

# Analiza Ekonomiczna

## Alecensa<sup>®</sup> (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP),  
u których występuje duże ryzyko wznowy

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.  
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 4 lipca 2024 r.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

## 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 Alecensa oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	20
3.1 Metodyka.....	20
3.1.1 Cel .....	20
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	20
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	20
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	21
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	21
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	22
4 Strategia i technika analityczna .....	23
5 Perspektywa analizy .....	25
6 Horyzont czasowy .....	26
7 Długość cyklu modelu.....	26
8 Dyskontowanie.....	26
9 Struktura modelu ekonomicznego .....	27
10 Parametry kliniczne modelu.....	30
10.1 Charakterystyka populacji docelowej .....	30
10.2 Czas przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) .....	31
10.3 Czas do zakończenia leczenia adjuwantowego (TToT) .....	35
10.4 Wznowa niedrobnokomórkowego raka płuca.....	38

10.4.1	Wznowa miejscowa .....	38
10.4.2	Pierwsza linia leczenia wznowy uogólnionej.....	40
10.4.3	Druga linia leczenia wznowy uogólnionej .....	46
10.5	Czas przeżycia całkowitego.....	49
10.6	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) .....	50
10.7	Użyteczności stanów zdrowia.....	51
10.7.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	51
10.7.1.1	Cel.....	51
10.7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych .....	52
10.7.2	Użyteczności przyjęte w modelu.....	74
11	Analiza kosztów.....	76
11.1	Koszty interwencji uwzględnionych w analizie .....	78
11.2	Koszty podania leków .....	81
11.3	Koszty diagnostyki i monitorowania .....	82
11.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	87
11.5	Koszty opieki końca życia.....	89
12	Walidacja modelu .....	90
12.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	90
12.2	Walidacja konwergencji.....	91
12.3	Walidacja zewnętrzna .....	91
12.3.1	Porównanie wyników OS uzyskanych w modelu oraz badaniu <i>ALINA</i> .....	91
12.3.2	Porównanie wyników DFS uzyskanych w ramieniu komparatora w modelu oraz badaniu <i>ANITA</i> .....	91
13	Zestawienie parametrów modelu .....	93
13.1	Analiza podstawowa.....	93
13.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	96
13.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	100
14	Wyniki analizy podstawowej .....	102
14.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	102
14.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności .....	103
14.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	103
14.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	104
14.3	Wyniki analizy progowej.....	104

---

15	Wyniki analizy wrażliwości .....	105
15.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	105
15.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	106
15.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	111
15.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	116
15.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	116
15.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	120
15.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....	124
15.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	124
15.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	126
16	Ograniczenia analizy .....	127
17	Dyskusja .....	128
18	Wnioski końcowe .....	130
19	Załączniki .....	132
19.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	132
19.2	Tablice trwania życia .....	133
	Spis Tabel .....	135
	Spis Wykresów .....	138
	Piśmiennictwo .....	140

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse events</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AKL	Analiza kliniczna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> )
AOS	Ambulatoryjna opieka zdrowotna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALE	Alektynib
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
AW	Analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
Cis-PT	cisplatyna
C-PT	karboplatyna
PEM	pemetreksed
VIN	winorelbina
LOR	lorlatynib
CRI	kryzotynib
BRI	brygatynib
LOR	lorlatynib
GEM	gemcytabina
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i> )
CHT	Chemioterapia
CZN	Cena zbytu netto
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )
DGL	Departament gospodarki lekami
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> )
EKG	Badanie elektrokardiograficzne

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>Euroqol – 5 dimensions</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
i.v.	Infuzja dożylna (z łac. <i>In venam</i> )
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>Interquartile range</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
LM	Linia leczenia wznowy uogólnionej
LR	Wznowa miejscowa (z ang. <i>Locoregional recurrence</i> )
LY	Lata życia (z ang. <i>Life years</i> )
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCPE	<i>National Centre for pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
npNDRP	Niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
nprNDRP	Nieprzerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical benefits advisory committee</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progression disease</i> )
PD-1	Receptor śmierci programowanej 1 (z ang. <i>Programmed death receptor-1</i> )
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i> )
PF	Brak progresji choroby (z ang. <i>Progression free</i> )
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-free survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> )
PKB	Produkt krajowy brutto

pNDRP	Płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
prNDRP	Przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	<i>Polskie towarzystwo onkologii klinicznej</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-adjusted life years</i> )
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of life</i> )
Q-Twist	<i>Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of treatment</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized controlled trial</i> )
UR	Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia
RET	<i>Rearranged During Transfection</i>
ROS1	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (z ang. <i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk sharing scheme</i> )
RTG	Rentgenografia
RTH	Radioterapia
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard error</i> )
SF-6D	<i>Short Form Six-Dimensional health state</i>
SG	Metoda loterii dla pomiaru użyteczności (ang. <i>standard gamble</i> )
SMC	<i>Scottish medicines consortium</i>
SZP	Świadczenia szpitalne
TK	Tomografia Komputerowa
TNM	<i>Tumor, nodes, metastases</i>
TTOT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to off treatment</i> )
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu *ALK*.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa, kapsułki twarde, 224 szt. a 150 mg w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

### Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Alecensa 2024*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli pacjenci z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po całkowitej resekcji o wysokim

ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu *ALK*.

Ocenianą interwencją (I) stanowi produkt leczniczy Alektynib będący wysoce selektywnym i silnym inhibitorem kinaz tyrozynowych *ALK* oraz *RET*. Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie jest dostępne leczenie celowane, dlatego jako komparator (C) dla leku Alecensa przyjęto leczenie uzupełniające schematami chemioterapii opartymi na związkach platyny, będącą również komparatorem w głównym badaniu dla ocenianej interwencji (*ALINA*).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) zgodne z rozważanym problemem zdrowotnym, w szczególności czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (DFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) po wystąpieniu wznowy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności, obliczając koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. Dodatkowo wykonano analizę kosztów-efektywności przyjmując jako jednostkę efektu zyskane lata życia (LY). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, wartości użyteczności oraz zużycia alektynibu pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *ALINA*.

Wykorzystany model miał strukturę Markowa, z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi obejmującymi zarówno wczesną (okres wolny od choroby), jak i zaawansowaną fazę choroby (wznowa miejscowa, wznowa uogólniona, z podziałem na 2 linie leczenia). W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 40 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia,

w szczególności brak współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywy płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wznowy raka płuca oraz koszty opieki terminalnej.

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Alecensa otrzymano od Zleceniodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją preparatu Alecensa obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, [REDACTED]

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

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych oraz przegląd zagranicznych raportów agencji HTA dotyczących stosowania alektynibu we wskazaniu leczenia adjuwantowego raka płuca.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Analiza z uwzględnieniem RSS

#### Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leku Alecensa zamiast chemioterapii w adjuwantowej terapii raka płuca wynosi [REDACTED] przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 190 380 zł/QALY.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto ocenianej strategii leczenia wynosi 2,73 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Koszty związane z refundacją leku Alecensa w leczeniu adjuwantowym wynoszą [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Największą zmianę uzyskano w przypadku zmiany stopy dyskontowania efektów, gdzie wartość ICER mieściła się w przedziale od [REDACTED]. Wysoką czułość odnotowano również w przypadku zmiany średniego wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia. Wszystkie wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości znajdowały się poniżej progu opłacalności wynoszącego 190 380 zł/QALY.

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

Obniżenie wyniku inkrementalnego [REDACTED] uzyskano w scenariuszu zakładającym niezastosowanie stóp dyskontowania kosztów i efektów.

Z kolei wzrost o [ ] otrzymano przy podniesieniu obu stóp dyskontowania do 6%. Spadek [ ] odnotowano również przy braku ograniczenia czasu stosowania terapii na etapie wznowy uogólnionej.

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Probabilistyczna analiza wskazuje na stabilność uzyskanych wyników w analizie podstawowej. Różnica w uzyskanych wynikach wynika przede wszystkim w osiągniętych efektach zdrowotnych, które w analizie probabilistycznej są niższe o [ ] względem analizy podstawowej. Przy obowiązującym progu opłacalności wynoszącym 190 tys. zł /QALY prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi [ ]

## **Analiza bez uwzględnienia RSS**

### **Analiza podstawowa**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania alektynibu w wariacie nieuwzględniającym zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wyniósł 162 372 zł/QALY i znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto ocenianej strategii leczenia wyniósł 2,73 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości 442,7 tys. zł w przeliczeniu na jednego pacjenta.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Analogicznie jak w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka największą zmienność uzyskano przy zmianie stopy dyskontowania efektów (od -42% do 39,5%) oraz wieku pacjentów włączanych do leczenia adjuwantowego (od -18,2% do 29,1%). Zmienność w pozostałych wariantach nie przekraczała

4%. Poza dwoma wariantami wszystkie uzyskane wyniki znajdowały się poniżej progu opłacalności.

### **Scenariuszowa analiza wrażliwości**

Obniżenie wyniku inkrementalnego o 42% względem analizy podstawowej uzyskano dla stóp dyskontowania kosztów i efektów równych 0%, natomiast wzrost o 39% odnotowano przy zastosowaniu stopy dyskontowania kosztów i efektów o wartości 6%. Spadek wyniku o przynajmniej 10% odnotowano również w scenariuszu zrównującym czas leczenia wznowy z czasem przebywania w danym stanie zdrowotnym oraz dla modelowania czasu wolnego od objawów choroby z wykorzystaniem krzywej gamma.

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Probabilistyczna analiza wskazuje na stabilność uzyskanych wyników w analizie podstawowej. Różnica w uzyskanych wynikach wynika przede wszystkim w osiągniętych efektach zdrowotnych, które w analizie probabilistycznej są niższe o 8,2% względem analizy podstawowej. Przy obowiązującym progu opłacalności wynoszącym 190 tys. zł /QALY prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi 62%.

## **Wnioski końcowe**

Analiza ekonomiczna wykazała, że alektynib w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu ALK jest interwencją skuteczniejszą oraz bardziej kosztowną od leczenia adjuwantowego chemioterapią. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY)

w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDAKTOWANE] i znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 190 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia produktem leczniczym Alecensa pozwoli na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 2,73 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [REDAKTOWANE] na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (w wariancie z RSS).

Aktualnie w Polsce chorzy na raka płuca we wczesnym stadium po pełnej resekcji mogą otrzymać leczenie uzupełniające chemioterapią opartą na związkach platyny. Wprowadzenie do refundacji alektynibu w leczeniu adjuwantowym jest nie tylko opłacalne z punktu widzenia wskaźników ekonomicznych takich jak np. ICUR, ale również stanowi odpowiedź na potrzeby zastosowania dalszego leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby oraz poprawy jakości ich życia poprzez przedłużenie czasu spędzanego przez pacjentów w stanach o niskiej aktywności choroby.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów alektynibu (produkt leczniczy Alecensa) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (uzupełniającym) po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu ALK.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 224 tab. a 150 mg (GTIN: 05902768001143)** w ramach proponowanego programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Alecensa 2024*.

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Alecensa 2024*), 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 treścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Alecensa ze środków publicznych.

### 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią chorzy na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji, o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu ALK.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia alektynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” przedstawiono w *APD Alecensa 2024*. Główne kryteria kwalifikowania pacjentów do programu obejmują:

- 1) rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca;

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

- 2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy  $\geq 4$  cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;
- 3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;
- 4) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Kryteria kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu lekowego są zgodne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego RCT III fazy *ALINA* (NCT03456076), stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (główna publikacja z badania: *Wu 2024*). Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w *APD Alecensa 2024*.

## 2.2 Oceniana interwencja

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET (z ang. *Rearranged During Transfection*). W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 (z ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) i PI3K/AKT (z ang. *phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B*), oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy). Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem P-gp ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać (*ChPL Alecensa 2023*).

Produkt leczniczy Alecensa stosowany w monoterapii został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej:

- w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych kryzotynibem (*ChPL Alecensa 2024*).

W dniu 25 kwietnia 2024 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię, zalecając zmianę warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Alecensa. CHMP przyjął nowe wskazanie w następującym brzmieniu: Alecensa w monoterapii jest wskazana jako

leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu *ALK* (*CHMP Alecensa 2024*).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Alecensa 2024*).

## 2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w rozważanej populacji chorych w pierwszej kolejności należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* (*NCCN 5.2024*), celem wyboru ścieżki leczenia adjuwantowego. W przypadku stwierdzenia opisanych zmian/cech molekularnych zaleca się wybór leczenia celowanego, natomiast przy braku wykazanej ich obecności lub gdy diagnostyka molekularna nie jest prowadzona może być zastosowana chemioterapia adjuwantowa lub rzadziej, u ściśle wyselekcjonowanej grupy niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią i leczenia celowanego pacjentów radioterapia adjuwantowa.

Rozważana populacja docelowa dla leczenia adjuwantowego alektynibem dotyczy grupy pacjentów, u których stwierdza się rearanżację w genie *ALK*, a więc jedną z wskazywanych w wytycznych cech molekularnych o istotnym znaczeniu dla wyboru ścieżki leczenia. Tym samym objęcie refundacją leku alektynib nie zmieni ścieżek leczenia adjuwantowego pacjentów, tzn. nie będzie miała wpływu na wybór pomiędzy chemioterapią a radioterapią.

Z uwagi na brak finansowania leczenia celowanego dedykowanego pacjentom z rearanżacją genu *ALK* oraz biorąc pod uwagę niskie odsetki chorych we wczesnych stopniach zaawansowania NDRP testowanych pod kątem tej mutacji (pomimo takiego wymogu przy kwalifikacji do leczenia adjuwantowego atezolizumabem oraz zaleceń PTOK u większości pacjentów badania molekularne przeprowadzane są



w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, na co wskazują wyniki badania OPH) należy spodziewać się, że u większości pacjentów stanowiących rozważaną populację docelową dla alektynibu stosowana jest chemioterapia adjuwantowa. Spośród schematów wskazywanych jako możliwe do zastosowania za standard postępowania w ramach CHT uznawane są schematy oparte na pochodnych platyny, czyli opcje terapeutyczne najlepiej poznane i przebadane. W związku z tym **chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (cisplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetrekse dem) stanowi właściwy komparator dla alektynibu w monoterapii w rozważanej populacji.**

Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Alecensa 2024*).

## 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 choroby (DFS, ang. *Disease-Free Survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia nawrotu choroby, pojawienia się nowego niedrobnokomórkowego raka płuca lub zgonu pacjenta niezależnie od przyczyny w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze,
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *Overall Survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny.

Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora w zakresie redukcji ryzyka wznowy choroby lub zgonu (DFS) pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *ALINA*, w którym porównano skuteczność kliniczną monoterapii z zastosowaniem alektynibu oraz chemioterapii adjuwantowej.

Czas przeżycia całkowitego pacjentów w modelu zależał również od efektywności terapii wykorzystywanych w leczeniu po miejscowej wznowie choroby oraz w leczeniu pierwszej i drugiej linii choroby zaawansowanej.

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej (Rozdział 10) oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu (Rozdział 10.7), 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 Alecensa oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Alecensa jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” we wskazaniu leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem) (MZ 17/06/2024).

Produkt Alecensa 224 kaps. a 150 mg objęty jest grupą limitową „1190.0, Alectinib”. Podstawę limitu w grupie wyznacza cena hurtowa prezentacji Alecensa 150 mg.

Obecne warunki finansowania alektynibu w ramach istniejącego programu B.6 podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Alecensa (MZ 17/06/2024).

Prezentacja	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Alecensa (alektynib), kaps. twarde, 150 mg	2023-07-01	2 lata	1190.0, Alectinib	21 135,76	22 826,62	24 196,22	24 196,22	bezpłatny	0

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa 224 kaps. a 150 mg w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) we wskazaniu leczenia adjuwantowego (uzupełniającego) po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu ALK. [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Alecensa podsumowano w poniższej tabeli.

Alecensa® (alektynib) | w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



## 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Cel

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

#### 3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 3.1.3 Źródła danych wtórnych

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

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Alecensa w leczeniu NDRP – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"non-small-cell lung cancer" OR NSCLC	120 567
#2	Alecensa OR alectinib	1 143
#3	"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" OR ICER	1 221 235
<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<b>43</b>

Data przeszukania: 3 lipca 2024 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Alecensa w leczeniu NDRP – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"non-small-cell lung cancer" OR NSCLC	17 009

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	Alecensa OR alectinib	182
#3	"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"	111 925
<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<b>13</b>

Data przeszukania: 3 lipca 2024 r.

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 56 publikacji, które zostały podane analizie.

