Horyzont 40 lat				5,58	3,90	1,68		-2,0%		
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.				5,54	3,90	1,65		<1%		
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariancie 1 AOTMiT				5,54	3,90	1,65		<1%		
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI				5,54	3,90	1,65		4,8%		
S.9 Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	3,90	1,65		7,9%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	3,90	1,65		5,4%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	4,39	1,33		22,1%		
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	4,80	0,75		115,4%		
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR				5,54	4,55	0,99		63,3%		
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT				5,64	3,69	1,95		14,0%		
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP				5,54	4,26	1,28		29,1%		
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)				5,58	3,91	1,67		-1,4%		
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)				4,85	3,55	1,30		27,0%		
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)				5,42	3,83	1,59		3,6%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	BRY		LOR	BRY				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik				5,54	3,98	1,56		5,2%		
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs				5,54	3,90	1,65		<1%		
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek				5,66	3,94	1,72		-4,4%		
S.22 Cena brygatynibu z przetargów				5,54	3,90	1,65		-32,0%		
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021				5,70	3,99	1,71		23,2%		

Tabela 101. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs certynib (bez RSS).

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	CER		LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
Analiza podstawowa				5,54	3,30	2,24		-		
S.1 Dyskontowanie kosztów i wyników- 5%				5,08	3,11	1,97		13,6%		
S.2 Bez dyskontowania kosztów i wyników				7,01	3,86	3,15		-9,6%		
S.3 Horyzont 10 lat				4,38	2,97	1,41		44,1%		
S.4 Horyzont 20 lat				5,34	3,27	2,07		7,5%		
S.5 Horyzont 40 lat				5,58	3,30	2,28		-1,5%		
S.6 cena pktów rozliczeniowych na poziomie aktualnych cen bez wsp. koryg.				5,54	3,30	2,24		<1%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	CER		LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.7 cena pktów rozliczeniowych na poziomie jak w Wariancie 1 AOTMiT				5,54	3,30	2,24		<1%		
S.8 Dawkowanie LOR na podstawie RDI				5,54	3,30	2,24		4,2%		
S.9 Dawkowanie planowe (RDI=100%) wszystkich inhibitorów ALK				5,54	3,30	2,24		10,2%		
S.10 Struktura dalszego leczenia na podstawie badań RCT				5,54	3,30	2,24		16,0%		
S.11 Modele wykładnicze OS				5,73	3,76	1,97		12,9%		
S.12 Wariant AW NMA dla OS (korekta o crossover)				5,54	3,30	2,24		<1%		
S.13 OS dla komparatorów na poziomie LOR				5,54	4,18	1,36		60,8%		
S.14 Modele Weibulla dla PFS i TOT				5,64	3,22	2,42		17,2%		
S.15 Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP				5,54	3,30	2,24		<1%		
S.16 Użyteczności: CROWN (zależne od stanu, statusu leczenia i ramienia)				5,58	3,31	2,27		-1,3%		
S.17 Źródło użyteczności: przegląd systematyczny (Chouaid 2013)				4,85	3,10	1,74		28,7%		
S.18 Źródło użyteczności: TA536 (ALEX)				5,42	3,27	2,15		4,4%		
S.19 Użyteczność w progresji CNS naliczana jako mnożnik				5,54	3,41	2,13		5,1%		
S.20 Dodatkowe uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs				5,54	3,30	2,24		<1%		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Scenariusz	Całkowite koszty [zł]		Inkrementalne koszty [zł]	QALY		Inkrementalne QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	CZN progowa Lorviqua	
	LOR	CER		LOR	CER				30 tab. x 100 mg	90 tab. x 25 mg
S.21 Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	████████	████████	████████	5,66	3,33	2,33	████████	-3,8%	████████	████████
S.22 Cena brygatynibu z przetargów	████████	████████	████████	5,54	3,30	2,24	████████	0,8%	████████	████████
S.23 Odcięcie danych badania z CROWN- wrzesień 2021	████████	████████	████████	5,70	3,35	2,35	████████	21,1%	████████	████████

W scenariuszowej analizie wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w następujących scenariuszach:

- Dla porównania lorlatynibu z kryzotynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 71,2% odnotowano w scenariuszu, w którym przyjęto wartość OS dla komparatorów na poziomie OS dla lorlatynibu
  - spadek wartości ICUR o 8,7% odnotowano w scenariuszu bez dyskontowania kosztów i wyników
- Dla porównania lorlatynibu z alektynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 111,3% odnotowano w scenariuszu, w którym przybliżono IC-PFS za pomocą krzywej IC-TTP
  - spadek wartości ICUR o 12,9% odnotowano w scenariuszu bez dyskontowania kosztów i wyników
- Dla porównania lorlatynibu z brygatynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 115,4% odnotowano w scenariuszu, w którym uwzględniono wyniki NMA dla OS z korektą o crossover
  - spadek wartości ICUR o 32,0% odnotowano w scenariuszu w którym przyjęto przetargową cenę brygatynibu
- Dla porównania lorlatynibu z cerytynibem:
  - wzrost wartości ICUR o 60,8% odnotowano w scenariuszu, w którym przyjęto wartość OS dla komparatorów na poziomie OS dla lorlatynibu

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

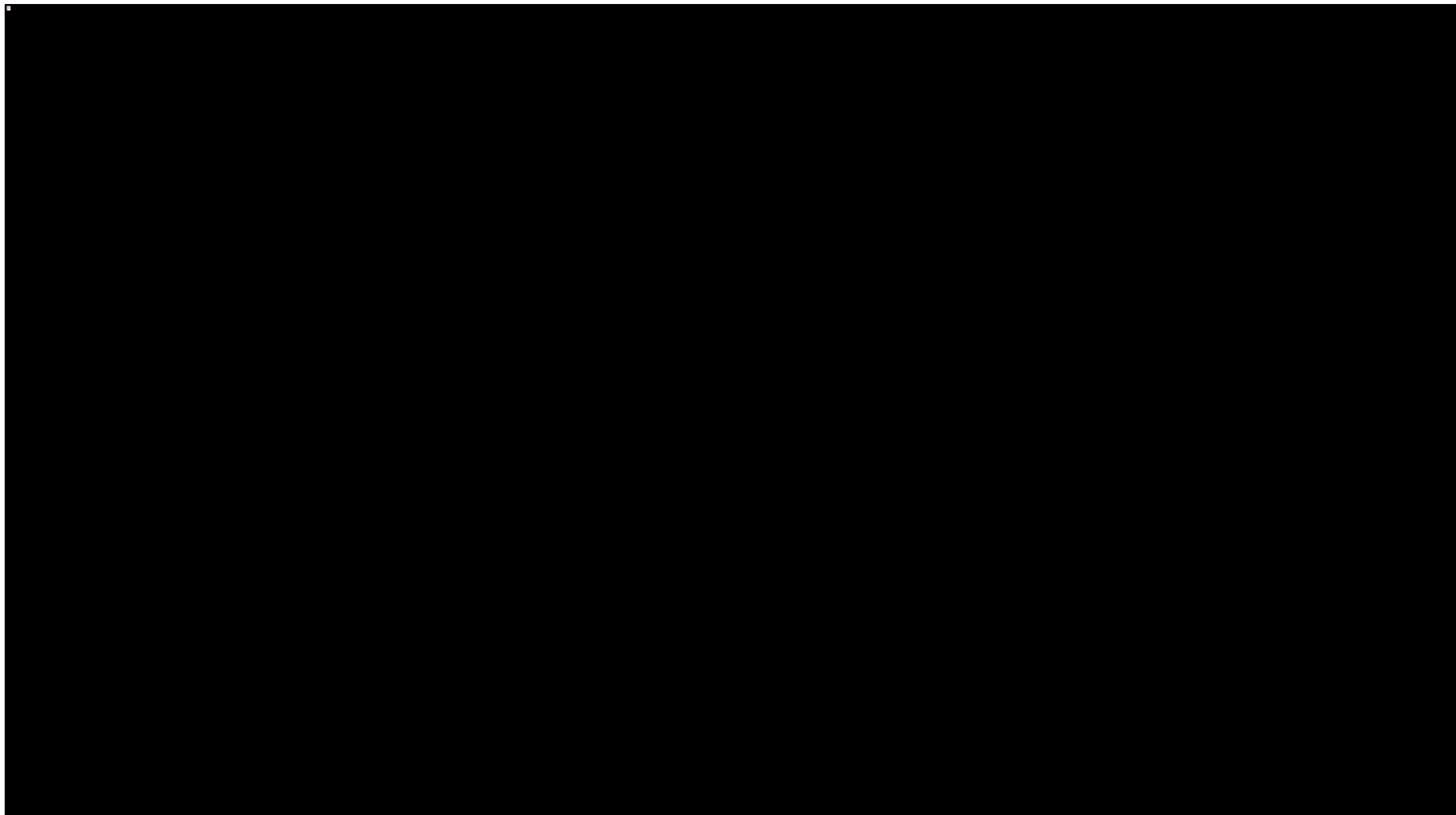
- o spadek wartości ICUR o 9,6% odnotowano w scenariuszu bez dyskontowania kosztów i wyników

Wykres 17 w sposób graficzny obrazuje wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla porównania lorlatynibu z kryzotynibem.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 17. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (bez RSS).