### 3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z NDRP we wczesnym stadium, po całkowitej resekcji guza, z wysokim ryzykiem nawrotu,
- Interwencja: alectynib,
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, hiszpańskim, niemieckim, włoskim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

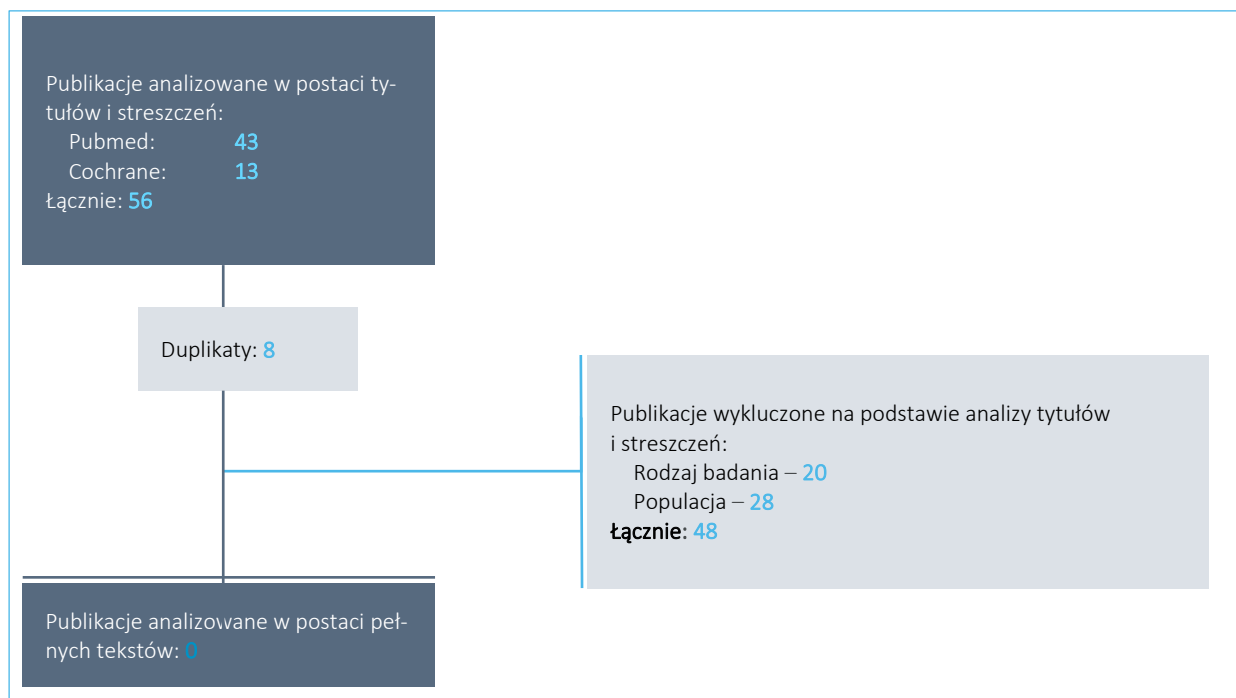
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

## 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 55 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Alecensa.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów do analizy włączono 0 analiz ekonomicznych.

### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych 10 czerwca 2024 r. wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Alecensa w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z wczesnym NDRP, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Alecensa 2024):

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

- *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);*
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).*

W wyniku wyszukiwania uzupełniającego nie odnaleziono raportów dotyczących zastosowania alektynibu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z NDRP.

## 4 Strategia i technika analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Alecensa 2024*),
- analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alektynibu (*AKL Alecensa 2024*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany 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 (dodatkowo uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- skuteczność i bezpieczeństwo,
- dyskontowanie,
- próg opłacalności.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej (AKL *Alecensa* 2024), zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) 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 (alektynib) z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych 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 ocenianych technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego pacjenta, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w zalecanej przez wytyczne AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego *Alecensa*, 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 190 380 zł.

W globalnym badaniu *open-label*, RCT III fazy *ALINA* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alektynibu jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania od IB ( $\geq 4$  cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7 (co odpowiada stadium od IIA do IIIA oraz T2a N0 lub T3-4 N2 w klasyfikacji TNM v.8). W badaniu wymagano, aby od 4 do 12 tygodni przed włączeniem do badania chorzy przebyli całkowitą resekcją NDRP, po czym zostali poddani randomizacji. Do ramienia alektynibu włączono 130 chorych, natomiast do ramienia chemioterapii – 127 pacjentów. Pacjenci włączeni do grupy interwencji stosowali alektynib doustnie, w dawce dobowej równej 1 200 mg, przez okres nieprzekraczający 24 miesięcy (2 lata). Schematy chemioterapii stosowano przez cztery 21-dniowe cykle, których schematy dawkowania prezentowały się w następująco: cisplatinę w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$  podawano w 1. dniu każdego cyklu, winorelbinę w dawce  $25 \text{ mg/m}^2$  w 1. oraz 8. dniu cyklu, gemcytabinę w dawce  $1250 \text{ mg/m}^2$  w 1. oraz 8. dniu, a pemetreksed w dawce  $500 \text{ mg/m}^2$  w 1. dniu. W razie nietolerancji cisplatinę dopuszczano jej zamianę na karboplatinę. Tak zdefiniowany komparator jest zgodny ze standardowym postępowaniem stosowanym w Polsce u chorych z rozważanej populacji docelowej. W badaniu wykazano wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem komparatora w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu wolnego od objawów choroby DFS. Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

## 5 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2024) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych

przez pacjentów w trakcie terapii raka płuca (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, w analizie perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców jest tożsamą z PPP.

## 6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMIT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej jednostki chorobowej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 40 lat od rozpoczęcia leczenia. Kohorta pacjentów uwzględniona w modelu rozpoczyna leczenie w wieku 55 lat, w związku z czym na koniec przyjętego horyzontu czasowego średni wiek pacjentów w modelu wynosi 95 lat. Analogiczne założenie zostało przyjęte w analizie ekonomicznej dla leku Tecentriq w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi  $\geq 50\%$  na komórkach guza (*AE Tecentriq 2022*), gdzie przyjęto długość horyzontu czasowego równą 40 lat. Alternatywne długości horyzontu czasowego testowano w ramach analizy wrażliwości.

## 7 Długość cyklu modelu

Aby precyzyjnie oszacować koszty i efekty związane z najważniejszymi elementami procesu terapeutycznego chorych z rakiem płuca, modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w krótkich cyklach o długości jednego miesiąca (1/12 roku). Ponadto w modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym punkcie czasowym, niekoniecznie na początku cyklu.

## 8 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.

## 9 Struktura modelu ekonomicznego

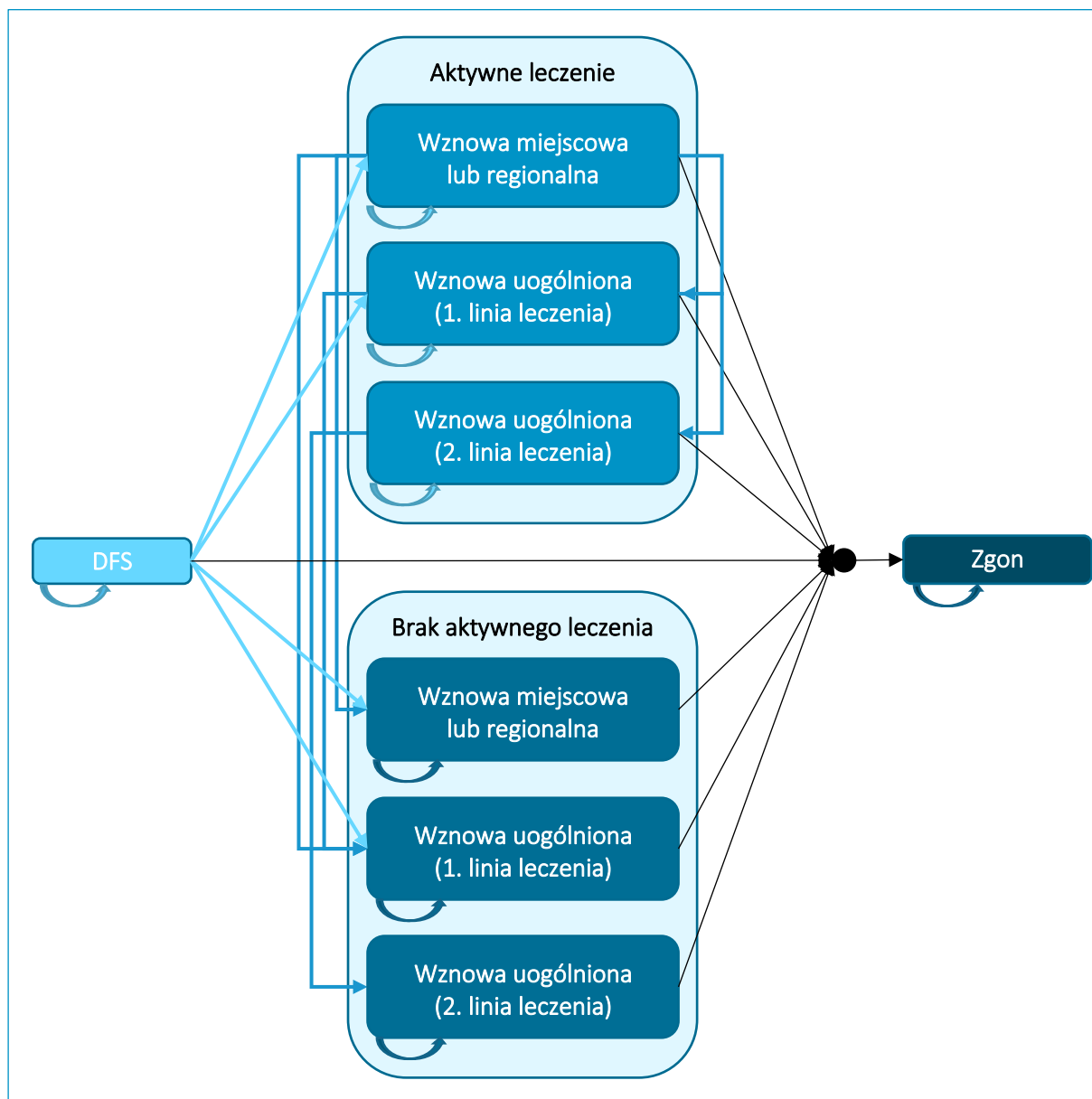
W ramach adaptacji do warunków polskich wykorzystano model farmakoekonomiczny skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę Markowa i posiada osiem głównych stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- stan wolny od choroby (DFS, z ang. *Disease-Free Survival*),
- nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna) – aktywne leczenie,
- pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej) – aktywne leczenie,
- druga linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej) – aktywne leczenie,
- nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna) – brak aktywnego leczenia,
- pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej) – brak aktywnego leczenia,
- druga linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej) – brak aktywnego leczenia,
- zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego NDRP.



Proporcję kohorty pacjentów przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach oraz możliwe zmiany pomiędzy stanami wyznaczono w następujący sposób:

- wszyscy pacjenci w momencie rozpoczęcia modelowania znajdują się w stanie DFS. Pacjenci w ramieniu otrzymującym leczenie przyjmują alektynib przez 24 cykle (lub do wznowy, jeśli wystąpiła przed 24 cyklem; 2 lata terapii). W analizie przyjęto okres monitorowania łącznie nieprzekraczający 5 lat. Pacjenci ze wznową miejscową, przerzutową lub zmarli przechodzą kolejno do stanów: wznowa miejscowa lub regionalna – aktywne leczenie, wznowa miejscowa lub

regionalna – brak aktywnego leczenia, pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej – aktywne leczenie, pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia lub zgon;

- w stanie wznowy miejscowej choroby (miejscowa lub regionalna) – aktywne leczenie pacjenci otrzymują aktywne leczenie. Pacjenci otrzymujący leczenie, u których wystąpiła wznowa przerzutowa lub zmarli w trakcie leczenia przechodzą do stanu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej – aktywne leczenie, pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia lub zgonu;
- w stanie wznowy miejscowej choroby (miejscowa lub regionalna) – brak aktywnego leczenia pacjenci nie otrzymują aktywnego leczenia z powodu wznowy choroby. Pacjenci nie otrzymujący leczenia, u których wystąpiła wznowa przerzutowa lub zmarli przechodzą do stanu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia lub zgonu;
- pacjenci do stanu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej – aktywne leczenie mogą przejść ze stanu DFS lub wznowy miejscowej – aktywne leczenie. Pacjenci otrzymujący leczenie, u których nastąpiła dalsza progresja choroby lub zgon przechodzą do stanu leczenia drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej – aktywne leczenie, leczenia drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia lub zgonu;
- pacjenci do stanu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia mogą przejść ze stanu DFS lub wznowy miejscowej – brak aktywnego leczenia. Pacjenci nie otrzymujący aktywnego leczenia, u których nastąpiła dalsza progresja choroby lub zgon przechodzą do stanu leczenia drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia lub zgonu;
- pacjenci mogą przejść do stanu drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej – aktywne leczenie, jeżeli nastąpiła u nich progresja choroby po zastosowaniu pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (aktywne leczenie). W tym stanie pacjenci otrzymują aktywne leczenie systemowe. Z tego stanu pacjenci mogą przejść jedynie do stanu zgonu. Kolejne linie leczenia nie zostały uwzględnione ze względu na niewielki odsetek pacjentów je otrzymujących w praktyce klinicznej, a co za tym idzie przypuszczalnie niewielki wpływ na wartość wskaźnika ICUR;
- pacjenci mogą przejść do stanu drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia, jeżeli nastąpiła u nich progresja choroby w stanie pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej – brak aktywnego leczenia. Z tego stanu pacjenci mogą przejść jedynie do stanu zgonu.

Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością oraz prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

## 10 Parametry kliniczne modelu

Koszty oraz 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 wznowy (DFS),
- czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czas całkowitego przeżycia (OS) po wystąpieniu wznowy.

W analizie klinicznej (AKL *Alecensa 2024*), dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii w zakresie wydłużenia czasu wolnego od choroby (DFS) oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *ALINA* (główna publikacja *Wu 2024*). Modelowanie przeżycia po wystąpieniu wznowy przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka płuca. Szczegóły przedstawiono w kolejnych podrozdziałach analizy.

### 10.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjentów z badania *ALINA*, wykorzystano przy tym informację dotyczące całej populacji ITT badania. Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	54,9 lat
Odsetek mężczyzn	47,9%
Średnia masa ciała	69,63 kg
Średni wzrost	165,80 cm
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,77 m <sup>2</sup>

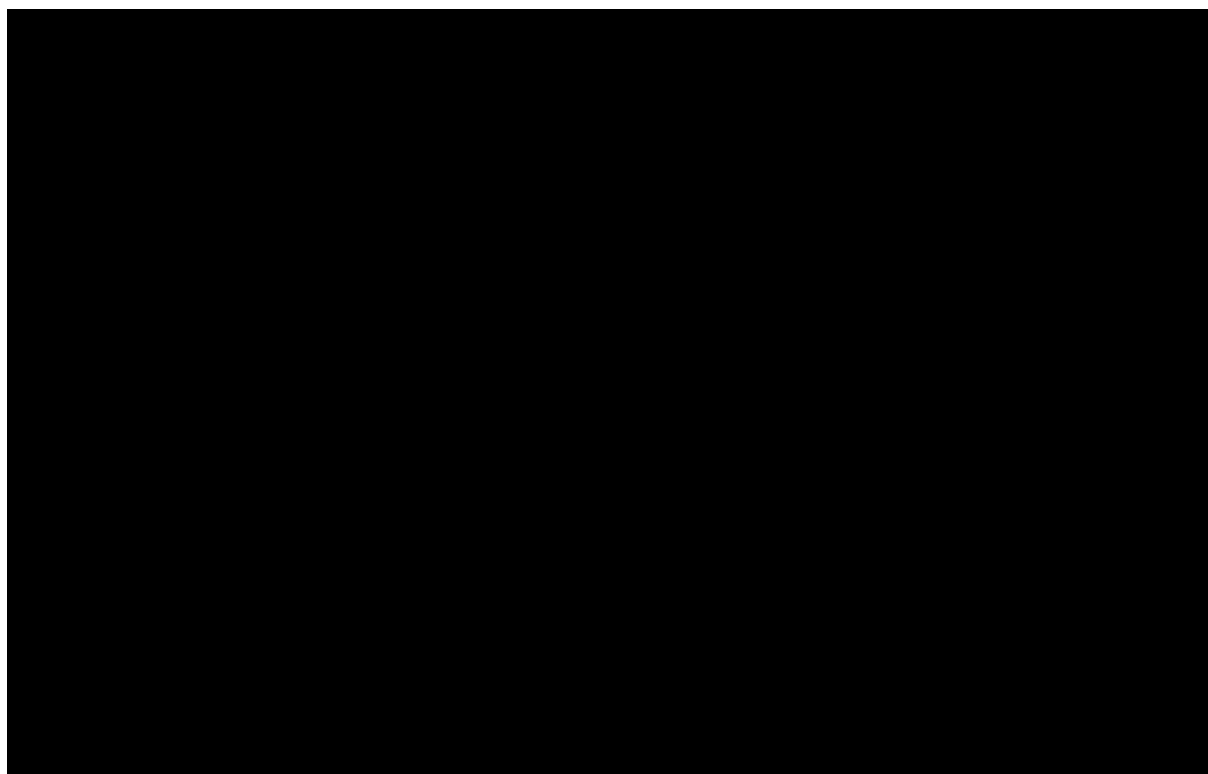
Źródło: Dane z poziomu pacjenta z badania *ALINA*.

Parametry masy i powierzchni ciała wykorzystano pomocniczo do kalkulacji m.in. zużycia substancji czynnych w ramieniu chemioterapii.

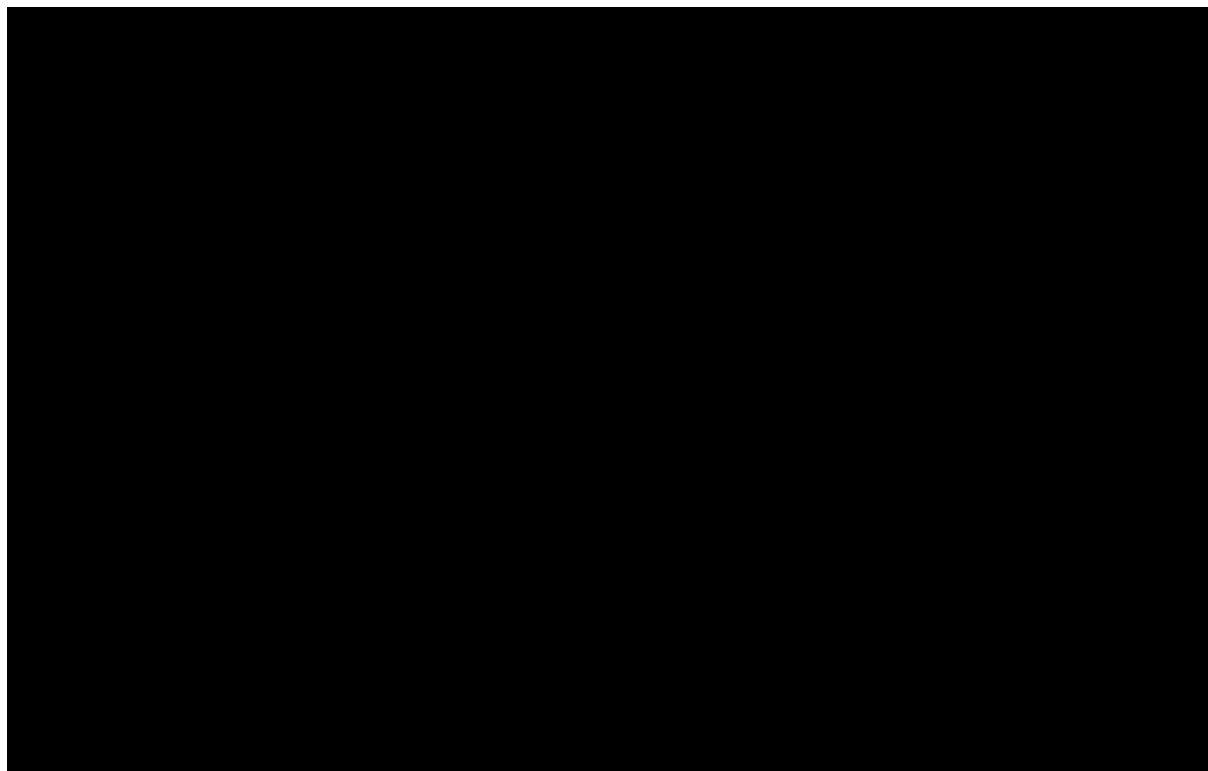
## 10.2 Czas przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS)

Czas przeżycia wolnego od objawów choroby w badaniu *ALINA* zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej wznowy choroby lub pojawienia się nowego NDRP potwierdzonego przez badaczy w oparciu o wyniki radiografii, biopsji (jeżeli nie było przeciwwskazań klinicznych) oraz stanu zdrowia, lub do momentu zgonu pacjenta niezależnie od przyczyny. Dane dotyczące DFS z badania *ALINA* pochodzą z punktu odcięcia w dniu 26.06.2023 r. Mediana okresu obserwacji prowadzonej pod kątem przeżycia wynosiła 27,8 miesięcy (27,8 mies. dla grupy ALE vs 28,4 mies. dla grupy CHT) natomiast najdłuższy okres, dla którego dostępne są dane o DFS wynosi 50 miesięcy. W celu oszacowania przeżycia wolnego od objawów choroby w dalszym okresie dopasowano modele parametryczne standardowo stosowane w przypadku modelowania przeżycia w chorobach nowotworowych: wykładniczy, Weibull'a, log-logistyczny, log-normalny, Gompertz'a, uogólniony gamma oraz gamma. Modele dopasowano wspólnie do obu ramion badania z uwzględnieniem kowariancji umożliwiającej ujęcie różnic między stosowanymi interwencjami. Powyższe założenie oparto o przeprowadzony test Schoenfeld'a oraz sporządzony wykres log-skumulowany przedstawione poniżej, które wskazują na spełnienie warunków hazardu proporcjonalnego.

Wykres 3. Wykres log-skumulowany dla DFS – ALE vs CHT.

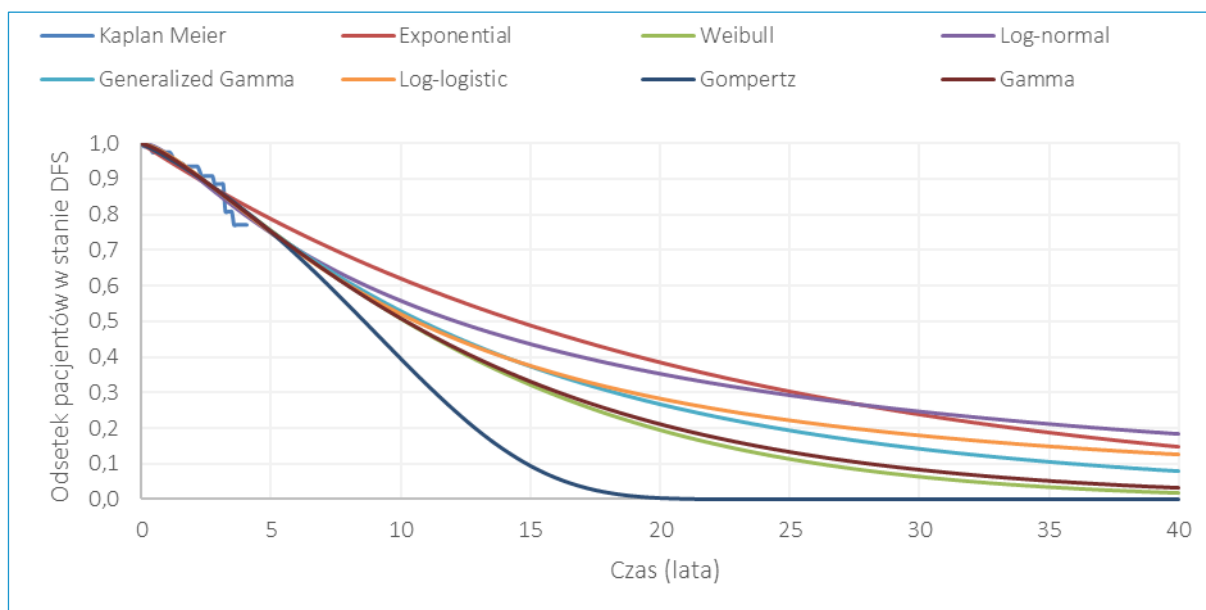


Wykres 4. Test Schoenfelda – wyniki dla DFS.



Na kolejnych wykresach przedstawiono wyniki dopasowania modeli parametrycznych do krzywych Kaplan-Meier'a dla wnioskowanej interwencji oraz komparatora.

Wykres 5. Dopasowane modele parametryczne w stanie DFS dla alektynibu.



Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Wykres 6. Dopasowane modele parametryczne w stanie DFS dla chemioterapii.

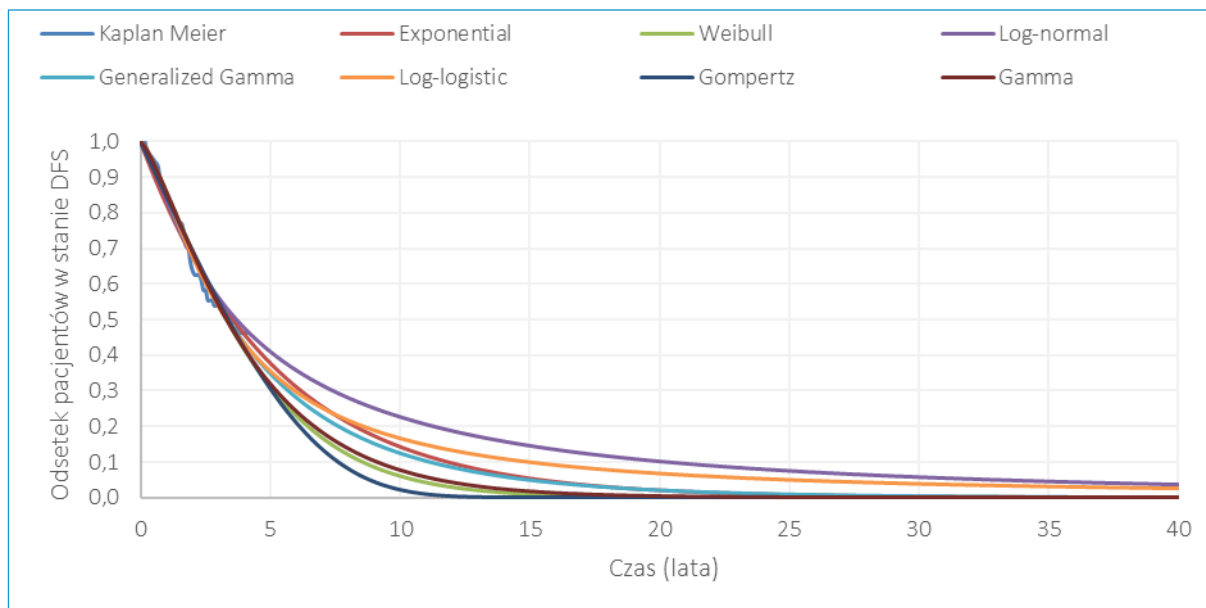


Tabela 6 przedstawia wyniki oceny dopasowania modeli parametrycznych według kryterium informacyjnego Akaike oraz Bayesowskiego.

Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych DFS wg kryteriów AIC i BIC.

Model parametryczny	AIC	BIC
wykładniczy	712,1 (6)	719,2 (2)
Weibull'a	709,9 (3)	720,5 (4)
log-logistyczny	707,8 (1)	718,5 (1)
log-normalny	711,1 (5)	721,7 (5)
Gompertz'a	712,4 (7)	723,0 (6)
uogólniony gamma	710,6 (4)	724,8 (7)
gamma	709,2 (2)	719,9 (3)

Na podstawie oceny wizualnej oraz wartości punktowych kryteriów AIC i BIC jako najlepiej dopasowany model parametryczny uznano model log-logistyczny. Niniejszy model przyjęto w obliczeniach dla analizy podstawowej. Alternatywne krzywe testowano w ramach analizy wrażliwości.

Miesięczne prawdopodobieństwo przebywania pacjenta w stanie DFS obliczane jest jako różnica prawdopodobieństwa przeżycia w miesiącu poprzedzającym oraz sumy prawdopodobieństw przejścia pacjentów do stanu wznowy miejscowej lub uogólnionej i stanu zgonu.

Zgodne z przyjętą strukturą modelu ekonomicznego (zob. Rozdział 9) pacjenci w stanie wolnym od objawów choroby mogą przejść do stanu wznowy miejscowej, pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej lub zgonu. W analizie podstawowej na podstawie danych z badania *ALINA* przyjęto proporcje występowania poszczególnych zdarzeń u pacjentów w stanie DFS, z podziałem ze względu na zastosowaną interwencję. Przyjęte wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Zdarzenia występujące w stanie DFS – na podstawie badania *ALINA* (data odcięcia 26.06.2023 r.)

Zdarzenie w DFS	Alektynib	Chemioterapia	łącznie
Wszystkie zdarzenia	<b>14</b>	<b>50</b>	<b>64</b>
Zgon	0 (0,00%)	1 (2,00%)	1 (1,56%)
Wznowa miejscowa	9 (64,28%)	22 (44,00%)	31 (48,43%)
Wznowa ogólna	5 (35,72%)	27 (54,00%)	32 (50,01%)

W celu poprawy dokładności oszacowania do obliczeń wprowadzono poniższe poprawki:

- odsetek wyleczonych pacjentów: mediana czasu obserwacji w badaniu *ALINA* wynosi około 32 miesiące. Jako że największa liczba nawrotów następuje po okresie 5 lat (*Sonoda 2019*) przyjęcie przeżycia wolnego od objawów choroby wyłącznie w oparciu o krzywą DFS może powodować przeszacowanie długości czasu przebywania pacjentów w stanie DFS. W związku z powyższym w obliczeniach uwzględniono korektę liczby wyleczonych pacjentów, gdzie na podstawie danych opublikowanych w *Sonoda 2019* przyjęto, że w okresie od 60 do 120 miesięcy odsetek pacjentów wyleczonych wynosi 94,1%, natomiast po 120 miesiącu przyjęto stałą wartość równą 97,5%.
- podwyższona śmiertelność z powodu przebycia choroby nowotworowej: w niniejszej analizie w celu oszacowania przeżycia całkowitego pacjentów z NDRP wykorzystano dane z tablic trwania życia w Polsce (*GUS 2023*) zawierające prawdopodobieństwo przeżycia w populacji ogólnej w zależności od wieku i płci. Powyższe prawdopodobieństwo stosowane jest u pacjentów bez nawrotu choroby po zakończeniu leczenia adjuwantowego. Przyjęcie niniejszego założenia może powodować zawyżanie przeżycia całkowitego pacjentów, które może być niższe u pacjentów leczonych z powodu NDRP m.in. z powodu występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia oraz chorób współistniejących niewystępujących w populacji ogólnej. Celem skorygowania przeżycia pacjentów do obliczeń wprowadzono współczynnik podwyższonej śmiertelności spowodowany przebyciem choroby nowotworowej, którego wartość określono na 1,25 (zwiększony o 25% hazard zgonu względem populacji ogólnej) (*Janssen-Heijnen 2012, Yoo 2021*).

### 10.3 Czas do zakończenia leczenia adjuwantowego (TTot)

Do badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji *ALINA* włączono 257 pacjentów z NDRP ALK+ w stadium IB-IIIa. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1, przy czym w ramieniu alektynibu leczono 130 pacjentów, natomiast do ramienia chemioterapii włączono 137 pacjentów. Pacjenci leczeni w ramieniu chemioterapii mogli otrzymywać leczenie cisplatyną w skojarzeniu z winorelbina lub gemcytabiną lub pemetreksadem oraz w razie nietolerancji cisplatyny dopuszczano jej zamianę na karboplatynę. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia w ramieniu chemioterapii.

Tabela 8. Proporcje pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia w ramieniu chemioterapii (*ALINA*, data odcięcia 26.06.2023 r.).

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów
Cisplatyna + gemcytabina	0,8%
Karboplatyna + gemcytabina	0,0%
Cisplatyna + winorelbina	17,5%
Karboplatyna + winorelbina	1,7%
Cisplatyna + pemetreksed	70,0%
Karboplatyna + pemetreksed	10,0%
Łącznie	100,0%

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego oraz *ChPL Alecensa 2024* leczenie uzupełniające alektynibem może być stosowane przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące. W trakcie terapii może dojść do zdarzeń, które spowodują wcześniejsze przerwanie leczenia, takie jak nawrót choroby, zgon pacjenta lub z powodu innych przyczyn (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych). W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji *ALINA* odnotowano dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie w poszczególnych miesiącach. W ramieniu komparatora uwzględniono dane w poszczególnych cyklach oddzielnie dla schematów zawierających cisplatynę, karboplatynę oraz gemcytabinę/pemetreksed/winorelbina. Odsetki pacjentów przerywających leczenie w ramieniu alektynibu oraz komparatora przedstawiają kolejno Tabela 9 i Tabela 10.