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 7.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3. Opisane wyniki wygenerowano przeprowadzając 5 000 niezależnych powtórzeń modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

#### 7.4.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

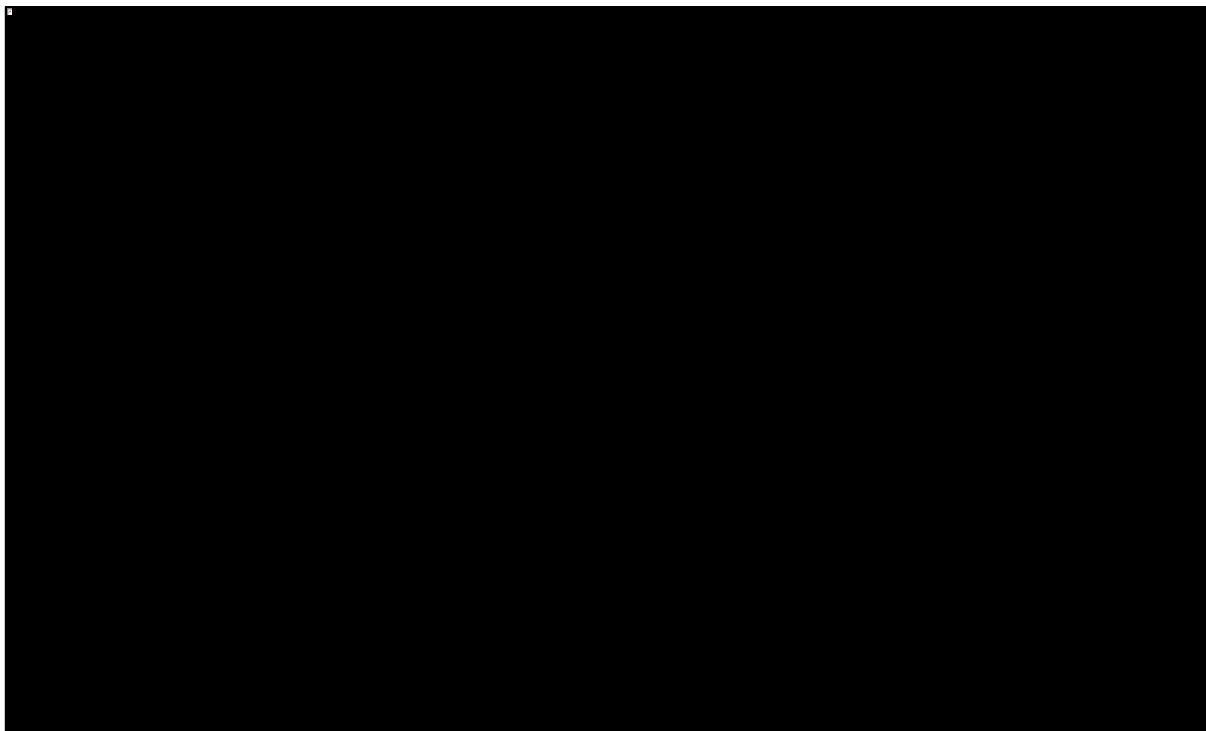
Tabela 102. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Lek	Całkowity koszt	Inkrementalny koszt	QALY	Inkrementalne QALY	ICUR
Lorlatynib	■	■	5,40 QALY	-	■
Kryzotynib	■	■	3,11 QALY	2,29 QALY	■
Alektynib	■	■	4,75 QALY	0,65 QALY	■
Cerytynib	■	■	3,41 QALY	1,99 QALY	■
Brygatynib	■	■	3,96 QALY	1,44 QALY	■

Wartości ICUR uzyskane w PSA nie odbiegały znacząco od punktowego oszacowania deterministycznej analizy podstawowej (por. Rozdział 7.2).

Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu, umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia koszty całkowite oraz wyniki zdrowotne (QALY) każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

Wykres 18. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS)



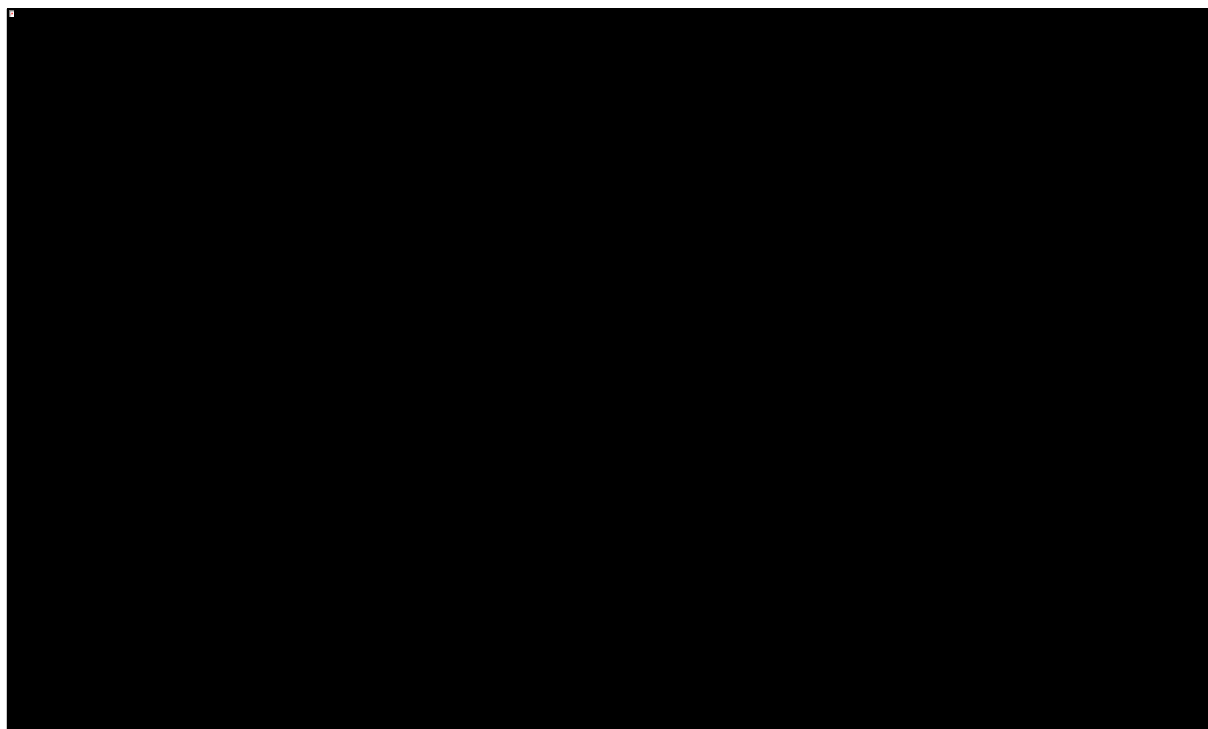
Wykres 19 przedstawia krzywe opłacalności każdego z inhibitorów ALK w łącznej (wieloramiennej) analizie.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Wykres 19. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności TKI ALK (z RSS).



Prawdopodobieństwa opłacalności każdej z interwencji w porównaniu łącznym wszystkich TKI ALK (pierwsza kolumna) oraz prawdopodobieństwa opłacalności lorlatynibu względem pojedynczych komparatorów w porównaniu w parach (druga kolumna), przy gotowości do zapłaty na poziomie 166 758 zł/QALY, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 103. Prawdopodobieństwa opłacalności TKI ALK przy progu 166 758 zł (z RSS).

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 166 758 zł- porównanie zbiorcze	Prawdopodobieństwo opłacalności LOR vs pojedynczy komparator przy WTP = 166 758 zł
Lorlatynib	■	■
Kryzotynib	■	■
Alektynib	■	■
Cerytynib	■	■
Brygatynib	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lorlatynibu względem poszczególnych komparatorów wynosi ■. W wieloramiennym porównaniu wszystkich inhibitorów ALK, lorlatynib jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ■.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 7.4.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

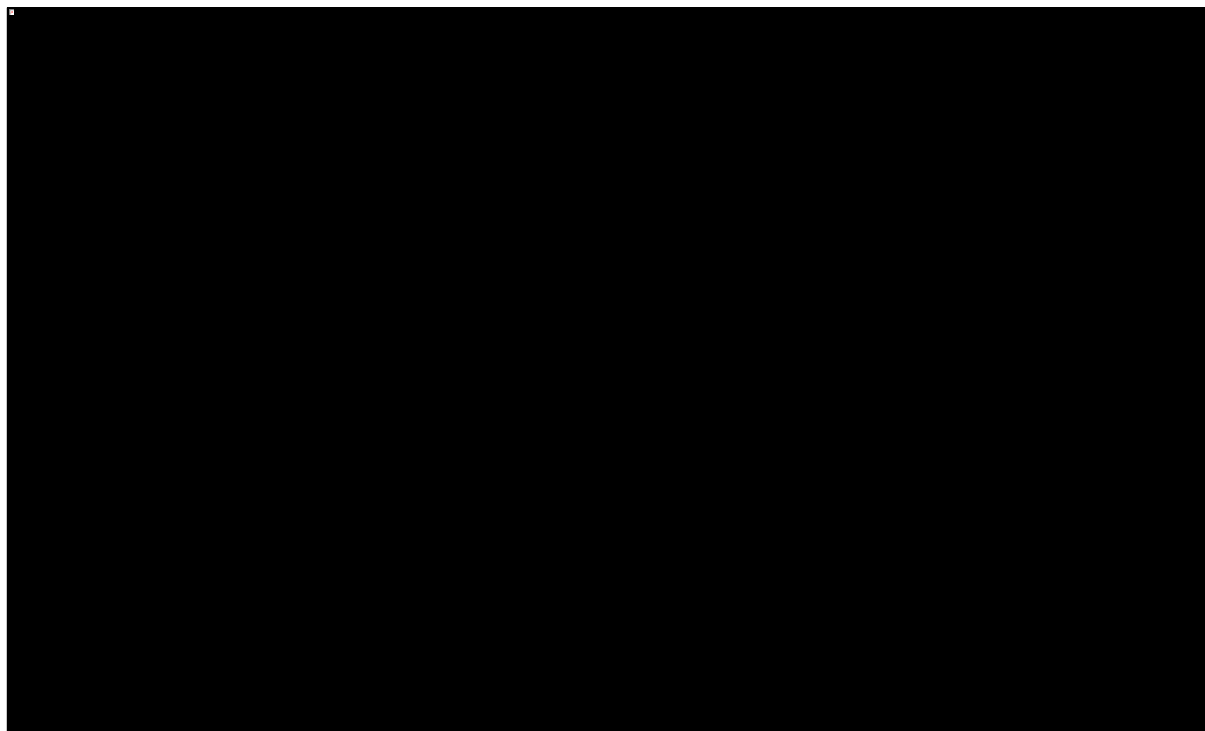
W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 104. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Lek	Całkowity koszt	Inkrementalny koszt	QALY	Inkrementalne QALY	ICUR
Lorlatynib	████████	-	5,41 QALY	-	█
Kryzotynib	████████	████████	3,09 QALY	2,32 QALY	████████
Alektynib	████████	████████	4,70 QALY	0,71 QALY	████████
Cerytynib	████████	████████	3,38 QALY	2,03 QALY	████████
Brygatynib	████████	████████	3,92 QALY	1,49 QALY	████████