Tabela 9. Odsetek pacjentów przerywający leczenie w ramieniu alektynibu (*ALINA*, data odcięcia: 26.06.2024 r.).

Czas (miesiąc)	Odsetek pacjentów przerywających terapię alektynibem
Miesiąc 1	3,9%
Miesiąc 2	0,0%

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Czas (miesiąc)	Odsetek pacjentów przerywających terapię alektynibem
Miesiąc 3	1,6%
Miesiąc 4	0,8%
Miesiąc 5	0,7%
Miesiąc 6	1,6%
Miesiąc 7	0,8%
Miesiąc 8	0,0%
Miesiąc 9	0,0%
Miesiąc 10	0,0%
Miesiąc 11	0,0%
Miesiąc 12	0,0%
Miesiąc 13	0,0%
Miesiąc 14	0,8%
Miesiąc 15	1,5%
Miesiąc 16	0,0%
Miesiąc 17	0,8%
Miesiąc 18	0,0%
Miesiąc 19	0,0%
Miesiąc 20	0,8%
Miesiąc 21	0,7%
Miesiąc 22	0,0%
Miesiąc 23	1,0%
Miesiąc 24	85,0%

Tabela 10. Odsetek pacjentów przerywający leczenie w ramieniu chemioterapii (ALINA, data odcięcia: 26.06.2024 r.).

Czas	Schematy zawierające cisplatynę (N = 119)	Schematy zawierające karboplatynę (N = 14)	Gemcitabina/pemetreksed/winorelbina (N = 120)
Cykl 1	6,7%	14,3%	2,5%
Cykl 2	7,6%	50,0%	0,8%
Cykl 3	4,2%	28,6%	6,7%
Cykl 4	81,5%	7,1%	90,0%

Powyższe odsetki zastosowano do określenia czasu leczenia porównywanymi terapiami. Przyjęte odsetki pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające przedstawiono w dwóch poniższych tabelach.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 11. Odsetek pacjentów pozostających na terapii uzupełniającej alektynibem.

Miesiąc	Odsetek pacjentów leczonych alektynibem
1	100,0%
2	96,1%
3	96,1%
4	94,5%
5	93,7%
6	93,0%
7	91,4%
8	90,6%
9	90,6%
10	90,6%
11	90,6%
12	90,6%
13	90,6%
14	90,6%
15	89,8%
16	88,3%
17	88,3%
18	87,5%
19	87,5%
20	87,5%
21	86,7%
22	86,0%
23	86,0%
24	85,0%

Tabela 12. Odsetek pacjentów pozostających na chemioterapii uzupełniającej.

Cykl	Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią					
	CisPt+VIN	CarPT+VIN	CisPT+GEM	CarPT+GEM	CisPT+PTX	CarPT+PTX
1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
2	97,5%	97,5%	97,5%	97,5%	97,5%	97,5%
3	96,7%	96,7%	96,7%	96,7%	96,7%	96,7%
4	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%

Odsetki pacjentów pozostających na terapii uzupełniającej przyjęto na tym samym poziomie dla wszystkich schematów chemioterapii.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

## 10.4 Wznowa niedrobnokomórkowego raka płuca

U pacjentów w stanie DFS zgodnie z założeniami przedstawionymi w Rozdziale 10.2 może dojść do wznowy choroby nowotworowej miejscowej lub przerzutowej, przez co w celu ujęcia dokładnych kosztów długoterminowych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji konieczne jest oszacowanie kosztów związanych z dalszymi liniami leczenia. W badaniu *ALINA* po progresji choroby w trakcie leczenia adjuwantowego nie zbierano systematycznie danych o pacjentach leczonych w ramach kolejnych linii leczenia. Z tego względu na potrzeby niniejszej analizy na podstawie aktualnych wytycznych dalszego postępowania, aktualnej dostępności poszczególnych terapii oraz odnalezionych publikacji oszacowano parametry kliniczne w celu estymacji kosztów dalszego leczenia pacjentów z NDRP.

### 10.4.1 Wznowa miejscowa

Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) nie jest dostępne leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wykrytą rearanżacją genu *ALK*, u których nastąpiła wznowa miejscowa po leczeniu adjuwantowym (*MZ 17/06/2024*).

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*PTOK 2020*) zalecane jest zastosowanie radioterapii w połączeniu z chemioterapią lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań zastosowanie wyłącznie radioterapii. Do określenia odsetka pacjentów otrzymującego aktywne leczenie z powodu nieprzerzutowego nawrotu niedrobnokomórkowego raka płuca posłużono się danymi z publikacji *Oskarsdottir 2024*, w której przedstawiono rzeczywiste dane z rejestru *National Lung Cancer Registry* związane z zastosowanymi schematami leczenia oraz wynikami zdrowotnymi u pacjentów z NDRP w stadium I-IIIc w populacji Szwedzkiej. Do badania włączono łącznie 17 433 pacjentów, dla których dane pochodziły z okresu od 1 stycznia 2008 r. do 31 grudnia 2019 r. Spośród pacjentów włączonych do badania dla 4 129 pacjentów w stadium I-IIIa dostępne były informacje dotyczące otrzymywanych schematów leczenia. Łącznie u 383 pacjentów nie zastosowano leczenia z powodu wczesnego NDRP, co odpowiada 9,3% pacjentów. Oznacza to, że aktywne leczenie z powodu wczesnego NDRP zastosowano u 90,7% pacjentów.

Do określenia czasu pozostawania pacjentów w stanie wznowy miejscowej wykorzystano dane z badania *Nakamichi 2017*, w którym przedstawiono wyniki zastosowania całkowitej resekcji u pacjentów z NDRP w stadium I-III, u których nastąpiła miejscowa wznowa choroby i otrzymali leczenie chemioradioterapią.

Do krzywych Kaplan-Meier'a z badania dopasowano modele parametryczne oraz określono dopasowanie modeli z wykorzystaniem kryteriów AIC i BIC, co przedstawiono poniżej.

Wykres 7. Modele parametryczne dla PFS w stanie wznowy miejscowej – aktywne leczenie.

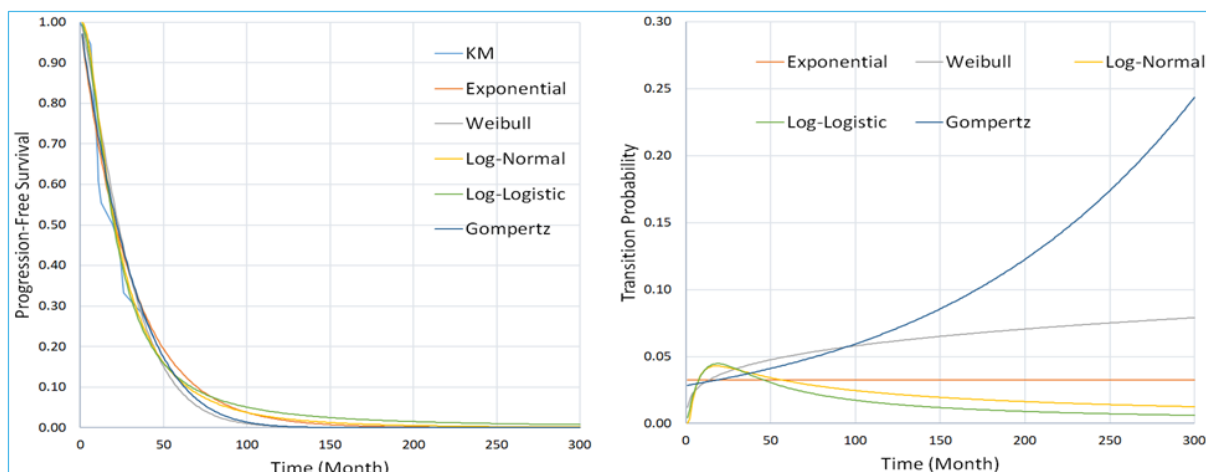


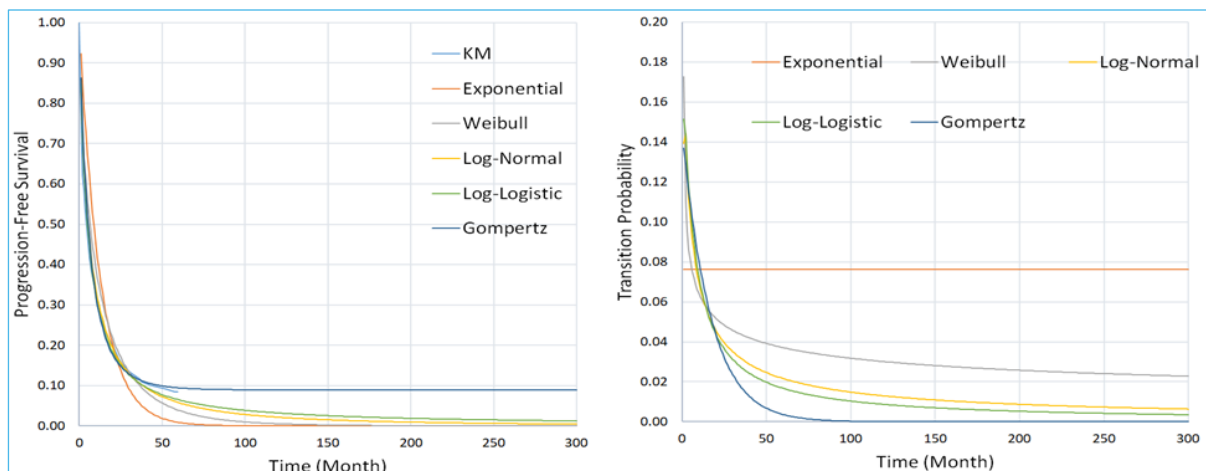
Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy miejscowej – aktywne leczenie (Nakamichi 2017).

Kryterium	wykładniczy	Weibull'a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertz'a
AIC	125,7	126,5	123,5	n/a	124,5	127,5
BIC	126,5	128,3	125,2	n/a	126,3	129,3

Na podstawie oceny wizualnej oraz oceny wg kryteriów AIC i BIC jako najlepiej dopasowany model uznano krzywą log-normalną.

Część pacjentów przebywających w stanie wznowy miejscowej może nie otrzymywać aktywnego leczenia (zob. Rozdział 9). W związku z powyższym odrębnie modelowano przebywanie pacjentów w stanie wznowa miejscowa – brak aktywnego leczenia. Do tego celu wykorzystano dane z publikacji Wong 2016 prezentującej dane o pacjentach z NDRP w stadium I-III po całkowitej resekcji, u których nie zastosowano leczenia po wystąpieniu nawrotu choroby. W badaniu przedstawiono jedynie wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów (OS, z ang. *overall survival*), jednakże z racji nieodnalezienia lepszego źródła danych wykorzystano opublikowane krzywe Kaplan-Meier'a do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do dalszych stanów zdrowotnych. Dopasowane krzywe przedstawia Wykres 8.

Wykres 8. Modele parametryczne dla OS w stanie wznowy miejscowej – brak aktywnego leczenia.



Dopasowanie krzywych oceniono na podstawie oceny wizualnej oraz wyników oceny wg kryteriów AIC i BIC, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do OS w stanie wznowy miejscowej – brak aktywnego leczenia (Wong 2016).

Kryterium	wykładniczy	Weibull'a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertz'a
AIC	1 167,8	1 124,5	1 085,4	n/a	1 094,9	1 102,5
BIC	1 171,2	1 131,2	1 092,1	n/a	1 101,6	1 109,1

Na podstawie oceny wizualnej oraz wyników oceny wg kryteriów AIC i BIC jako najlepiej dopasowany model parametryczny uznano krzywą log-normalną. Otrzymane wyniki wykorzystywane są do oszacowania miesięcznego prawdopodobieństwa progresji ze stanu wznowy miejscowej do stanu przerzutowego lub zgonu.

Pacjenci w stanie wznowy miejscowej mogą przechodzić do stanu pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej lub do stanu zgonu. Na podstawie badania ALEX (publikacja Mok 2020) oszacowano, że 88,9% pacjentów z chorobą nieprzerzutową doznaje progresji choroby, natomiast pozostała część przechodzi do stanu zgonu.

#### 10.4.2 Pierwsza linia leczenia wznowy uogólnionej

Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby w stanie wolnym od objawów choroby lub wznowy miejscowej mogą przechodzić do pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej. W związku z nieodnalezieniem w danych literaturowych informacji umożliwiających określenie odsetka pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej arbitralnie przyjęto, że aktywne leczenie otrzymuje 90%

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

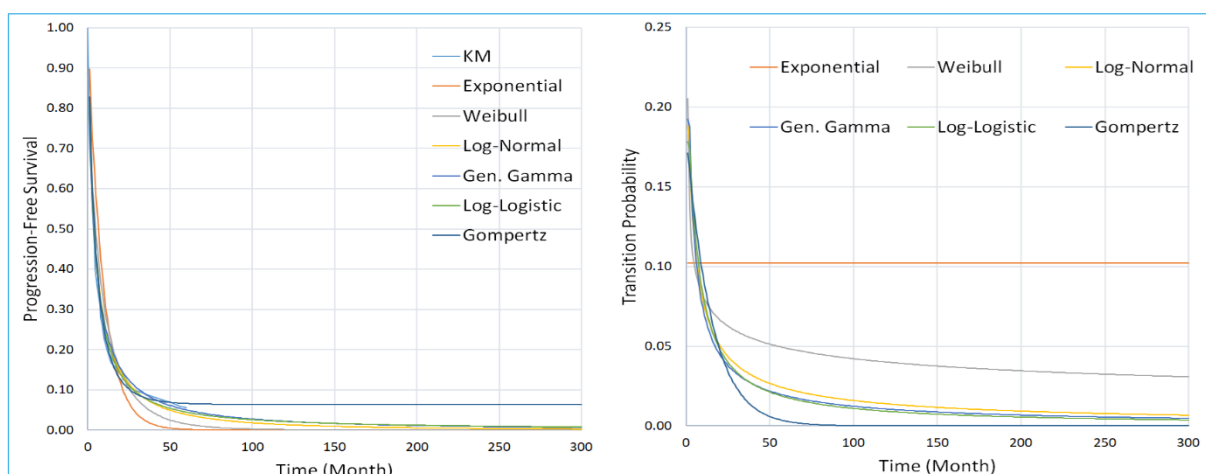


chorych na raka płuca. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami programu lekowego B.6 pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wykrytą rearanżacją genu ALK+ w ramach pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej mogą otrzymywać terapię kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem lub lorlatynibem (MZ 17/06/2024).

W celu określenia czasu przebywania pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w stanie wolnym od progresji choroby (PFS) wykorzystano odnalezione dane literaturowe właściwe dla poszczególnych terapii.

W trakcie wyszukiwania nie odnaleziono danych PFS i OS dla pacjentów nieotrzymujących leczenia w ramach pierwszej linii leczenia wznowy przerzutowej. Z tego względu wykorzystano dane z publikacji *Wong 2016* prezentującej dane o pacjentach z NDRP w stadium I-III po całkowitej resekcji, u których nie zastosowano leczenia po wystąpieniu nawrotu choroby. W badaniu przedstawiono jedynie wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów (OS, z ang. *overall survival*), jednakże z racji nieodnalezienia lepszego źródła danych wykorzystano opublikowane krzywe Kaplan-Meier'a do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do dalszych stanów zdrowotnych. Dopasowane krzywe przedstawia Wykres 8.

Wykres 9. Modele parametryczne dla OS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia – brak aktywnego leczenia.



Dopasowanie krzywych oceniono na podstawie oceny wizualnej oraz wyników oceny wg kryteriów AIC i BIC, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

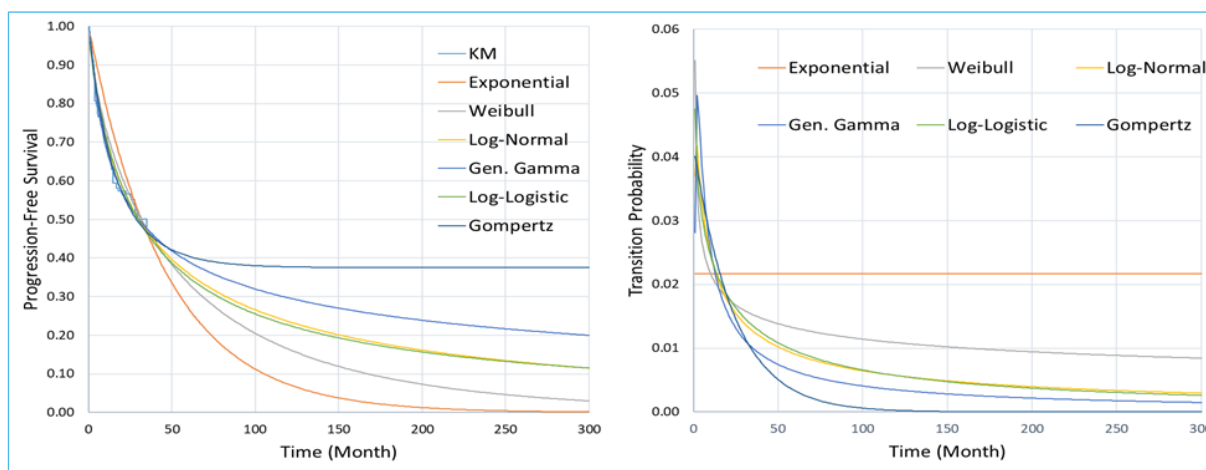
Tabela 15. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do OS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia – brak aktywnego leczenia (Wong 2016).