Rozrzut całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych TKI ALK w analizie probabilistycznej zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 20. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS)

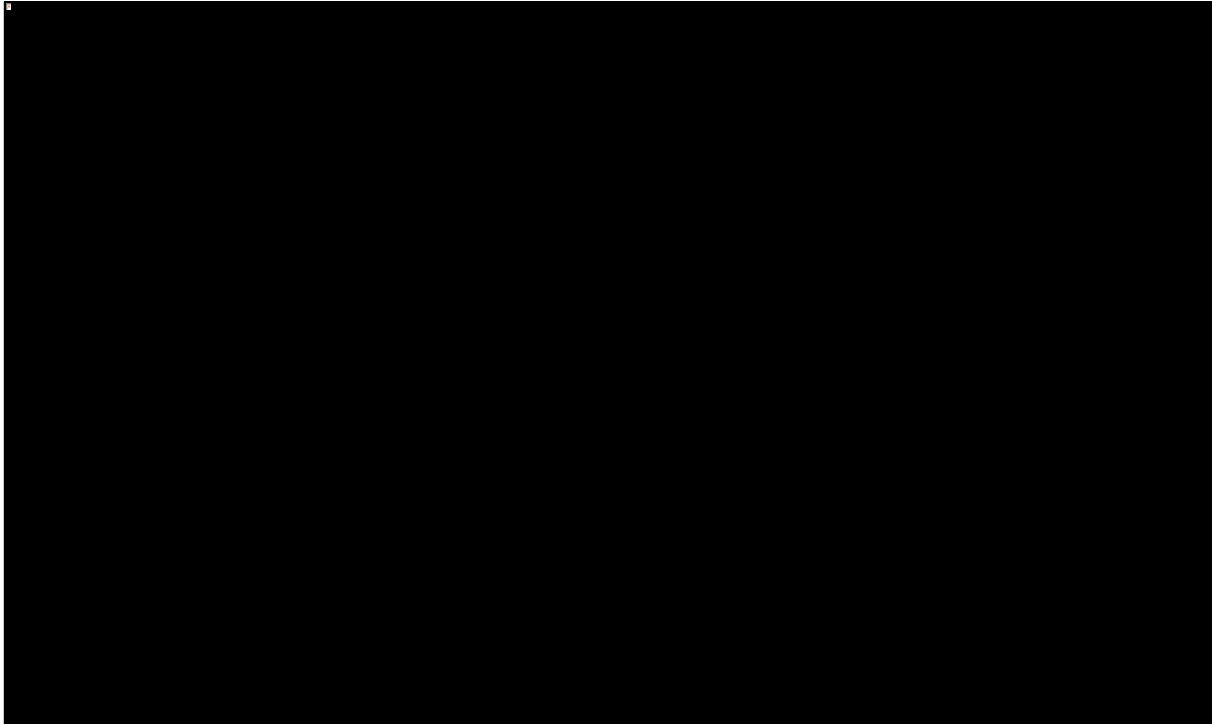


Poniższy wykres przedstawia krzywe opłacalności dla lorlatynibu oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 21. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (bez RSS).



Prawdopodobieństwa opłacalności każdej z interwencji w porównaniu łącznym wszystkich TKI ALK (pierwsza kolumna) oraz prawdopodobieństwa opłacalności lorlatynibu względem pojedynczych komparatorów w porównaniu w parach (druga kolumna), przy gotowości do zapłaty na poziomie 166 758 zł/QALY, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 105. Prawdopodobieństwa opłacalności TKI ALK przy progu 166 758 zł (bez RSS).

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 166 758 zł- porównanie zbiorcze	Prawdopodobieństwo opłacalności LOR vs pojedynczy komparator przy WTP = 166 758 zł
Lorlatynib	■	■
Kryzotynib	■	■
Alektynib	■	■
Cerytynib	■	■
Brygatynib	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lorlatynibu względem poszczególnych komparatorów wynosi ■. W wieloramiennym porównaniu wszystkich inhibitorów ALK, lorlatynib jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ■.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 8 Ograniczenia analizy

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

### Niepewność wyników porównania z inhibitorami II generacji

Ze względu na brak randomizowanych badań porównujących *head-to-head* lorlatynib z inhibitorami drugiej generacji, parametry kliniczne alektynibu, brygatynibu i cerytynibu oparto na porównaniu pośrednim, wykonanym techniką metaanalizy sieciowej i opisanym w równoległej przeprowadzonej analizie klinicznej (*AKL Lorviqua 2022*). Porównanie pośrednie, zwłaszcza z zastosowaniem metody NMA, dostarcza najlepszych możliwych dowodów względnej skuteczności dwóch lub kilku interwencji w sytuacji braku dostępności porównania bezpośredniego, jednak wyniki takiej analizy cechują się niższą wiarygodnością od badań *head-to-head*, zwłaszcza w przypadku różnic w charakterystyce populacji między badaniami, co przekłada się również na oszacowanie wyników zdrowotnych komparatorów w modelu ekonomicznym. Ponadto, wykorzystanie wyników porównania pośredniego wiązało się z koniecznością przyjęcia pewnych upraszczających założeń w modelowaniu przeżycia, w szczególności stałego w czasie hazardu względnego OS i PFS względem wybranej grupy referencyjnej (kryzotynibu), przez co kształt krzywych przeżycia inhibitorów drugiej generacji był determinowany przez kształt modeli dopasowanych do ramienia kryzotynibu. W związku z powyższym, wyniki niniejszej analizy kosztów-użyteczności względem kryzotynibu, oparte w całości na randomizowanym badaniu III fazy, należy traktować jako znacznie bardziej wiarygodne od porównań lorlatynibu z alektynibem, brygatynibem i cerytynibem, co potwierdzają również wyniki jednokierunkowej i scenariuszowej AW, wskazujące na większą wrażliwość modelu dla porównań z TKI ALK drugiej generacji.

### Krótki okres obserwacji przeżycia w badaniu CROWN

Modelowanie przeżycia całkowitego w ramionach lorlatynibu i kryzotynibu oparto na wynikach wstępnej analizy OS z badania CROWN (z punktem odcięcia danych z marca 2020 roku; *Shaw 2020*). Maksymalny horyzont obserwacji wyniósł 34 miesiące, a w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

całkowitego. Dopasowanie modeli parametrycznych w oparciu o mało zaawansowane dane OS wiąże się z niepewnością oszacowań, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

## 9 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania lorlatynibu (inhibitor ALK trzeciej generacji; produkt leczniczy Lorviqua) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie randomizowane III fazy *CROWN*, bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię z inhibitorem ALK pierwszej generacji – kryzotynibem. Dodatkowymi komparatorami dla lorlatynibu były TKI ALK drugiej generacji – alektynib, brygatynib i cerytynib, finansowane obecnie (razem z kryzotynibem) w pierwszej i dalszych liniach leczenia celowanego anty-ALK w ramach istniejącego programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C 34)”.

Analizę przeżycia dla porównania lorlatynibu i kryzotynibu przeprowadzono w standardowy dla raportów HTA sposób, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu *CROWN* najczęściej wykorzystywane krzywe parametryczne. Efektywność kliniczną inhibitorów ALK drugiej generacji modelowano – z uwagi na brak bezpośredniego porównania z lorlatynibem w ramach badań RCT – w oparciu o wyniki porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej.

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

W analizie kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, koszty administracji, diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty dalszych linii leczenia i koszty opieki końca życia.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości były względnie stabilne dla porównania lorlatynibu z brygatynibem, cerytynibem i kryzotynibem (max. zmiana ICUR <20% względem wartości podstawowej),

natomiast modyfikacja wartości użyteczności dla progresji wewnątrzczaszkowej prowadziła do znaczącej zmiany ICUR względem alektynibu (-31% i +80%).

W analizie scenariuszy, znaczący (>50%) wzrost ICUR w porównaniu z KRY, BRY i CER obserwowano przy zrównaniu krzywych OS lorlatynibu i komparatorów (przy czym wariant ten nie miał istotnego wpływu na porównanie z ALE). Znaczące, około dwukrotne zwiększenie podstawowego oszacowania ICUR uzyskano ponadto w wariantach z założeniem alternatywnego modelu OS (krzywa wykładnicza) oraz w wariantach z wykorzystaniem hazardu względnego IC-TTP jako przybliżenie IC-PFS (dla porównania z alektynibem) oraz alternatywnego wariantu porównania pośredniego (dla porównania z brygatynibem).

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu odnalezienie analiz ekonomicznych zidentyfikowano jedną publikację (*Li 2021*), w której przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności lorlatynibu w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu kinazy ALK z perspektywy płatnika publicznego w Chinach w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ocenianą interwencję porównano z kryzotynibem (jednym z przyjętych komparatorów w niniejszej analizie). Dane kliniczne zostały zaczerpnięte z badania *CROWN*. Średni inkrementalny efekt zdrowotny lorlatynibu oszacowano na 0,72 QALY, co jest wartością około 3-krotnie niższą od uzyskanej w niniejszym modelu. Z kolei w raporcie *CADTH 2022*, odnalezionym w ramach przeglądu agencji HTA, dodatkowy efekt zdrowotny lorlatynibu względem kryzotynibu był porównywalny do niniejszej analizy (2,62 QALY w analizie wnioskodawcy i 2,54 w analizie CADTH vs 2,48 QALY w niniejszym modelu). Podobnie, uzyskany w niniejszej analizie efekt zdrowotny lorlatynibu względem TKI drugiej generacji (alektynibem i brygatynibem) nie odbiegał znacząco od analizy CADTH: dla porównania z ALE uzyskano odpowiednio 1,09-1,14 QALY w analizie kanadyjskiej i 0,81 QALY w modelu polskim, a dla porównania z BRY: 1,08-1,74 w *CADTH 2022* i 1,65 QALY w niniejszej analizie. Ze względu na różne charakterystyki systemów ochrony zdrowia, trudno bezpośrednio zestawić ze sobą osiągnięte w nich wyniki dotyczące kosztów oraz wskaźników ICUR.

## 10 Wnioski końcowe



Zastąpienie każdego z opcjonalnych inhibitorów ALK przez lorlatynib w pierwszej linii leczenia celowanego anty-ALK wiąże się dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych QALY (od 0,81 QALY względem alektynibu do 2,48 QALY względem kryzotyningu),

Obecnie w polskich warunkach u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu *ALK* niepoddanych leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego nowotworu w ramach pierwszej linii refundowane są inhibitory kinazy tyrozynowej ALK I i II generacji. Wprowadzenie do refundacji lorlatynibu w I linii leczenia stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów – najbardziej skuteczne leczenie na początku choroby, obejmujące również zmiany wewnątrzczaszkowe, które maksymalnie wydłuża czas do pierwszej progresji choroby, jednocześnie zapewniając pacjentom dobrą jakość życia.

## 11 Załączniki

### 11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 106. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDACTED]	opis metodyki analizy bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu
[REDACTED]	opis metodyki analizy modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich
[REDACTED]	analiza kosztów walidacja modelu przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja korekta i formatowanie tekstu
[REDACTED]	przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przeprowadzenie obliczeń i opis wyników korekta i formatowanie tekstu
[REDACTED]	przegląd systematyczny użyteczności



## 11.2 Proponowany program lekowy

Tabela 107.

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[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]

[Redacted text block]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 11.3 Ceny jednostkowe inhibitorów ALK+ - dane z przetargów.

Tabela 108. Ceny jednostkowe inhibitorów ALK+ - dane z przetargów.

Nazwa leku	Cena jednostkowa	Jednostka	Mnożnik	Cena jednostkowa	Mnożnik	Cena jednostkowa
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Group	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	Stage 6	Stage 7	Stage 8	Stage 9
Group 1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Group 2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 11.4 Ceny za miligram substancji dla pozostałych leków uwzględnionych w analizie

Wyznaczając ceny za miligram posłużono się warunkami refundacji przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 22/08/2022)

Dla leków z katalogu A1 refundowanych w dostępie aptecznym na receptę uwzględniono leki o najwyższej wartości refundacji w 2021 roku.

Tabela 109. Ceny dodatkowych substancji czynnych z katalogu A1, uwzględnionych w analizie kosztów.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Kod grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990919659	46.0	12,42 zł	13,04 zł	17,11 zł	30%	5,62 zł
Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990687848	133.0	230,31 zł	241,83 zł	260,38 zł	ryczałt	3,20 zł

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

Dla leków refundowanych w ramach katalogu C (cisplatyna, pemetreksed) wyznaczono ceny efektywne, korzystając z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2022 r., jako średni koszt leków w 2022 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 110. Średni koszt rozliczenia substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Lek	Miesiąc rozliczeniowy					Średnia cena za miligram
	Styczeń 2022	Luty 2022	Marzec 2022	Kwiecień 2022	Maj 2022	
Cisplatyna	0,5007 zł	0,4990 zł	0,4969 zł	0,4986 zł	0,4940 zł	0,4979 zł
Pemetreksed	0,3938 zł	0,3827 zł	0,3841 zł	0,3914 zł	0,4035 zł	0,3911 zł

Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych uwzględnionych w analizie, tj. atezolizumabu i nintendanibu wyznaczono na podstawie danych przetargowych zamieszczonych na stronie [platformazakupowa.pl](http://platformazakupowa.pl)

Tabela 111. Ceny jednostkowe inhibitorów immunoterapii i inhibitora VEGF - dane z przetargów.

Substancja czynna	Styczeń 2022	Luty 2022	Marzec 2022	Kwiecień 2022	Maj 2022	Średnia cena za miligram
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 11.5 Modelowanie PFS wg danych z punktu odcięcia danych z września 2021 roku

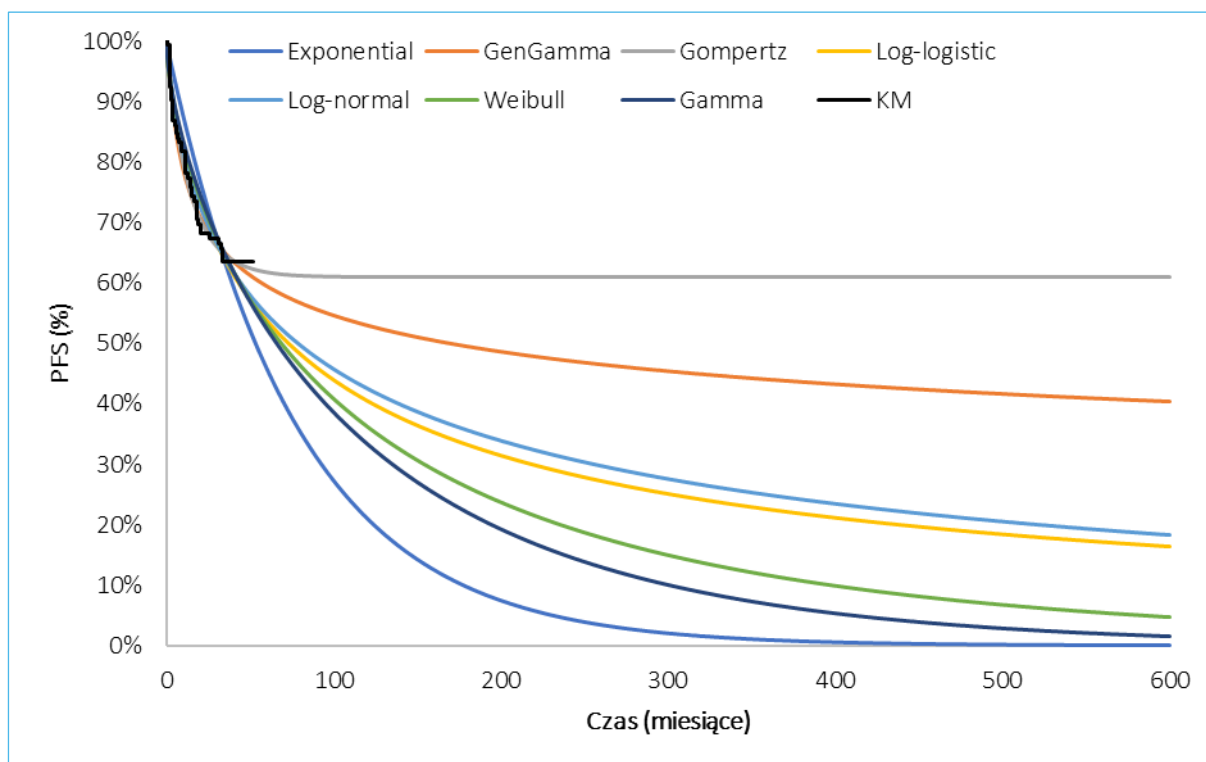
Poniżej przedstawiono wyniki modelowania PFS według danych z września 2021 roku.

Tabela 112. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,013	525,86	7	528,87	7
	Mu	2,379				
Uogólniony gamma	Sigma	2,405	506,19	1	515,21	2
	Q	-2,450				
Gompertza	Shape	-0,060	509,20	2	515,21	1
	Rate	-3,512				
Log-logistyczny	Shape	0,775	515,54	4	521,55	4
	Scale	0,014				
Log-normalny	Mean(log)	4,366	511,23	3	517,24	3
	SD(log)	2,245				
Weibulla	Shape	0,684	518,12	5	524,13	5
	Scale	117,729				
Gamma	Shape	-0,423	519,47	6	525,48	6
	Rate	-5,197				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

Wykres 22. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.



Dalej przedstawiono analogiczne dane dla kryzotyribu.