Kryterium	wykładniczy	Weibull'a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertz'a
AIC	2 093,4	2 016,9	1 964,6	1 964,3	1 968,1	1 972,6
BIC	2 097,3	2 024,8	1 972,5	1 976,2	1 975,9	1 980,5

W zależności od przyjętego kryterium oceny najlepszym dopasowaniem cechuje się model uogólniony gamma lub log-normalny, jednakże bazując na ocenie wizualnej w analizie podstawowej wykorzystano model wykładniczy.

Przebywanie pacjentów w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej w stanie wolnym od progresji choroby leczonych alektynibem modelowano na podstawie danych pochodzących z badania ALEX z datą odcięcia 30 listopada 2018 r. Badanie ALEX jest badaniem RCT III fazy, *open-label*, z randomizacją, w ramach którego badano skuteczność leczenia alektynibem w porównaniu z kryzotynibem pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym NDRP ALK+. Do krzywych Kaplan-Meier'a dopasowano modele parametryczne standardowo stosowane w przypadku chorób nowotworowych, co przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 10. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (alektynib).



Dokładność dopasowania do danych oceniono wykorzystując kryteria AIC i BIC (zob. Tabela 16).

Tabela 16. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (alektynib).

Kryterium	wykładniczy	Weibull'a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertz'a
AIC	459,1	448,9	439,6	438,8	444,0	442,0

Alecensa® (alektynib)

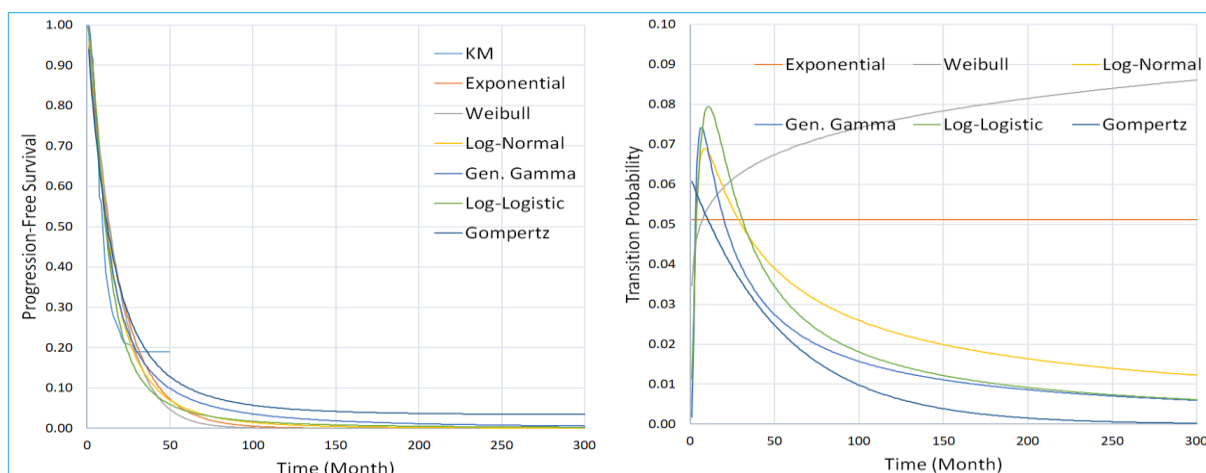
w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kryterium	wykładniczy	Weibull'a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertz'a
BIC	462,1	455,0	445,7	447,8	450,0	448,0

Na podstawie oceny wizualnej oraz kryteriów AIC i BIC jako najlepiej dopasowaną uznano krzywą wykładniczą.

Do modelowania dla kryzotynibu i lorlatynibu wykorzystano dane z badania RCT III fazy *CROWN* (publikacja *Salomon 2023*), w ramach którego 296 dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+, wcześniej nieleczonych z powodu choroby przerzutowej, poddano randomizacji 1:1 do terapii lorlatynibem (N = 149) oraz kryzotynibem (N = 147). Do krzywych Kaplan-Meier'a z publikacji *Salomon 2023* dopasowano modele parametryczne, których dopasowanie oceniono na podstawie kryteriów AIC i BIC. Wyniki dopasowania krzywych przedstawiono poniżej (Wykres 11, Wykres 12, Tabela 17).

Wykres 11. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (kryzotynib).



Wykres 12. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (lorlatynib).

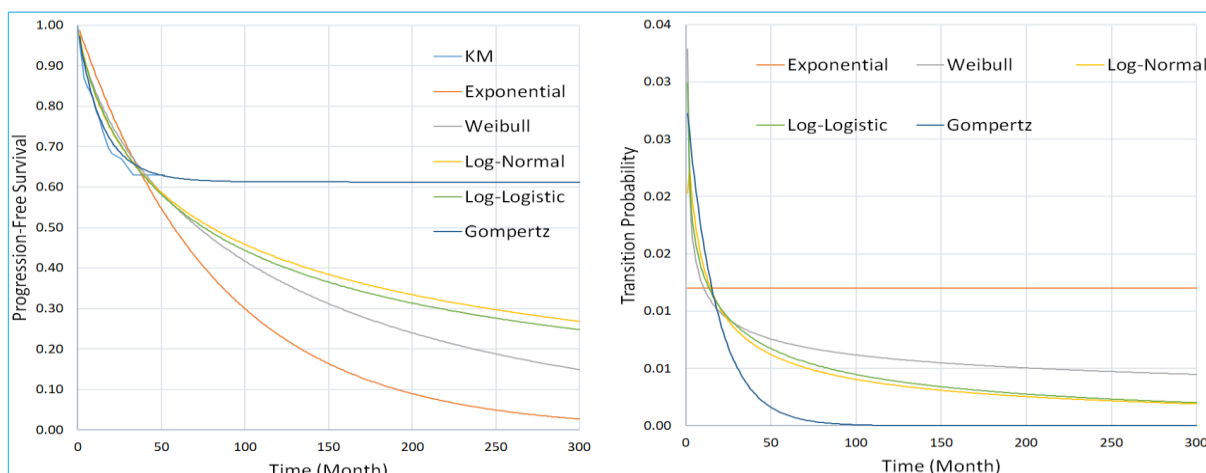


Tabela 17. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (kryzotynib i lorlatynib).

Kryterium	wykładniczy	Weibull'a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertz'a
<b>kryzotynib</b>						
AIC	657,1	656,6	632,2	631,0	630,0	656,4
BIC	660,1	662,6	638,2	640,0	636,0	662,4
<b>lorlatynib</b>						
AIC	727,9	729,1	722,3	722,3	727,7	727,9
BIC	730,8	734,9	728,2	731,0	732,6	733,7

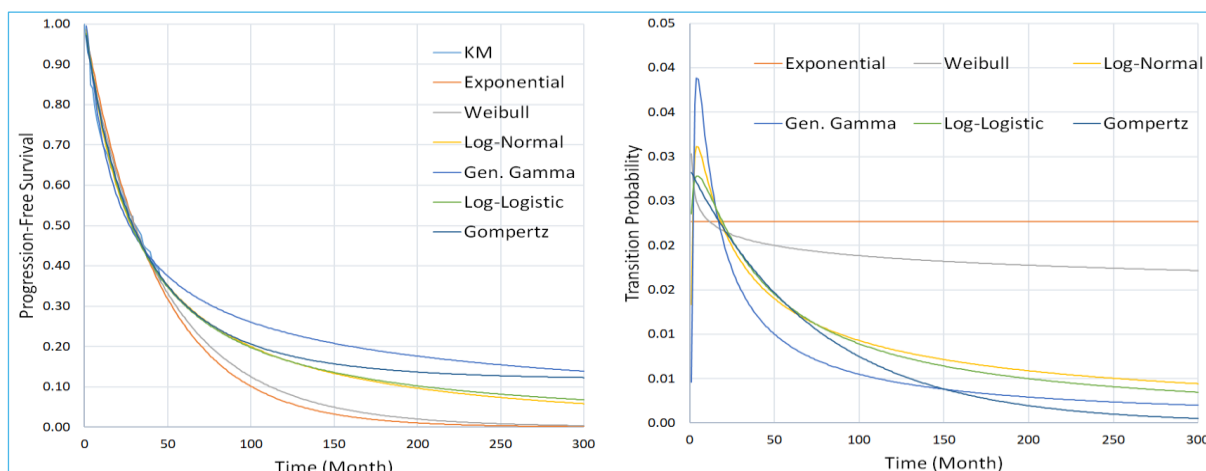
Na podstawie kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem dla kryzotynibu cechuje się model log-logistyczny. Jednakże w oparciu o ocenę wizualną do analizy podstawowej wykorzystano model wykładniczy. W przypadku lorlatynibu najlepszym dopasowaniem wg kryteriów AIC i BIC cechował się model Gompertz'a, jednakże na podstawie oceny wizualnej stwierdzono, że niniejszy model zaważyłby przeżycie pacjentów w stanie wolnym od progresji choroby. Z tego względu na potrzeby obliczeń w analizie podstawowej przyjęto model wykładniczy.

Czas przebywania w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia – aktywnie leczeni modelowano w oparciu o dane z badania RCT III fazy *ALTA-1L* (główna publikacja *Camidge 2021*) porównującego skuteczność brygatynibu i kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z wykrytą rearanżacją genu *ALK*. Do krzywej Kaplan-Meier'a dla brygatynibu dopasowano modele parametryczne, co przedstawiono na poniższym wykresie.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 13. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (brygatynib).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny dopasowania krzywych dla brygatynibu według kryterium informacyjnego Akaike’go oraz Bayesowskiego.

Tabela 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (brygatynib).

Kryterium	wykładniczy	Weibull’a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertza
AIC	727,9	729,1	722,3	722,3	727,7	727,9
BIC	730,8	734,9	728,2	731,0	732,6	733,7

Na podstawie kryteriów AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku modelu log-normalnego, jednakże bazując na ocenie wizualnej w analizie wykorzystano model wykładniczy.

Przebywanie pacjentów w stanie wolnym od progresji choroby nie jest jednoznaczne z otrzymywaniem aktywnego leczenia. Z tego względu w obliczeniach wprowadzono korektę polegającą na ograniczeniu czasu leczenia pacjentów do mediany czasu leczenia w badaniach właściwych dla poszczególnych interwencji. Mediany przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Mediany czasu leczenia w pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej.

Interwencja	Mediana czasu leczenia (mies.)	Źródło
alektynib	27,0	Camidge 2019
kryzotynib	9,6	Solomon 2023
brygatynib	34,9	Camidge 2021
lorlatynib	33,3	Solomon 2023

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Następnie określono udziały stosowania poszczególnych schematów leczenia w pierwszej linii leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. W tym celu wykorzystano dane z Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV) oraz za II kwartał 2023 r. (UR NFZ 24/2023/IV). Najpierw obliczono liczbę nowych pacjentów włączonych na terapię w II półroczu 2023 r. obliczając różnicę między liczbą pacjentów raportowanych w IV kwartale 2023 r. a w II kwartale 2023 r. Następnie obliczono udziały stosowania poszczególnych schematów leczenia bazując na wcześniej obliczonej liczbie nowych pacjentów. Dodatkowo przyjęto założenie, że w ramach pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej pacjenci otrzymujący terapię alektynibem w leczeniu adjuwantowym, bez odpowiedzi na leczenie nie będą mogli ponownie otrzymać leczenia alektynibem w pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej. Szczegółowe obliczenia przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach 1. linii leczenia choroby zaawansowanej (UR NFZ 5/2024/IV, UR NFZ 24/2023/IV).

Interwencja	Liczba osób objętych programem (UR NFZ 24/2023/IV)	Liczba osób objętych programem (UR NFZ 5/2024/IV)	Różnica	Udziały (ramię CHT i ALE z odpowiedzią na leczenie)	Udziały (ramię ALE bez odpowiedzi na leczenie)
kryzotynib	68	55	7	6%	8%
alektynib	247	219	28	25%	-
brygatynib	97	59	38	34%	46%
lorlatynib	99	60	39	35%	47%

U pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej lub przerzutowej może dojść do progresji choroby lub nastąpić zgon. W analizie przyjęto założenie, że częstość niniejszych zdarzeń będzie analogiczna jak w przypadku pacjentów leczonych z powodu choroby nieprzerzutowej, tj. progresja nastąpi u 88,9% pacjentów, natomiast u pozostałych pacjentów nastąpi zgon.

### 10.4.3 Druga linia leczenia wznowy uogólnionej

Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby w stanie wznowy uogólnionej mogą przechodzić do drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej. Do określenia odsetka pacjentów otrzymującego leczenie systemowe wykorzystano dane z publikacji *Chazan 2024*, która przedstawia wyniki obserwacyjnego, kohortowego badania retrospektywnego dla pacjentów z bazy Flatiron Health. Dane pacjentów pochodziły z lat 2011-2020, jednakże ze względu na fakt, że we wcześniejszych latach terapie celowane stanowiły marginalny odsetek schematów stosowanych w leczeniu zaawansowanego NDRP, wykorzystano wyłącznie dane z lat 2019-2020. W niniejszym okresie leczenie z powodu zaawansowanego NDRP ALK+

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

otrzymało 110 pacjentów. Na podstawie danych z badania określono, że leczenie w ramach drugiej linii leczenia otrzymało 67,6% pacjentów.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 pacjenci w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca mogą otrzymywać terapię alektynibem, brygatynibem oraz lorlatynibem (MZ 17/06/2024). Dodatkowo u części pacjentów możliwe jest zastosowanie chemioterapii. W obliczeniach przyjęto, że leczenie chemioterapią reprezentowane będzie przez leczenie skojarzone cisplatyną z pemetreksedem.

W pierwszej kolejności określono udziały terapii stosowanych w ramach drugiej linii leczenia NDRP ALK+. Do oszacowania udziału chemioterapii wykorzystano dane z badania *Chazan 2024*. Na podstawie przedstawionych danych określono, że w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej chemioterapia stosowana jest u 18,6% pacjentów. Pozostałe udziały obliczono proporcjonalnie do udziałów terapii stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (Tabela 20, str. 46). Zestawienie udziałów terapii stosowanych w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Udziały schematów terapii stosowanych w ramach drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej.

Schemat leczenia	Ramię chemioterapii	Ramię alektynibu (brak odpowiedzi na leczenie)	Ramię alektynibu (odpowiedź na leczenie)
alektynib	21,7%	30,2%	21,7%
lorlatynib	30,2%	41,2%	30,2%
chemioterapia	18,6%	18,6%	18,6%
brygatynib	29,5%	40,2%	29,5%

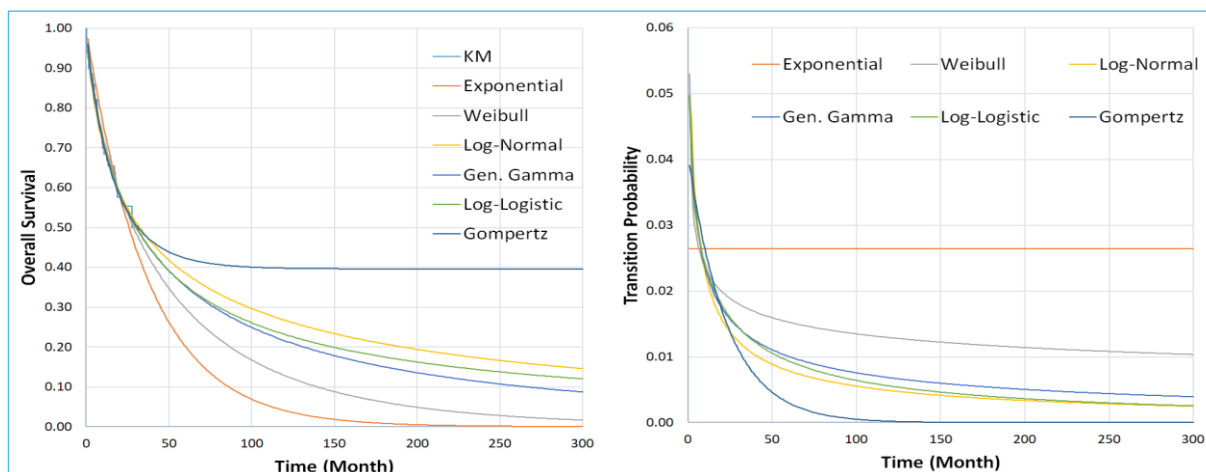
Zgodnie z przyjętą strukturą modelu (zob. Rozdział 9) pacjenci przebywający w stanie drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej mogą pozostawać w stanie wznowy uogólnionej lub przejść do stanu zgonu. Z tego względu do oszacowania czasu przebywania pacjentów w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej wykorzystano dane o przeżyciu całkowitym z odnalezionych badań.