Tabela 113. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu kryzotyribu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,060	703,79	6	706,78	4
	Mu	2,107				
Uogólniony gamma	Sigma	1,059	681,16	1	680,13	3
	Q	-0,545				
Gompertza	Shape	-0,024	701,93	4	707,91	5
	Rate	-2,598				
Log-logistyczny	Shape	1,676	682,81	3	688,79	2
	Scale	0,099				
Log-normalny	Mean(log)	2,355	682,63	2	688,61	1
	SD(log)	1,035				
Weibulla	Shape	1,085	704,78	7	710,76	7
	Scale	16,622				
Gamma	Shape	0,251	702,05	5	708,03	6

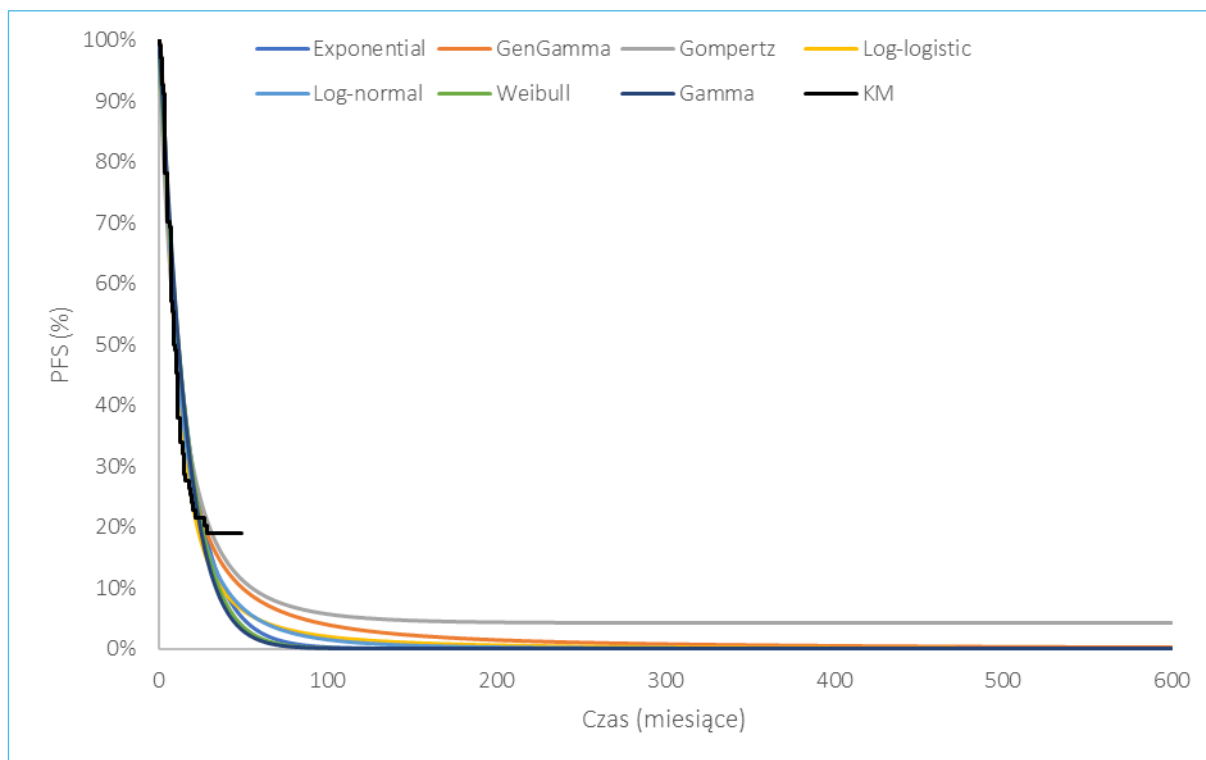
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
	Rate	-2,504				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

Wykres 23. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla kryzoty-nibu.



W kolejnych tabelach przedstawiono rozkład przeżycia bez progresji choroby w zależności od rodzaju dopasowania w obu ramionach.

Tabela 114. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	85,8%	46,5%	21,3%	9,8%	4,5%	0,9%
Uogólniony gamma	77,1%	59,7%	53,1%	49,6%	47,2%	44,1%
Gompertza	77,7%	61,8%	61,0%	60,9%	60,9%	60,9%
Log-logistyczny	80,4%	54,1%	40,6%	33,3%	28,5%	22,5%
Log-normalny	80,1%	55,1%	42,7%	35,7%	31,0%	24,9%
Weibulla	81,3%	53,6%	36,5%	26,3%	19,7%	11,7%
Gamma	81,9%	52,9%	33,7%	22,2%	14,9%	6,9%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 115. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu kryzotyribu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	49,2%	2,9%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Uogólniony gamma	44,1%	8,1%	3,1%	1,7%	1,1%	0,6%
Gompertza	46,4%	9,3%	5,2%	4,5%	4,3%	4,3%
Log-logistyczny	43,4%	4,9%	1,6%	0,8%	0,5%	0,2%
Log-normalny	45,6%	4,8%	1,0%	0,3%	0,1%	0,0%
Weibulla	50,1%	1,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gamma	50,2%	1,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

## 11.6 Modelowanie IC-PFS wg danych z punktu odcięcia danych z września 2021 roku

Poniżej przedstawiono wyniki modelowania PFS według danych z września 2021 roku.

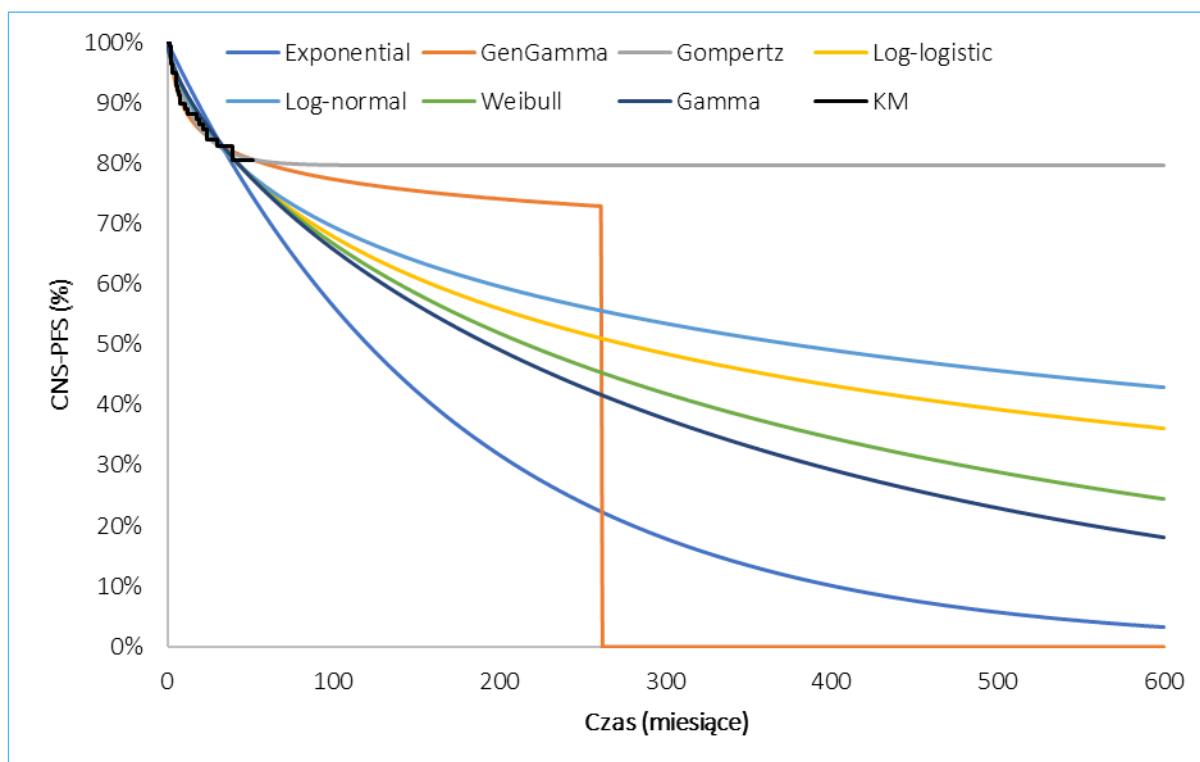
Tabela 116. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,006	285,37	7	288,37	4
	Mu	0,492				
Uogólniony gamma	Sigma	0,342	271,61	1	280,62	1
	Q	-47,249				
Gompertza	Shape	-0,056	279,48	2	285,49	2
	Rate	-4,355				
Log-logistyczny	Shape	0,736	282,76	4	288,77	5
	Scale	0,004				
Log-normalny	Mean(log)	5,934	280,43	3	286,44	3
	SD(log)	2,606				
Weibulla	Shape	0,696	283,33	5	289,34	6
	Scale	365,948				
Gamma	Shape	-0,056	283,68	6	289,68	7
	Rate	-4,355				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.



Wykres 24. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.



Dalej przedstawiono analogiczne dane dla kryzotyningu.

Tabela 117. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu kryzotyningu.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
Wykładniczy	Rate	0,041	529,77	5	532,76	4
	Mu	2,085				
Uogólniony gamma	Sigma	1,252	514,45	1	523,42	1
	Q	-1,264				
Gompertza	Shape	-0,027	528,32	4	534,30	5
	Rate	-2,938				
Log-logistyczny	Shape	1,401	521,56	3	527,54	3
	Scale	0,068				
Log-normalny	Mean(log)	2,724	518,03	2	524,01	2
	SD(log)	1,215				
Weibulla	Shape	1,038	531,62	7	537,61	7
	Scale	23,895				
Gamma	Shape	0,140	530,82	6	536,80	6

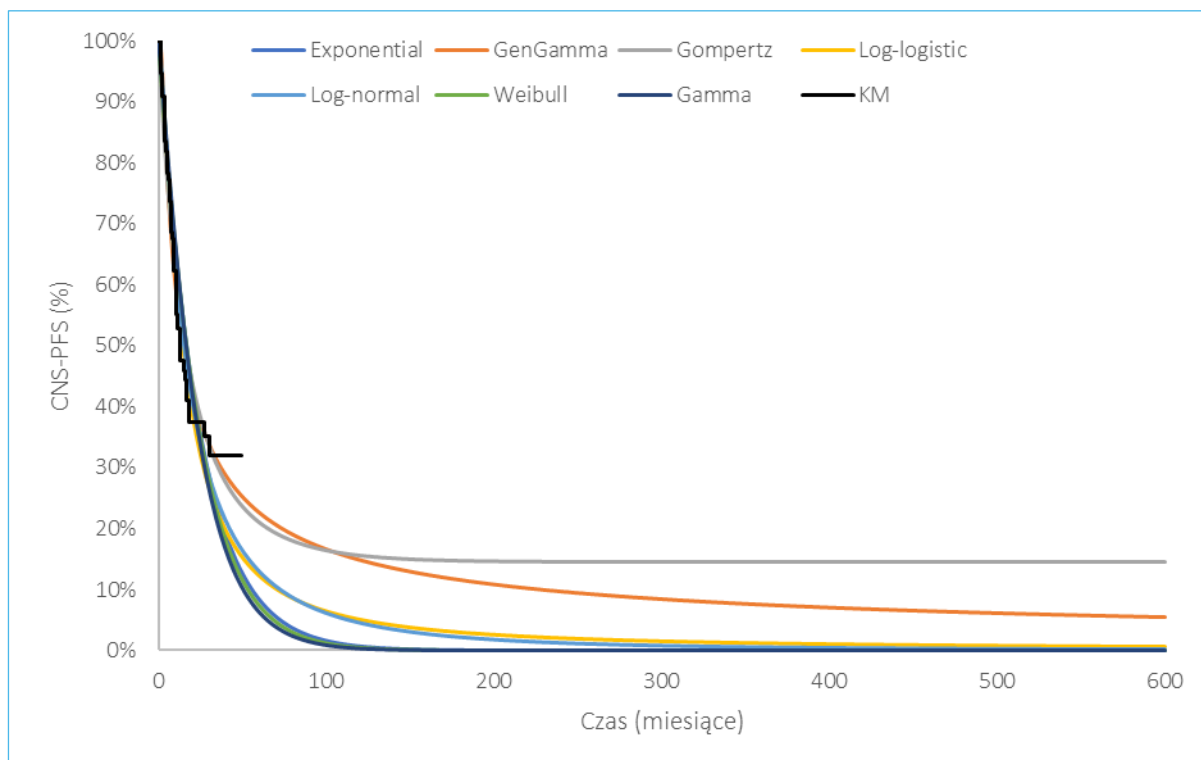
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	Ranking AIC	BIC	Ranking BIC
	Rate	-2,984				

Odwzorowanie odpowiednich krzywych przedstawiono poniżej w postaci graficznej.

Wykres 25. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej dopasowane do danych z badania dla kryzotyribu.



W kolejnych tabelach przedstawiono rozkład przeżycia bez progresji choroby wewnątrzczaszkowej w zależności od rodzaju dopasowania w obu ramionach.

Tabela 118. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu lorlatynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	93,4%	71,2%	50,4%	35,7%	25,3%	12,7%
Uogólniony gamma	88,2%	79,8%	76,4%	74,5%	73,2%	0,0%
Gompertza	89,5%	80,3%	79,7%	79,7%	79,6%	79,6%
Log-logistyczny	91,0%	75,6%	64,9%	57,8%	52,6%	45,1%
Log-normalny	90,8%	76,2%	67,1%	61,2%	56,9%	50,7%
Weibulla	91,2%	75,5%	63,2%	54,4%	47,5%	37,2%
Gamma	91,4%	75,3%	62,0%	52,0%	44,2%	32,4%

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 119. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu kryzotynibu.

Model parametryczny	Czas w modelu					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	61,4%	8,7%	0,7%	0,1%	0,0%	0,0%
Uogólniony gamma	55,8%	22,8%	14,9%	11,6%	9,7%	7,5%
Gompertza	58,6%	21,2%	15,6%	14,7%	14,5%	14,5%
Log-logistyczny	57,6%	12,5%	5,1%	2,9%	2,0%	1,1%
Log-normalny	58,2%	13,2%	4,5%	2,1%	1,2%	0,5%
Weibulla	61,8%	7,7%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%
Gamma	62,0%	6,6%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%

## 11.7 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia (*GUS 2019*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2018 roku. Roczną śmiertelność wyznaczono ważąc śmiertelność w populacji kobiet i mężczyzn, za wagi przyjmując wyjściowy odsetek mężczyzn z badania *CROWN* (40,9%). Roczne prawdopodobieństwo zgonu przeliczono na prawdopodobieństwo na cykl modelu (30 dni) wykorzystując wzór:

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

Tabela 120. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2019*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
0	0,00391	0,00366	0,00376	0,00031
1	0,00027	0,00021	0,00023	0,00002
2	0,00018	0,00014	0,00016	0,00001
3	0,00012	0,00010	0,00011	0,00001
4	0,00010	0,00008	0,00009	0,00001
5	0,00009	0,00008	0,00008	0,00001
6	0,00009	0,00008	0,00008	0,00001
7	0,00009	0,00009	0,00009	0,00001
8	0,00009	0,00009	0,00009	0,00001
9	0,00009	0,00009	0,00009	0,00001
10	0,00009	0,00009	0,00009	0,00001

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
11	0,00010	0,00009	0,00009	0,00001
12	0,00011	0,00009	0,00010	0,00001
13	0,00013	0,00011	0,00012	0,00001
14	0,00018	0,00013	0,00015	0,00001
15	0,00025	0,00015	0,00019	0,00002
16	0,00035	0,00018	0,00025	0,00002
17	0,00047	0,00021	0,00032	0,00003
18	0,00060	0,00023	0,00038	0,00003
19	0,00070	0,00024	0,00043	0,00004
20	0,00077	0,00023	0,00045	0,00004
21	0,00082	0,00023	0,00047	0,00004
22	0,00086	0,00023	0,00049	0,00004
23	0,00090	0,00023	0,00050	0,00004
24	0,00095	0,00024	0,00053	0,00004
25	0,00100	0,00025	0,00056	0,00005
26	0,00104	0,00025	0,00057	0,00005
27	0,00109	0,00026	0,00060	0,00005
28	0,00115	0,00028	0,00064	0,00005
29	0,00123	0,00030	0,00068	0,00006
30	0,00132	0,00032	0,00073	0,00006
31	0,00142	0,00035	0,00079	0,00006
32	0,00152	0,00038	0,00085	0,00007
33	0,00161	0,00041	0,00090	0,00007
34	0,00170	0,00045	0,00096	0,00008
35	0,00179	0,00050	0,00103	0,00008
36	0,00189	0,00055	0,00110	0,00009
37	0,00201	0,00060	0,00118	0,00010
38	0,00214	0,00066	0,00127	0,00010
39	0,00229	0,00073	0,00137	0,00011
40	0,00247	0,00080	0,00148	0,00012
41	0,00268	0,00089	0,00162	0,00013
42	0,00293	0,00100	0,00179	0,00015
43	0,00321	0,00113	0,00198	0,00016

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
44	0,00353	0,00127	0,00219	0,00018
45	0,00389	0,00144	0,00244	0,00020
46	0,00430	0,00161	0,00271	0,00022
47	0,00475	0,00180	0,00301	0,00025
48	0,00526	0,00200	0,00333	0,00027
49	0,00581	0,00220	0,00368	0,00030
50	0,00639	0,00241	0,00404	0,00033
51	0,00701	0,00264	0,00443	0,00036
52	0,00768	0,00288	0,00484	0,00040
53	0,00840	0,00317	0,00531	0,00044
54	0,00921	0,00350	0,00583	0,00048
55	0,01013	0,00389	0,00644	0,00053
56	0,01117	0,00434	0,00713	0,00059
57	0,01231	0,00485	0,00790	0,00065
58	0,01353	0,00543	0,00873	0,00072
59	0,01480	0,00606	0,00960	0,00079
60	0,01613	0,00672	0,01051	0,00087
61	0,01754	0,00739	0,01146	0,00095
62	0,01907	0,00808	0,01246	0,00103
63	0,02075	0,00880	0,01353	0,00112
64	0,02255	0,00958	0,01467	0,00121
65	0,02441	0,01044	0,01588	0,00131
66	0,02625	0,01137	0,01711	0,00142
67	0,02804	0,01239	0,01838	0,00152
68	0,02978	0,01349	0,01966	0,00163
69	0,03155	0,01469	0,02101	0,00174
70	0,03342	0,01603	0,02248	0,00187
71	0,03548	0,01752	0,02410	0,00200
72	0,03778	0,01921	0,02594	0,00216
73	0,04029	0,02105	0,02794	0,00232
74	0,04313	0,02312	0,03019	0,00251
75	0,04629	0,02537	0,03266	0,00272
76	0,04980	0,02776	0,03534	0,00295

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (30 dni)
77	0,05371	0,03037	0,03827	0,00320
78	0,05813	0,03338	0,04163	0,00349
79	0,06331	0,03710	0,04568	0,00383
80	0,06946	0,04186	0,05073	0,00427
81	0,07674	0,04794	0,05701	0,00481
82	0,08541	0,05564	0,06482	0,00549
83	0,09506	0,06463	0,07381	0,00628
84	0,10515	0,07441	0,08347	0,00713
85	0,11528	0,08453	0,09338	0,00802
86	0,12517	0,09471	0,10326	0,00891
87	0,13501	0,10497	0,11320	0,00982
88	0,14521	0,11563	0,12353	0,01077
89	0,15624	0,12711	0,13470	0,01181
90	0,16838	0,13962	0,14693	0,01297
91	0,18217	0,15386	0,16087	0,01430
92	0,19681	0,16907	0,17577	0,01575
93	0,21230	0,18528	0,19164	0,01732
94	0,22864	0,20247	0,20847	0,01902
95	0,24582	0,22065	0,22627	0,02085
96	0,26384	0,23979	0,24503	0,02282
97	0,28267	0,25988	0,26472	0,02494
98	0,30229	0,28088	0,28532	0,02721
99	0,32267	0,30276	0,30679	0,02965
100	0,34377	0,32546	1,00000	1,00000