Do modelowania czasu przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, druga linia leczenia – aktywnie leczeni wykorzystano dane z badania *ALUR* (data odcięcia danych: 10.2018 r.), w którym porównywano leczenie alektynibem i chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną obecnością mutacji ALK+, wcześniej leczonych schematami chemioterapii opartymi na platynie i kryzotynibem. Do krzywych Kaplan-Meier’a z badania dopasowano modele parametryczne, co przedstawiono na poniższych wykresach.

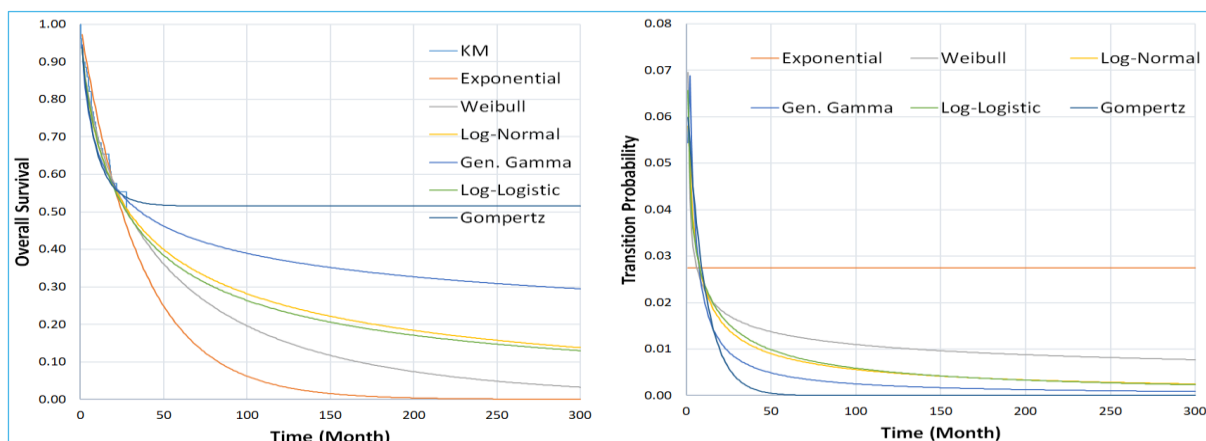
Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 14. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, druga linia leczenia – aktywnie leczeni (alektynib).



Wykres 15. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, druga linia leczenia – aktywnie leczeni (chemioterapia).



Jakość dopasowania krzywych oceniono na podstawie kryteriów AIC i BIC, które przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do OS w stanie wznowy uogólnionej, druga linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (alektynib i chemioterapia).

Kryterium	wykładniczy	Weibull'a	log-normalny	uog. gamma	log-logistyczny	Gompertz'a
<b>alektynib</b>						
AIC	202,6	201,2	201,0	202,8	201,0	201,5
BIC	205,0	206,0	205,8	209,9	205,7	206,3
<b>chemioterapia</b>						
AIC	103,9	102,3	100,1	100,8	101,2	99,3
BIC	105,5	105,7	103,5	105,8	104,6	102,7

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Ocena wg kryteriów AIC i BIC wskazuje na najlepsze dopasowanie dla alektynibu dla krzywej log-logistycznej, log-normalnej oraz wykładniczej. W analizie podstawowej przyjęto model wykładniczy. W przypadku chemioterapii najlepszym dopasowaniem cechował się model Gompertz'a, jednakże na podstawie oceny wizualnej zdecydowano o przyjęciu modelu wykładniczego. W przypadku lorlatynibu i brygatynibu przyjęto założenie, że w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej skuteczność obu terapii będzie podobna do skuteczności leczenia alektynibem, w związku z czym dla niniejszych terapii przyjęto identyczną krzywą jak dla alektynibu.

Czas leczenia pacjentów w stanie wznowy uogólnionej może nie być jednoznaczny z czasem leczenia pacjentów, co może być spowodowane przerwaniem leczenia z powodu np. zdarzeń niepożądanych. Z tego względu w obliczeniach wprowadzono korektę, która ogranicza czas leczenia pacjentów w drugiej linii leczenia do mediany czasu leczenia dla danej interwencji. Mediany przyjęte w obliczeniach zestawiono w kolejnej tabeli.

Interwencja	Mediana czasu leczenia (mies.)	Źródło
alektynib	20,1	Novello 2018
chemioterapia	6,0	Novello 2018
brygatynib	13,8	ChPL Lorviqua 2024
lorlatynib	9,9	ChPL Alunbrig 2024

W przypadku pacjentów nieotrzymujących leczenia do danych z badania Wong 2016 dopasowano model wykładniczy.

## 10.5 Czas przeżycia całkowitego

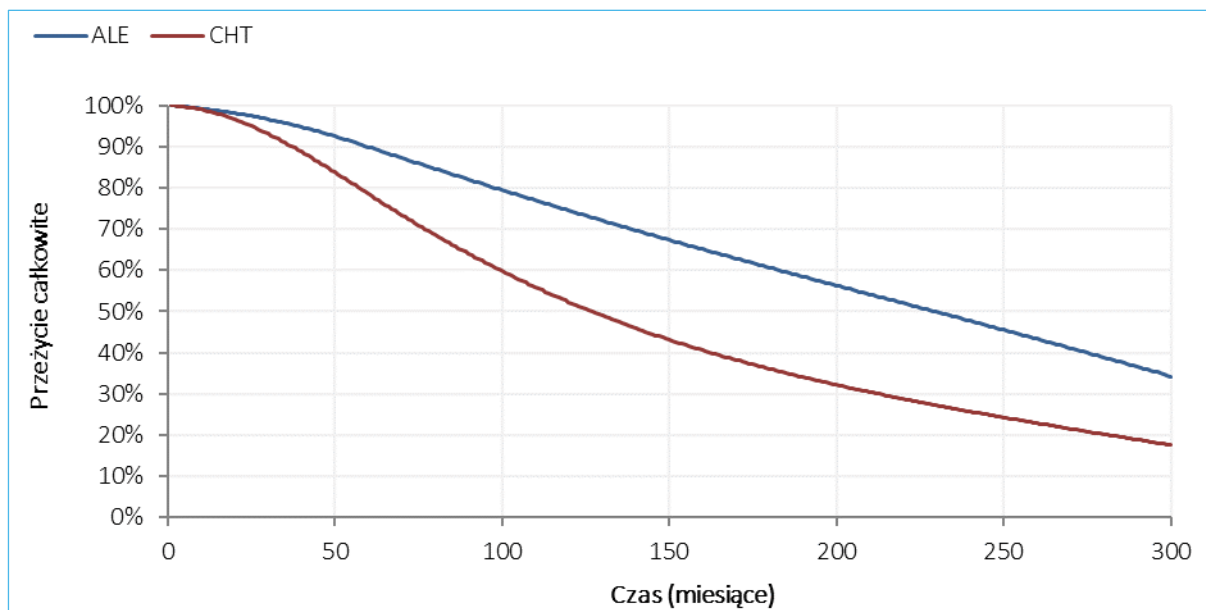
W przypadku, gdy prawdopodobieństwa przejścia do stanu zgonu są niższe od prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej dla danego wieku (patrz Załącznik 19.2), w obliczeniach przyjmowano wyższe z tych prawdopodobieństw. Sytuacja taka mogła występować przede wszystkim w końcowych latach horyzontu modelu, gdzie naturalna umieralność związana z wiekiem gwałtownie rośnie. W momencie, w którym prawdopodobieństwo w pewnym cyklu będzie mniejsze lub równe prawdopodobieństwu zgonu w populacji ogólnej skorygowanego o wiek, powyższa korekta nie jest uwzględniana.

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego osiągnięte w modelu.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 16. Przeżycie całkowite w ramieniu ALE i CHT.



## 10.6 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs)

W analizie uwzględniono wszystkie epizody AEs raportowane w badaniu *ALINA*, zarówno w ramieniu alektynibu jak i chemioterapii, przy czym w stanie DFS uwzględniono wyłącznie zdarzenia które wystąpiły u przynajmniej 1 % pacjentów w danym ramieniu analizy. Częstość poszczególnych zdarzeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z NDRP ALK+ (*ALINA*).

Zdarzenie niepożądane	Alektynib			Chemioterapia		
	Liczba epizodów (N=128)	Częstość występowania AEs	Miesięczne prawdopodobieństwo występowania AEs	Liczba epizodów (N=120)	Częstość występowania AEs	Miesięczne prawdopodobieństwo występowania AEs
Obniżenie liczby neutrofilii	0	0,00%	0,0000	12	10,00%	0,0031
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	8	6,25%	0,0020	0	0,00%	0,0000
Obniżenie liczby białych krwinek	0	0,00%	0,0000	4	3,33%	0,0010
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	2	1,56%	0,0005	0	0,00%	0,0000
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	2	1,56%	0,0005	0	0,00%	0,0000
Neutropenia	0	0,00%	0,0000	10	8,33%	0,0026
Mdłości	0	0,00%	0,0000	5	4,17%	0,0013

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	Alektynib			Chemioterapia		
	Liczba epizodów (N=128)	Częstość występowania AEs	Miesięczne prawdopodobieństwo występowania AEs	Liczba epizodów (N=120)	Częstość występowania AEs	Miesięczne prawdopodobieństwo występowania AEs
Wymioty	0	0,00%	0,0000	2	1,67%	0,0005
Astenia	0	0,00%	0,0000	3	2,50%	0,0008
Zmęczenie	1	0,78%	0,0002	2	1,67%	0,0005

Częstość zdarzeń niepożądanych posłużyła do wyznaczenia kosztów leczenia (oraz opcjonalnie utraty użyteczności) z powodu AEs (zob. Rozdział 11.4).

## 10.7 Użyteczności stanów zdrowia

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

- okres wolny od objawów choroby (DFS), z podziałem na:
  - aktywne leczenie;
  - brak leczenia;
- wznowa miejscowa choroby,
- pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej,
- druga linia leczenia choroby zaawansowanej,
- zgon.

### 10.7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

#### 10.7.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, przeprowadzono 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 24/10/2023) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

### 10.7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują również, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych Medline (przez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, niemieckim, włoskim i angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusze EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 24. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez określonego statusu mutacji lub z mutacją w genie ALK	Populacja inna niż dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją inną niż ALK+
Rodzaj badania	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, HUI2, HUI3, SF-6D, SF-36. Do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem niedrobnokomórkowego raka płuca (w tym analizy ekonomiczne).
Język	Język polski, angielski, niemiecki lub włoski	Inny niż język polski, angielski, niemiecki lub włoski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

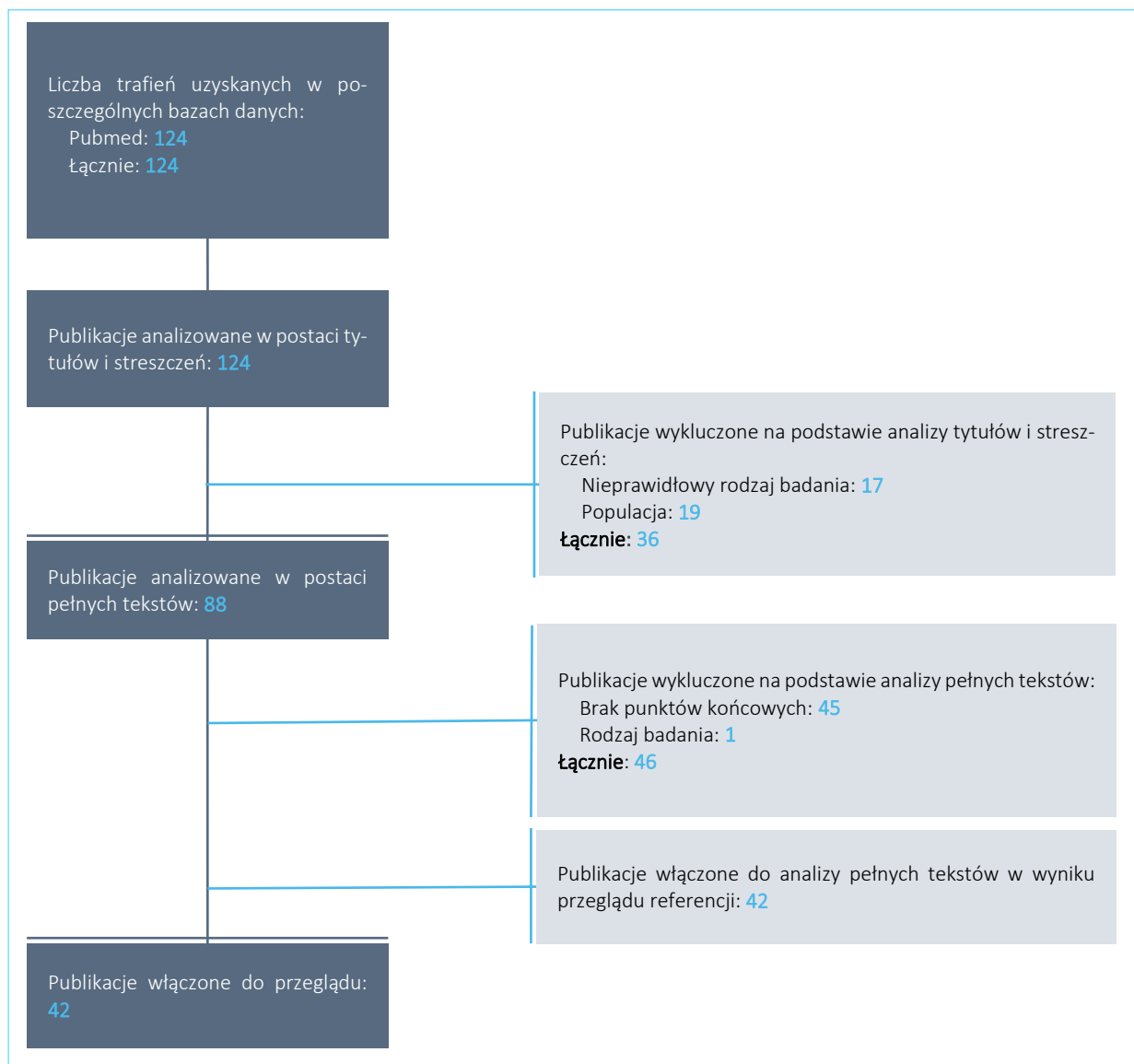
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	„carcinoma, non-small-cell lung”[mesh]	75 173
#2	euroqol OR “euro qol” OR eq5d OR „eq-5d” OR “hui2” OR “hui3” OR “health utilities index” OR “short form six dimension” OR “Short Form-6 dimension” OR “sf-6d” OR “Quality of life weights” OR “SF-36” OR “36-Item Short Form Health Survey”	44 208
#3	#1 AND #2	124
Data wyszukiwania: 3 lipca 2024.r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 124 wyniki. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **103 publikacje**, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów oraz artykuły włączone w wyniku wyszukiwania dodatkowego.

Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem NDRP.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **42 publikacji**. W trakcie przeglądu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne użyteczności: *Paracha 2018* dotyczący przeglądu użyteczności u pacjentów z przerzutowym NDRP oraz *Blom 2020*, w którym populację główną stanowili chorzy z rakiem płuca z wyszczególnieniem jako podgrupy chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Na podstawie odnalezionych przeglądów włączono dodatkowe publikacje do analizy.