## Spis Tabel

Tabela 1. Refundacja leków stosowanych w leczeniu NDRP ALK+ .....	16
Tabela 2. Aktualne warunki refundacji leku Lorviqua 25 mg i Lorviqua 100 mg.....	18
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib). .....	19
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Embase. ....	21
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Pubmed.....	21
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lorviqua – Cochrane Library. ....	21
Tabela 7. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii lorlatynibem w leczeniu NDRP z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> , niepoddawanych systemowemu leczeniu. ....	23
Tabela 8. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych. ....	24
Tabela 9. Reguły dystrybucji leczonej kohorty do poszczególnych stanów modelu. ....	30
Tabela 10. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym. ....	31
Tabela 11. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS w ramieniu lorlatynibu. ....	32
Tabela 12. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS w ramieniu kryzotynibu. ....	33
Tabela 13. Rozkład przeżycia pacjentów dla OS w ramieniu lorlatynibu.....	35
Tabela 14. Rozkład przeżycia pacjentów dla OS w ramieniu kryzotynibu. ....	35
Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego dla OS ( <i>AKL Lorviqua 2022</i> ). ....	36
Tabela 16. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	38
Tabela 17. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	39
Tabela 18. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	41
Tabela 19. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	41
Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego dla PFS ( <i>AKL Lorviqua 2022</i> ). ....	42
Tabela 21. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	43
Tabela 22. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	44
Tabela 23. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	45
Tabela 24. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	46
Tabela 25. Wartości hazardu względnego dla punktu końcowego TTP względem kryzotynibu ( <i>AKL Lorviqua 2022</i> ). ....	47
Tabela 26. Wartości hazardów względnych przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości dla IC-PFS. 47	

Tabela 27. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT w ramieniu lorlatynibu. ....	48
Tabela 28. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących ToT w ramieniu kryzotynibu. ....	49
Tabela 29. Rozkład przeżycia pacjentów dla ToT w ramieniu lorlatynibu. ....	50
Tabela 30. Rozkład przeżycia pacjentów dla ToT w ramieniu kryzotynibu. ....	51
Tabela 31. Mediany czasu leczenia wykorzystane w oszacowaniu ToT dla wybranych leków. ....	51
Tabela 32. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu. ....	53
Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku płuca. ....	55
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem płuca ( <i>Medline przez PubMed</i> ). ....	55
Tabela 35. Użyteczności stanów zdrowia dla NDRP, odnalezione w przeglądzie systematycznym. ....	57
Tabela 36. Współczynniki końcowego modelu użyteczności efektów mieszanych (odcięcie w badaniu <i>CROWN</i> - marzec 2020). ....	58
Tabela 37. Współczynniki końcowego modelu użyteczności efektów mieszanych (odcięcie w badaniu <i>CROWN</i> - wrzesień 2021). ....	59
Tabela 38. Użyteczności w badaniu <i>CROWN</i> (wg stanu zdrowia, statusu leczenia i ramienia leczenia). ....	59
Tabela 39. Użyteczności w badaniu <i>CROWN</i> (wg stanu zdrowia i statusu leczenia). ....	60
Tabela 40. Wartości użyteczności w analizie podstawowej. ....	61
Tabela 41. Wartości użyteczności w <i>Chouaid 2013</i> (scenariusz AW). ....	62
Tabela 42. Wartości użyteczności w <i>TA536</i> (scenariusz AW). ....	62
Tabela 43. Całkowite obniżenie QALY spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. ....	63
Tabela 44. Wartości użyteczności w zależności od grupy wiekowej w populacji ogólnej ( <i>Golicki 2021</i> ). ....	63
Tabela 45. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r. ....	65
Tabela 46. Ceny jednostkowe produktu Lorviqua. ....	65
Tabela 47. [REDAKTOWANE] .....	
[REDAKTOWANE] .....	66
Tabela 48. Przyjęte w analizie udziały opakowań leku Lorviqua. ....	66
Tabela 49. Koszty lekowe lorlatynibu w przeliczeniu na cykl modelu. ....	67
Tabela 50. Ceny urzędowe komparatorów (ALE, BRY, CER i KRY). ....	67
Tabela 51. Podsumowanie informacji dotyczących przetargów na leki Alecensa, Alunbrig, Xalkori i Zykadia. ....	68
Tabela 52. Oszacowanie średniej ceny refundacji komparatorów w programie B.6 w 2021 r. ....	68
Tabela 53. [REDAKTOWANE] .....	69
Tabela 54. Zestawienie cen za 1 mg alektynibu, brygatynibu, kryzotynibu i cerytynibu pochodzących z przetargów oraz raportów DGL i sprawozdań NFZ. ....	69



Tabela 55. Ceny jednostkowe komparatorów (za miligram substancji czynnej) przyjęte w analizie podstawowej. ....	70
Tabela 56. Schemat dawkowania alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu. ....	70
Tabela 57. Koszty lekowe alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu w przeliczeniu na cykl modelu. ....	71
Tabela 58. Wycena świadczenia w celu wydania leków. ....	71
Tabela 59. Koszty administracji leczenie w przeliczeniu na cykl modelu. ....	72
Tabela 60. Wycena świadczenia ryczałtu za diagnostykę w programie B.6. ....	72
Tabela 61. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w programie. ....	72
Tabela 62. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego. ....	73
Tabela 63. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	75
Tabela 64. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS, ASDK, SZP i SZP-RTH.....	75
Tabela 65. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem po zakończeniu leczenia 1 linii. ....	76
Tabela 66. Udziały leków w kolejnych liniach leczenia (analiza podstawowa).....	78
Tabela 67. Czas trwania terapii w drugiej linii leczenia dla rozpatrywanych terapii.....	79
Tabela 68. Ceny jednostkowe pozostałych (innych niż inhibitory ALK) leków stosowanych w dalszych liniach leczenia. ....	79
Tabela 69. Wyceny świadczeń związanych z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem dalszych linii leczenia. ....	80
Tabela 70. Schematy dawkowania pozostałych (innych niż inhibitory ALK) leków stosowanych w dalszych liniach leczenia. ....	81
Tabela 71. Koszty dalszych linii leczenia.....	81
Tabela 72. Porównanie wyników modelu z wynikami badania klinicznego – ramię kryzotynibu. ....	84
Tabela 73. Porównanie wyników modelu z wynikami badania klinicznego – ramię alektynibu. ....	84
Tabela 74. Porównanie wyników modelu z wynikami badania klinicznego – ramię brygatynibu.....	84
Tabela 75. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....	85
Tabela 76. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA) vs kryzotynib. ....	90
Tabela 77. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości.....	91
Tabela 78. Rozkłady prawdopodobieństwa przyjęte dla parametrów modelu w PSA. ....	94
Tabela 79. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	96
Tabela 80. Dodatkowe koszty: terapia loratynibem w porównaniu do komparatorów (analiza podstawowa).....	97
Tabela 81. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	98
Tabela 82. Dodatkowe efekty zdrowotne: terapia loratynibem w porównaniu do komparatorów (analiza podstawowa). ....	98
Tabela 83. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	99
Tabela 84. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	101

Tabela 85. Wyniki analizy progowej dla ceny produktu Lorviqua.....	102
Tabela 86. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs kryzotynib .....	104
Tabela 87. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs alektynib.....	106
Tabela 88. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs brygatynib. ....	108
Tabela 89. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – lorlatynib vs cerytynib. ....	110
Tabela 90. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs kryzotynib.....	113
Tabela 91. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs alektynib.....	115
Tabela 92. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs brygatynib. ....	117
Tabela 93. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – lorlatynib vs cerytynib. ....	119
Tabela 94. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (z RSS). ....	123
Tabela 95. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs alektynib (z RSS). ....	125
Tabela 96. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs brygatynib (z RSS). ....	127
Tabela 97. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs cerytynib (z RSS). ....	128
Tabela 98. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (bez RSS). ....	133
Tabela 99. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs alektynib (bez RSS). ....	135
Tabela 100. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs brygatynib (bez RSS). ....	136
Tabela 101. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs cerytynib (bez RSS). ....	138
Tabela 102. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	143
Tabela 103. Prawdopodobieństwa opłacalności TKI ALK przy progu 166 758 zł (z RSS). ....	145
Tabela 104. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	146
Tabela 105. Prawdopodobieństwa opłacalności TKI ALK przy progu 166 758 zł (bez RSS). ....	147
Tabela 106. Autorzy analizy ekonomicznej. ....	152
Tabela 107. <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> .....	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>
<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> .....	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>
Tabela 108. Ceny jednostkowe inhibitorów ALK+ - dane z przetargów. ....	158
Tabela 109. Ceny dodatkowych substancji czynnych z katalogu A1, uwzględnionych w analizie kosztów. ....	162
Tabela 110. Średni koszt rozliczenia substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. ....	163
Tabela 111. Ceny jednostkowe inhibitorów immunoterapii i inhibitora VEGF - dane z przetargów. ....	163
Tabela 112. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	165
Tabela 113. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	166
Tabela 114. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	167
Tabela 115. Rozkład przeżycia pacjentów dla PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	168