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 26. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Andreas 2018</i>	Retrospektywne badanie przekrojowe oszacowania kosztów po resekcji NDRP	<p>Dorośli pacjenci z NDRP po całkowitej resekcji nowotworu w stadium IB-IIIa, w trakcie leczenia adjuwantowego (N = 831, Francja, Niemcy, Wielka Brytania), z wyodrębnieniem stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak progresji choroby (n = 238)</li> <li>• Wznowa miejscowa (n = 19)</li> <li>• Wznowa uogólniona lub choroba terminalna (n = 32)</li> </ul>	EQ-5D	<p><b>Stan DF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,72 (95% CI: 0,68-0,75)</li> <li>▪ Niemcy: 0,71</li> <li>▪ Francja: 0,73</li> </ul> <p><b>Wznowa miejscowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,62 (95% CI: 0,51-0,74)</li> <li>▪ Niemcy: 0,58</li> <li>▪ Francja: 0,66</li> </ul> <p><b>Wznowa uogólniona lub choroba terminalna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 0,67 (95% CI: 0,55-0,78)</li> <li>▪ Wielka Brytania: 0,59</li> <li>▪ Francja i Niemcy: 0,73</li> </ul>
<i>Blackhall 2014</i>	Analiza <i>post-hoc</i> porównania danych PRO pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym NDRP ALK+ w badaniu PROFILE 1007	<p>Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP ALK+, po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny, w stanie ECOG 0-2 (N = 347) podzielonych ze względu na otrzymywane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotynib (n = 173)</li> <li>• chemioterapia (n = 174), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pemetreksed (n = 99),</li> <li>○ docetaksel (n = 72)</li> </ul> </li> </ul>	EQ-5D	<p><b>kryzotynib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wartość wyjściowa: 0,72 (SD: 0,24)</li> <li>▪ w trakcie leczenia: 0,82 (SE: 0,01, 95% CI: 0,79-0,85)</li> </ul> <p><b>chemioterapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wartość wyjściowa: 0,70 (SD: 0,26)</li> <li>▪ w trakcie leczenia: 0,73 (SE: 0,02, 95% CI: 0,70-0,77)</li> </ul> <p><b>pemetreksed</b></p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> <li>wartość wyjściowa: 0,73 (SD: 0,24)</li> <li>w trakcie leczenia: 0,74 (SE: 0,02, 95% CI: 0,70-0,79)</li> </ul> <p><b>docetaksel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wartość wyjściowa: 0,67 (SD: 0,29)</li> <li>w trakcie leczenia: 0,66 (SE: 0,04, 95% CI: 0,58-0,74)</li> </ul>
<i>Bradbury 2008</i>	Analiza kosztów-użyteczności leczenia erlotynibem pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym NDRP	Pacjenci z zaawansowanym NDRP, wcześniej leczeni chemioterapią (N = 64)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie erlotynibem: 0,772</li> <li>Placebo: 0,754</li> </ul>
<i>Chen 2010</i>	Ocena użyteczności stanów zdrowia odpowiednich dla chorych na zaawansowanego NDRP przez respondentów z populacji ogólnej	Chorzy z zaawansowanym NDRP	SG	<p><b>2. linia leczenia docetaksel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w trakcie leczenia: 0,45</li> <li>po leczeniu; 0,57</li> </ul> <p><b>2. linia leczenia pemetreksed:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w trakcie leczenia: 0,54</li> <li>po leczeniu: 0,59</li> </ul>
<i>Chevalier 2013</i>	Analiza danych z wielonarodowego badania LUCEOR2 oceny HRQoL i wartości użyteczności chorych z NDRP	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (N = 258, Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania)	EQ-5D	<p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. linia leczenia: 0,690 (SD: 0,258)</li> <li>2. linia leczenia: 0,697 (SD: 0,221)</li> <li>3. i 4. linia leczenia: 0,609 (SD: 0,324)</li> </ul> <p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. linia leczenia: 0,608 (SD: 0,237)</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> <li>2. linia leczenia: 0,550 (SD: 0,353)</li> <li>3. linia leczenia: 0,418 (SD: 0,399)</li> </ul>
<i>Chouaid 2013</i>	Prospektywne, wielonarodowe kwestionariuszowe badanie przekrojowe jakości życia chorych na zaawansowanego NDRP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	<p>Chorzy na zaawansowanego (IIIB/IV) NDRP (N = 319, Belgia, Francja, Włochy, Holandia, Szwecja, Wielka Brytania, Kanada, Australia i Turcja):</p> <p><b>w trakcie terapii 1. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby (n = 111)</li> <li>po progresji (n = 26)</li> </ul> <p><b>w trakcie terapii 2. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby (n = 47)</li> <li>po progresji (n = 17)</li> </ul> <p><b>ogółem wszystkie linie leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji (n=182)</li> <li>po progresji (n=64)</li> </ul>	EQ-5D	<p>Użyteczności z modelu regresji</p> <p><b>1. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby: 0,77</li> <li>progresja choroby: 0,73 (SE: 0,04; p = 0,4067)</li> </ul> <p><b>2. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby: 0,80 (SE: 0,04; p = 0,4697)</li> <li>progresja choroby: 0,66 (SE: 0,08, p = 0,1836)</li> </ul> <p><b>3/4. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak progresji choroby: 0,67 (SE: 0,06, p = 0,0920)</li> <li>progresja choroby: 0,51 (SE: 0,08, p = 0,0022)</li> </ul>
<i>Cooke 2024</i>	Dane PRO pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium II-III) z międzynarodowego badania II fazy z randomizacją <i>ARTFORCE PET-Boost</i>	Pacjenci z NDRP w stadium II-III leczeni radioterapią (N = 102) randomizowani ze względu na otrzymanie zwiększonej dawki frakcji radioterapii do całego guza pierwotnego (n = 50) lub do podobjętości w obrębie guza pierwotnego z wysokim wychwytem FDG w leczeniu wstępnym (PET-subvolume, n = 52)	EQ-5D	<p><b>Cały guz</b></p> <p>wartość podstawowa: 0,806</p> <p>po 3 mies.: 0,804</p> <p>po 6 mies.: 0,816</p> <p>po 12 mies.: 0,806</p> <p>po 18 mies.: 0,818</p> <p><b>PET-subvolume</b></p> <p>wartość podstawowa: 0,807</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				po 3 mies.: 0,772 po 6 mies.: 0,803 po 12 mies.: 0,803 po 18 mies.: 0,805
<i>Dansk 2016</i>	Przegląd wartości użyteczności przyjmowanych w analizach NICE z badań klinicznych i opracowań (ang. <i>non-trial</i> ) dla NDRP	Stany zdrowia na podstawie wszystkich zidentyfikowanych źródeł dla stanów wolnego od progresji choroby i progresji choroby w NDRP (Wielka Brytania)	EQ-5D	<p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia z badań: 0,750 (0,627-0,815)</li> <li>Średnia z opracowań: 0,653 (0,620-0,653)</li> <li>Mediana: 0,706 (0,620-0,815)</li> </ul> <p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia z badań: 0,599 (0,550-0,688)</li> <li>Średnia z badań: 0,473 (0,470-0,530)</li> <li>Mediana: 0,565 (0,470-0,688)</li> </ul>
<i>Doyle 2008</i>	Badanie mające na celu ocenę stanu zdrowia chorych na NDRP przez populację ogólną	Stany zdrowia chorych na zaawansowanego, przerzutowego NDRP (N = 101, Wielka Brytania)	SG, EQ-5D	<p>Odpowiedź na leczenie: 0,712</p> <p>Stabilna choroba: 0,626</p> <p>Stabilna choroba z kaszlem: 0,580</p> <p>Stabilna choroba z dusznością: 0,576</p> <p>Stabilna choroba z bólem: 0,557</p> <p>Stabilna choroba z kaszlem, dusznością i bólem: 0,461</p>
<i>Galetta 2011</i>	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy porównujące terapię cisplatyna+pemetrekseid i karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP (badanie <i>ERACLE</i> )	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, preferowany rak niepłaskonabłonkowy (Włochy): <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię cisplatyna+pemetrekseid (n = 49)</li> <li>Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab (n = 49)</li> </ul>	EQ-5D	<p>Ramię cisplatyna+pemetrekseid: 0,857</p> <p>Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab: 0,72</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Galetta 2015</i>	Ocena różnicy jakości życia między pacjentami leczonymi cisplatyną+pemetreksedem i karboplatyną+paklitaksel+bewacyzumabem z powodu zaawansowanego npNDRP (III faza randomizowanego badania <i>ERACLE</i> )	Dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym npNDRP, w stadium IIIB/IV (N = 118, Włochy): <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię cisplatyna+pemetreksed (n = 60)</li> <li>Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab (n = 58)</li> </ul>	EQ-5D	Ramię cisplatyna+pemetreksed: 0,719 (95% CI: 0,656-0,782) Ramię karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab: 0,661 (95% CI: 0,582-0,740)
<i>Gridelli 2012</i>	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy ( <i>PARAMOUNT</i> ) oceny terapii pemetreksedem vs placebo po wcześniejszym leczeniu indukującym pemetreksed+cisplatyna pacjentów z zaawansowanym npNDRP	Pacjenci z npNDRP w stadium IIIB/IV, nie otrzymujący wcześniejszego leczenia systematycznego chemioterapią, otrzymujący leczenie indukujące cisplatyna+pemetreksed (N = 539, Australia, Belgia, Kanada, Francja, Finlandia, Niemcy, Grecja, Indie, Włochy, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania): <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię pemetreksed (n = 359)</li> <li>Ramię placebo (n = 180)</li> </ul>	EQ-5D	<b>Ramię pemetreksed:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość podstawowa, cykl 0: 0,760</li> <li>Cykl 1: 0,770</li> <li>Cykl 6: 0,780</li> </ul> <b>Ramię placebo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość podstawowa, cykl 0: 0,790</li> <li>Cykl 1: 0,780</li> <li>Cykl 6: 0,800</li> </ul>
<i>Grutters 2010</i>	Badanie kwestionariuszowe jakości życia chorych na NDRP	Chorzy na NDRP (N = 260, Holandia) z wyszczególnieniem podgrup względem stanu zaawansowania choroby oraz przyjmowanej terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>Po resekcji (n = 111)</li> <li>Po radioterapii i chemioterapii (n = 63)</li> <li>Po resekcji i chemioterapii (n = 26)</li> <li>Po radioterapii (n = 18)</li> <li>Po resekcji, radioterapii i chemioterapii (n = 19)</li> <li>Po resekcji i radioterapii (n = 6)</li> </ul>	EQ-5D	Po resekcji: 0,77 (SD: 0,25) Po radioterapii i chemioterapii: 0,69 (SD: 0,31) Po resekcji i chemioterapii: 0,81 (SD: 0,24) Po radioterapii: 0,62 (SD: 0,24) Po resekcji, radioterapii i chemioterapii: 0,72 (SD: 0,22) Po resekcji i radioterapii: 0,86 (SD: 0,12) Po chemioterapii: 1,00, Brak nawrotu: 0,76 (SD: 0,24) Po nawrocie: 0,61 (SD: 0,37)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po chemioterapii (n = 2)</li> <li>▪ Brak nawrotu (n = 177)</li> <li>▪ Po nawrocie (n = 34)</li> <li>▪ W stadium II (n = 39)</li> <li>▪ W stadium III (n = 99)</li> <li>▪ W stadium IV (n = 2)</li> </ul>		<p>W stadium II: 0,74 (SD: 0,22)</p> <p>W stadium III: 0,70 (SD: 0,29)</p> <p>W stadium IV: 0,86 (SD: 0,19)</p>
<i>Ha 2020</i>	Badanie przekrojowe oszacowania prognozy opłacalności uzyskania QALY wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV (N = 400, Wietnam)	EQ-5D	Średnia użyteczność: 0,66 (SD: 0,26) Mediana użyteczności: 0,73 (IQR: 0,60-0,80)
<i>Hirsh 2013</i>	Analiza danych z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania <i>LUX-Lung 1</i> oceniającego symptomy i wpływ na jakość życia pacjentów z zaawansowanym NDRP wcześniej leczonych erlotynibem lub gefitynibem	Pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, u których wystąpiła progresja po chemioterapii (N = 585, 15 krajów z Ameryki Północnej, Europy i Azji)	EQ-5D	Wyjściowo: 0,727 Średnia użyteczność w ramieniu afatynibu: 0,71 Średnia użyteczność w ramieniu placebo: 0,67
<i>Hurry 2016</i>	Analiza efektywności-kosztów leczenia cerytynibem vs terapiami alternatywnymi pacjentów z NDRP ALK+, u których doszło do przerwania terapii kryzotynibem (badania <i>ASCEND-1</i> , <i>ASCEND-2</i> )	Pacjenci z NDRP ALK+, wcześniej leczeni kryzotynibem ( <i>ASCEND-1</i> n = 163, <i>ASCEND-2</i> n = 140)	EQ-5D	<b>Stabilna choroba (<i>stable disease</i>):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cerytynib: 0,629</li> <li>▪ pemetreksed: 0,626</li> <li>▪ docetaksel: 0,621</li> <li>▪ BSC: 0,620</li> </ul>
<i>Iyer 2013</i>	Wieloośrodkowe badanie przekrojowe oceny wpływu	Chorzy na NDRP w stadium IIIB/IV z Francji (N = 613) i z Niemiec (N = 600)	EQ-5D	I linia leczenia: 0,63 (SD: 0,31) II linia leczenia: 0,53 (SD: 0,38)