Tabela 116. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	168
Tabela 117. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących IC-PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	169
Tabela 118. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu lorlatynibu. ....	170
Tabela 119. Rozkład przeżycia pacjentów dla IC-PFS w ramieniu kryzotynibu. ....	171
Tabela 120. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia ( <i>GUS 2019</i> ). ....	171

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Lorviqua. ....	22
Wykres 2. Schemat graficzny modelu. ....	29
Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu. ....	33
Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z badania dla kryzotynibu. ....	34
Wykres 5. Zestawienie krzywych przeżycia całkowitego dla wszystkich ocenianych interwencji – wariant podstawowy analizy. ....	37
Wykres 6. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu. ....	39
Wykres 7. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla kryzotynibu. ....	40
Wykres 8. Zestawienie krzywych PFS dla wszystkich ocenianych interwencji – wariant podstawowy analizy. ....	42
Wykres 9. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji w ośrodkowym układzie nerwowym dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu. ....	44
Wykres 10. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji w ośrodkowym układzie nerwowym dopasowane do danych z badania dla kryzotynibu. ....	45
Wykres 11. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu. ....	49
Wykres 12. Krzywe czasu trwania leczenia dopasowane do danych z badania dla kryzotynibu. ....	50
Wykres 13. Zestawienie krzywych ToT dla wszystkich ocenianych interwencji – wariant podstawowy analizy. ....	52
Wykres 14. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości: lorlatynib vs kryzotynib (z RSS). ....	112
Wykres 15. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości: lorlatynib vs kryzotynib (bez RSS). ....	122
Wykres 16. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (z RSS). ....	132
Wykres 17. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – lorlatynib vs kryzotynib (bez RSS). ....	142
Wykres 18. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS). ....	144
Wykres 19. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności TKI ALK (z RSS). ....	145

---

Wykres 20. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS).....	146
Wykres 21. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (bez RSS).....	147
Wykres 22. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu. ...	166
Wykres 23. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z badania dla kryzotynibu... 167	
Wykres 24. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej dopasowane do danych z badania dla lorlatynibu.....	169
Wykres 25. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej dopasowane do danych z badania dla kryzotynibu. ....	170

## Piśmiennictwo

- AE Nexavar 2019** ██████████ et al. Nexavar® (sorafenibu) w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym: brodawkowatego, pęcherzykowatego, oksyfilnego (z komórek Hurthle'a). Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c., Kraków 2019.  
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 293/2019  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6469-293-2019-zlc>
- AE Opdivo 2015** HealthQuest Sp. z o.o. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Warszawa, listopad 2015  
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 16/2018  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc>
- AE Tecentriq 2018** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1. Kraków 2018  
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 16/2018  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>
- AE Zytiga 2018** Kaczor M et al. Zytiga® (octan abirateronu) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Aestimo s.c., Kraków 2018.
- AKL Lorviqua 2022** ██████████ et al. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Kraków 2022.
- AKL Lorviqua 2022** ██████████ et al. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Kraków 2022.
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Lorviqua 2022** ██████████ et al. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Kraków 2022.
- Blom 2020** Blom EF, Haaf K ten, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(11):1187-1200. doi:10.1007/s40273-020-00947-x
- CADTH 2022** CADTH Canada. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft) Lorlatinib (Lorbrena). 02.12.2021

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Dostępne online pod adresem: [https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0249%20Lorbrena%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%20%2C%202021\\_For%20Posting.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0249%20Lorbrena%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%20%2C%202021_For%20Posting.pdf)

Data ostatniego dostępu: 23.03.2022

**Camidge 2018**

Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027-2039. doi: 10.1056/NEJMoa1810171. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280657.

**Camidge 2019**

Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, de Marinis F, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Liu T, Bordogna W, Balas B, Müller B, Shaw AT. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Jul;14(7):1233-1243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007. Epub 2019 Mar 20. Erratum in: *J Thorac Oncol.* 2019 Nov;14(11):2023. PMID: 30902613.

**Camidge 2020**

Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, García Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Gupta N, Hanley MJ, Ni Q, Zhang P, Popat S. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 1;38(31):3592-3603. doi: 10.1200/JCO.20.00505. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780660; PMCID: PMC7605398.

**Camidge 2021**

Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira AI, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Liu Y, Vranceanu F, Niu H, Zhang P, Popat S. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 Dec;16(12):2091-2108. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.035. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537440.

**Carlson 2018**

Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, Wong W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced non-Small-Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* (2018) 36(4):495–504. doi: 10.1007/s40273-018-0625-6

**Cho 2019**

Cho BC, Obermannova R, Bearz A, McKeage M, Kim DW, Batra U, Borra G, Orlov S, Kim SW, Geater SL, Postmus PE, Laurie SA, Park K, Yang CT, Ardizzoni A, Bettini AC, de Castro G Jr, Kiertsman F, Chen Z, Lau YY, Viraswami-Appanna K, Passos VQ, Dziadziuszko R. Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Jul;14(7):1255-1265. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.002. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30851442.

**Chouaid 2013**

Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol.* 2013;8(8):997-1003. doi:10.1097/JTO.0b013e318299243b

**DGL 23/02/2022**

Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html>

**Gadgeel 2018**

Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Wrona A, Novello S, Rosell R, Zeaiter A, Liu T, Nüesch E, Balas B, Camidge DR. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy

- results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018 Nov 1;29(11):2214-2222. doi: 10.1093/annonc/mdy405. PMID: 30215676; PMCID: PMC6290889.
- Garcia Campelo 2021** Garcia Campelo MR, Lin HM, Zhu Y, Pérol M, Jahanzeb M, Popat S, Zhang P, Camidge DR. Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). *Lung Cancer.* 2021 May;155:68-77. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.03.005. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33744781.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
- GUS 2019** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2018. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data dostępu: 19.08.2019.
- Jang 2010** Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, et al. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(12):1953-1957. doi:10.1097/jto.0b013e3181f77a6a
- Li 2021** Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Lorlatinib as a First-Line Therapy for Untreated Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021 May 28;11:684073. doi: 10.3389/fonc.2021.684073. PMID: 34136409; PMCID: PMC8203315.
- Limwattananon 2018** Limwattananon C, Limwattananon S, Waleekhachonloet O, Rattanachotphanit T. Cost-effectiveness analysis of policy options on first-line treatments for advanced, non-small cell lung cancer in Thailand. *Lung Cancer.* 2018;120:91-97. doi:10.1016/j.lungcan.2018.04.003
- Loong 2020** Loong HH, Wong CKH, Leung LKS, Chan CPK, Chang A, Zhou ZY, Xie J, Gibbs M. Cost-effectiveness analysis of ceritinib vs. crizotinib in previously untreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) in Hong Kong. *Cost Eff Resour Alloc.* 2020 Nov 7;18(1):50. doi: 10.1186/s12962-020-00244-6. PMID: 33292314; PMCID: PMC7648263.
- Mok 2020** Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters S. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1056-1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Epub 2020 May 11. PMID: 32418886.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Oct 21;6:84.
- NFZ 1/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ z dnia 03-01-2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

- NFZ 17/2022/DGL** Zarządzenie Nr 17/2022/DGL z dnia 11-02-2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- NFZ 41/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ z dnia 31-03-2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne.
- NFZ 44/2022/DGL** Zarządzenie Nr 44/2022/DGL dnia 07-04-2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- NFZ 61/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ z dnia 06-05-2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 91/2022/DGL** Zarządzenie Nr 91/2022/DGL z dnia 22-07-2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NICE TA536** Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA536]. Published: 08 August 2018  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta536>
- NICE TA670** Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor. Technology appraisal guidance [TA670]. Published: 27 January 2021  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta670>
- OncoZoom 2020** COGNOSCO Market Research. OncoZoom - Rak płuca. Leczenie i diagnostyka niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Raport z badania syndykatowego przygotowany dla firmy Pfizer, grudzień 2020. Praca niepublikowana, udostępniona przez Wnioskodawcę.
- Paracha 2018** Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):179. doi:10.1186/s12955-018-0994-8
- PBAC 2021** PBAC Australia. Lorlatinib: Tablet 25 mg, Tablet 100 mg; Lorviqua®. 04.03.2022  
Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/lorlatinib-psd-july-2021.pdf>
- Pérol 2019** Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, Chiari R, Moran T, Mitry E, Nüesch E, Liu T, Balas B, Konopa K, Peters . Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 138:79-87
- Peters 2017** Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok . Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9):829-838
- Roughley 2014** Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A650. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2364. Epub 2014 Oct 26. PMID: 27202347.
- Shaw 2020** Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon BJ; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187. PMID: 33207094.



- Solomon 2014** Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall . First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2167-2177
- Solomon 2018** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin C-C, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini J-F, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou S-HI, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654-1667.
- Solomon 2018a** Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok T. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(22):2251-2258
- Solomon 2022** Solomon B J, Bauer T M, Ignatius Ou S H, Liu G, Hayashi H, Bearz A, Penkov K, Wu Y L, Arrieta O, Jassem J, et a. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *Journal of clinical oncology* 2022:JCO2102278
- Solomon 2022b** Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Laktionov KK, Blackhall FH, Dall'O E, Polli A, Toffalorio F, Mok TSK. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naive patients (pts) with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO.* 2022;40(16\_suppl):9069-9069. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.9069
- Soria 2017** Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G J. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389(10072):917-929
- UR NFZ 3/2022** UCHWAŁA Nr 3/2022/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Wu 2018** Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok T. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13(10):1539-1548
- Zhou 2019** Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, Yang JJ, Cheng Y, Lee SH, Bu L, Xu T, Yang L, Wang C, Liu T, Morcos PN, Lu Y, Zhang . Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019; 7(5):437-446