**Alecensa® (alektynib)**

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	choroby na jakość życia u chorych na zaawansowanego NDRP			
<i>Jang 2010</i>	Badanie konwersji QoL z EORTC QLQ-C30 na wartości użyteczności	<p>Chorzy na NDRP (N = 172, Kanada) z wyszczególnieniem podgrup względem stanu zaawansowania choroby oraz przyjmowanej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W stadium II (n = 16)</li> <li>▪ W stadium III (n = 36)</li> <li>▪ W stadium IV (n = 86)</li> </ul> <p><b>Leczenie chemioterapią:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miejscowo zaawansowani (n = 14)</li> <li>▪ Nawrót (n = 24)</li> <li>▪ Brak nawrotu (n = 9)</li> <li>▪ Brak nawrotu po chemioterapii (n = 27)</li> </ul> <p><b>Brak chemioterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nawrót (n = 33)</li> <li>▪ Brak nawrotu (n = 34)</li> </ul>	EQ-5D	<p>Stadium II: 0,78 (SD: 0,23)</p> <p>Stadium III: 0,73 (SD: 0,23)</p> <p>Stadium IV: 0,75 (SD: 0,25)</p> <p><b>Leczenie chemioterapią:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miejscowo zaawansowani: 0,78 (SD: 0,17)</li> <li>▪ Nawrót: 0,69 (SD: 0,25)</li> <li>▪ Brak nawrotu: 0,76 (SD: 0,04)</li> <li>▪ Brak nawrotu, po chemioterapii: 0,76 (SD: 0,21)</li> </ul> <p><b>Brak chemioterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak nawrotu: 0,77 (SD: 0,22)</li> <li>▪ Nawrót: 0,75 (SD: 0,20)</li> </ul>
<i>Jeppesen 2018</i>	Randomizowane badanie pilotowe oceny poprawy jakości życia poprzez zastosowanie kompleksowej oceny geriatrycznej przed radioterapią stereotaktyczną	<p>Pacjenci z rozpoznaniem NDRP z cechami T1-2-N0M0 (wg klasyfikacji TNM) niedopuszczeni do leczenia chirurgicznego z powodu przeciwwskazań (N = 51, Dania):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci poddawani ocenie geriatrycznej (n = 22)</li> <li>▪ Pacjenci niepoddawani ocenie geriatrycznej (n = 25)</li> </ul>	EQ-5D	<p>Pacjenci poddawani ocenie geriatrycznej: 0,77</p> <p>Pacjenci niepoddawani ocenie geriatrycznej: 0,71</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Kawata 2019</i>	Oszacowanie użyteczności EQ-5D na podstawie EORTC QLQ-C30 uzyskanych z wieloośrodkowego, międzynarodowego badania II fazy, <i>open-label ALTA</i> oceniającego skuteczność leczenia brygatynibem pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem (N = 208), w tym pacjenci otrzymujący brygatynib 90 mg/dzień (ramię A, n = 105) oraz 90 mg/dzień przez pierwsze 7 dni, po czym 180 mg/dzień (ramię B, n = 103)	EQ-5D	<p><b>Algorytm Khan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia łączna wartość: 0,64 (SD: 0,31)</li> <li>cykl 5 ramię A: 0,79 (SD: 0,21)</li> <li>cykl 5 ramię B: 0,77 (SD: 0,22)</li> </ul> <p><b>Algorytm Longworth</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia łączna wartość: 0,67 (SD: 0,27)</li> <li>cykl 5 ramię A: 0,80 (SD: 0,16)</li> <li>cykl 5 ramię B: 0,77 (SD: 0,17)</li> </ul>
<i>Khan 2016</i>	Prospektywne badanie porównujące wartości użyteczności uzyskane z kwestionariuszy EQ-5D-5L, EQ-5D-3L oraz EORTC-QLQ-C30 u pacjentów z NDRP	Pacjenci z NDRP leczeni z powodu nowotworu, obserwowani przez 12 miesięcy (N = 100, UK)	EQ-5D-5L, EQ-5D-3L	<p><b>EQ-5D-5L</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość obserwowana: 0,572</li> </ul> <p><b>EQ-5D-3L</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość obserwowana: 0,515</li> </ul>
<i>Koide 2019</i>	Określenie zmiany QoL przed i po zastosowaniu wideotorakoskopii z powodu NDRP	Pacjenci z NDRP, u których przeprowadzono wideotorakoskopię (N = 24, Japonia), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I (n = 18)</li> <li>Stadium II (n = 4)</li> <li>Stadium III (n = 2)</li> </ul>	EQ-5D-5L	<p>przed operacją: 0,81 (SD: 0,19)</p> <p>po operacji: 0,74 (SD: 0,11)</p>
<i>Labbé 2017</i>	Określenie wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem płuca	Kohorta pacjentów z przerzutowym rakiem płuca z Princess Margaret Cancer Centre (N = 475, Ameryka Północna), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>ALK+ (n = 38),</li> </ul>	EQ-5D-3L	<p><b>ALK+</b></p> <p><u>pacjenci stabilni w trakcie leczenia celowanego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie: 0,82 (SE: 0,02)</li> <li>kryzotynib: 0,81 (SE: 0,02)</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>NDRP dowolnego typu (n = 224)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>cerytynib: 0,83 (SE: 0,05)</li> <li>brygatynib: 0,77 (SE: 0,22)</li> </ul> <p><u>progresja: 0,69 (SE: 0,05)</u></p> <p><u>pacjenci nieleczeni: 0,73 (SE: 0,11)</u></p> <p><u>pacjenci stabilni podczas innej terapii: 0,78 (SE: 0,08)</u></p> <p><b>NDRP dowolnego typu</b></p> <p><u>pacjenci stabilni w trakcie leczenia celowanego: 0,78 (SE: 0,01)</u></p> <p><u>progresja: 0,66 (SE: 0,02)</u></p> <p><u>stabilni w trakcie leczenia immunoterapią: 0,80 (SE: 0,03)</u></p> <p><u>pacjenci nieleczeni: 0,79 (SE: 0,02)</u></p> <p><u>pacjenci stabilni podczas innej terapii: 0,64 (SE: 0,08)</u></p>
<i>Lal 2015</i>	Prospektywne, jednoramienne badanie II fazy oceny wykonalności dostarczania do domu pemetreksedu pacjentom z zaawansowanym npNDRP	Dorośli pacjenci z npNDRP w stadium IIIB/IV, brak progresji po 4 cyklach leczenia dubletem platyny (UK, Szwecja)	EQ-5D	Wartość podstawowa: 0,722
<i>Lin 2023</i>	Badanie oszacowujące długoterminowy wpływ raka płuca na obniżenie jakości życia pacjentów na przykładzie NDRP (Tajwan)	Pacjenci w wieku 20+ z NDRP rejestrowani w centrum narodowym National Cheng Kung University Hospital (N = 71 419, Tajwan), w tym pacjenci, którzy uzupełnili kwestionariusz ADL (n = 960), <u>w podziale ze względu na stadium:</u>	EQ-5D	<p><b>Jakość życia</b></p> <p><u>Wiek 50-64 lata</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I-IIIa: 0,90 (SE: 0,01)</li> <li>Stadium IIIB-IV: 0,82 (SE: 0,01)</li> </ul> <p><u>Wiek 65-89 lat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I-IIIa: 0,87 (SE: 0,01)</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium I-III A (n = 365)</li> <li>▪ Stadium III B-IV (n = 595)</li> </ul> <p><u>w podziale ze względu na wiek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50-64 lat (n = 596)</li> <li>▪ 65-89 lat (n = 364)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III B-IV: 0,77 (SE: 0,01)</li> </ul>
<i>Marine 2020</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii atezolizumabem vs docetakselem i niwolumabem w drugiej linii leczenia zaawansowanego NDRP, w oparciu o badanie III fazy OAK	Chorzy na zaawansowanego NDRP (N = 1 262, Francja)	EQ-5D	<p><b>Badanie OAK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak progresji: 0,704 (SD: 0,310)</li> <li>▪ Progresja: 0,701 (SD: 0,301)</li> </ul>
<i>Mendoza 2018</i>	Określenie profilu stanu zdrowia pacjentów z przerzutami do kości oraz określenie zależności między narzędziem BPI a stanem zdrowia określonym przez kwestionariusz EQ-5D (USA)	Pacjenci z przerzutami do kości (N = 5 500, USA), w tym pacjenci z NDRP (n = 664)	EQ-5D	NDRP: 0,51 (SD: 0,33)
<i>Meregaglia 2019</i>	Opracowanie i walidacja algorytmu obliczania EQ-5d-5L z FAACT (ang. <i>Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy</i> ), FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ) i FACT-G (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> ) u pacjentów z NDRP z kacheksją (wieloośrodkowe,	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium III/IV i kacheksją (utrata masy ciała w przeciągu 6 miesięcy $\geq 5\%$ lub BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) (N = 96, Polska, Węgry)	EQ-5D	<p><b>Taryfa UK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wszyscy pacjenci: 0,766 (SD: 0,19)</li> <li>▪ Próba badawcza: 0,746 (SD: 0,20)</li> <li>▪ Próba walidacyjna: 0,841 (SD: 0,13)</li> </ul> <p><b>Taryfa UK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wszyscy pacjenci: 0,702 (SD: 0,23)</li> <li>▪ Próba badawcza: 0,678 (SD: 0,25)</li> <li>▪ Próba walidacyjna: 0,792 (SD: 0,15)</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	randmomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania <i>Romana 1, Romana 2</i> )			
<i>Michalopoulos 2024</i>	Określenie śmiertelności oraz progresji choroby u pacjentów z NDRP z przerzutami do kości po radiochirurgii stereotaktycznej	Pacjenci z NDRP z przerzutami do kości po radiochirurgii stereotaktycznej z rejestru The SRS Registry of the NeuroPoint Alliance (N = 264)	EQ-5D	Średnia wartość użyteczności: 0,539
<i>Nafees 2017</i>	Ocena stanu zdrowia chorych na zaawansowanego NDRP przez populację ogólną	Stany zdrowia chorych na zaawansowanego NDRP (Australia, Chiny, Francja, Korea Południowa, Tajwan, Wielka Brytania)	SG, EQ-5D	<p><b>Odpowiedź na leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Globalne: 0,773</li> <li>▪ Wielka Brytania: 0,883</li> <li>▪ Francja: 0,854</li> <li>▪ Chiny: 0,815</li> <li>▪ Korea Południowa: 0,684</li> <li>▪ Tajwan: 0,500</li> <li>▪ Australia: 0,787</li> </ul> <p><b>Stabilna choroba:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Globalne: 0,754</li> <li>▪ Wielka Brytania: 0,840</li> <li>▪ Francja: 0,814</li> <li>▪ Chiny: 0,804</li> <li>▪ Korea Południowa: 0,786</li> <li>▪ Tajwan: 0,536</li> <li>▪ Australia: 0,754</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<b>Progresja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Globalne: 0,095</li> <li>▪ Wielka Brytania: 0,166</li> <li>▪ Francja: 0,031</li> <li>▪ Chiny: 0,321</li> <li>▪ Korea Południowa: 0,066</li> <li>▪ Taiwan: 0,106</li> <li>▪ Australia: 0,050</li> </ul>
<i>Naik 2016</i>	Badanie przekrojowe pacjentów z nowotworem w 1 ośrodku	Pacjenci z rakiem płuca leczeni ambulatoryjnie (N = 149, Kanada), z podziałem ze względu na zaawansowanie choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Choroba lokalna lub regionalnie zaawansowana (n = 89)</li> <li>▪ Choroba przerzutowa (n = 60)</li> </ul>	EQ-5D	Choroba lokalna lub regionalnie zaawansowana: 0,78 (SE: 0,02) Choroba przerzutowa: 0,77 (SE: 0,03)
<i>Novello 2015</i>	Analiza danych z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania LUME-Lung 1 badającego terapię nintedanibem w 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP	Pacjenci z nawrotowym NDRP w stadium III/IV, wcześniej leczeni chemioterapią (N = 1 314, 27 krajów z Ameryki, Europy i Azji)	EQ-5D	Brak leczenia: 0,72 Ramię nintedanib + docetaksel (koniec leczenia): 0,61 Ramię placebo+docetaksel (koniec leczenia): 0,62
<i>O’Kane 2019</i>	Prospektywne obserwacyjne badanie wśród pacjentów z rakiem płuca w stadium IV z Princess Margaret Cancer Centre	Pacjenci z potwierdzonym rakiem płuca (N = 519), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EGFR (n = 196)</li> <li>▪ ALK (n = 42)</li> <li>▪ Stadium I-III (n = 132)</li> </ul>	EQ-5D-3L	NDRP EGFR/ALK: 0,79 (SD: 0,15) Inne NDRP: 0,75 (SD: 0,18) Obserwacja: 0,75 (SD: 0,18) Chemioterapia: 0,73 (SD: 0,17) Immunoterapia: 0,80 (SD: 0,13)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	(Kanada) z przerzutami do mózgu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IV (n = 387)</li> <li>▪ Chemioterapia (n = 101)</li> <li>▪ Immunoterapia (n = 18)</li> <li>▪ Obserwacja (n = 236)</li> <li>▪ Leczenie celowane (n = 164)</li> </ul>		Leczenie celowane: 0,78 (SD: 0,18)
<i>Patel 2023</i>	Analiza kosztów-efektywności lobektomii wspomaganą robotyką (RPL) oraz użyteczności stanów zdrowia w porównaniu z wideolobektomią (VATS-lobectomy) u pacjentów z NDRP we wczesnym stadium na podstawie zaślepionego, wielośrodkowego badania z randomizacją w Kanadzie, USA i Francji	<p>Pacjenci poddani randomizacji i włączeni do analizy (N = 164), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RPL (n = 81)</li> <li>▪ VATS-lobectomy (n = 83)</li> </ul>	EQ-5D-5L	<p><b>Użyteczność w 12 tygodniu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RPL: 0,85 (SD: 0,10)</li> <li>▪ VATS-lobectomy: 0,80 (SD: 0,19)</li> </ul>
<i>Reck 2015</i>	Ocena stanu zdrowia pacjentów z badania III fazy (CheckMate 017) stosowania terapii niwolumabem vs docetaxelem w 2. linii leczenia zaawansowanego pNDRP	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP (USA, Kanada, Europa, Argentyna, Australia, Chile, Meksyk, Peru):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ramię niwolumabu (n = 135)</li> <li>▪ Ramię docetakselu (n = 137)</li> </ul>	EQ-5D	<p>Ramię niwolumabu: 0,683 (SD: 0,208)</p> <p>Ramię docetakselu: 0,663 (SD: 0,284)</p>
<i>Reck 2019</i>	Ewaluacja PFS i profilu bezpieczeństwa pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP niwolumab+ipilimumab vs chemioterapia z	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP leczeni w ramach pierwszej linii leczenia w badaniu <i>CheckMate 227</i> (N = 1 166), w tym:</p> <p>Leczeni NIV+IPI (n = 583)</p> <p>Leczeni CHT (n = 583)</p>	EQ-5D	<p>NIV+IPI: 0,784 (95% CI: 0,741-0,828)</p> <p>CHT: 0,693 (95% CI: 0,642-0,743)</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	wysokim obciążeniem mutacjami z badania <i>CheckMate 227</i>	PD-L1 <1% (n = 163)		
<i>Rui 2022</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii sintulimab+chemioterapia vs karmelizumab+chemioterapia w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (badanie <i>Camel</i> )	Chorzy z npNDRP w stadium IIIB/IV, niekwalifikujący się do chirurgicznego leczenia radyklanego lub radioterapii, z wykluczonymi mutacjami <i>EGFR/ALK</i> , nie leczeni wcześniej z powodu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (Chiny)	EQ-5D-5L	Stan PF: 0,75 Stan PP: 0,59
<i>Schuette 2012</i>	Prospektywne, nieinterwencyjne wieloośrodkowe badanie IV fazy leczenia drugiej linii NDRP w stadium IIIa/b lub IV monoterapią pemetreksedem, leczeni wcześniej chemioterapią	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium IIIA/B lub IV, po przejściu jednego cyklu chemioterapii (N = 521, Niemcy, Austria)	EQ-5D	2 linia leczenia pemetreksedem wstępnie: 0,66 (SD: 0,256) Drugi cykl pemetreksedu (po 6 tygodniach): 0,64 (SD: 0,214)
<i>Shen 2018</i>	Badanie kwestionariuszowe mierzące wartości użyteczności pacjentów z Chin z zaawansowanym NDRP	Chorzy na zaawansowanego NDRP (N = 232, Szanghaj) z podziałem na stadium zaawansowania choroby, linię leczenia oraz przyjmowanej terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III (n = 55)</li> <li>▪ Stadium IV (n = 173)</li> <li>▪ Otrzymujący chemioterapię (n = 152)</li> <li>▪ Otrzymujący leczenie celowane (n = 65)</li> <li>▪ Otrzymujący terapię mieszaną (n = 15)</li> <li>▪ Pierwsza linia leczenia (n = 132)</li> <li>▪ Druga linia leczenia (n = 53)</li> </ul>	EQ-5D	Stadium III: 0,886 (SD: 0,090) Stadium IV: 0,791 (SD: 0,177) Otrzymujący chemioterapię: 0,838 (SD: 0,144) Otrzymujący leczenie celowane: 0,787 (SD: 0,186) Otrzymujący terapię mieszaną: 0,678 (SD: 0,195) 1. linia leczenia: 0,856 (SD: 0,135) 2. linia leczenia: 0,768 (SD: 0,173) 3. i kolejne linie leczenia: 0,703 (SD: 0,198)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Trzecia i kolejne linie leczenia (n = 30)</li> </ul>		
<i>Sivignon 2020</i>	Analiza kosztów-użyteczności stosowania alektynibu w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP ALK+ w porównaniu z kryzotynibem (Francja)	Pacjenci z zaawansowanym NDRP ALK+ wymagający leczenia 1L włączeni do badania <i>ALEX</i> (N = 228), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczeni alektynibem (n = 117)</li> <li>Leczeni kryzotynibem (n = 111)</li> </ul>	EQ-5D-3L	PFS: 0,831 (95% CI: 0,828-0,835) Progresja do 2L: 0,743 (95% CI: 0,726-0,760) Progresja do 3L: 0,586 (95% CI: 0,469-0,631)
<i>Tabberer 2006</i>	Badanie przekrojowe oceny korelacji zaawansowania choroby, wykorzystanego leczenia i jakości życia pacjentów z rakiem płuca	Pacjenci z NDRP (N = 154, Wielka Brytania)	EQ-5D	Stan schyłku życia: 0,15 Odpowiedź na leczenie: 0,49 Progresja choroby: 0,22 <b>Stabilna choroba:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 0,46</li> <li>Leczenie dożylnie: 0,43</li> <li>Leczenie doustnie: 0,45</li> </ul>
<i>Tramontano 2015</i>	Badanie przeglądowe oceny jakości życia pacjentów z rakiem płuca	Pacjenci z rakiem płuca (N = 2 396, pacjenci z NDRP, którzy uzupełnili EQ-5D = 84,52%, SF-6D = 84,44%, USA), z wyodrębnieniem stadium zaawansowania choroby i otrzymanego leczenia: <b>EQ-5D</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium II (n = 232)</li> <li>Stadium III (n = 649)</li> <li>Stadium IV (n = 628)</li> <li>Po chemioterapii (n = 360)</li> <li>Po radioterapii (n = 126)</li> <li>Po chemioradioterapii (n = 679)</li> <li>Po resekcji i chemioterapii (n = 271)</li> </ul>	EQ-5D, SF-6D	<b>Średnie wartości wg EQ-5D:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium II: 0,77 (SD: 0,17)</li> <li>Stadium III: 0,77 (SD: 0,18)</li> <li>Stadium IV: 0,76 (SD: 0,19)</li> <li>Po chemioterapii: 0,79 (SD: 0,19)</li> <li>Po radioterapii: 0,75 (SD: 0,19)</li> <li>Po chemioradioterapii: 0,77 (SD: 0,18)</li> <li>Po resekcji i chemioterapii: 0,79 (SD: 0,16)</li> <li>Po resekcji i radioterapii: 0,72 (SD: 0,20)</li> <li>Po resekcji i chemioradioterapii: 0,76 (SD: 0,19)</li> <li>Brak leczenia: 0,79 (SD: 0,17)</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po resekcji i radioterapii (n = 63)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioradioterapii (n = 76)</li> <li>▪ Brak leczenia (n = 127)</li> </ul> <p><b>SF-6D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium II (n = 230)</li> <li>▪ Stadium III (n = 638)</li> <li>▪ Stadium IV (n = 612)</li> <li>▪ Po chemioterapii (n = 350)</li> <li>▪ Po radioterapii (n = 121)</li> <li>▪ Po chemioradioterapii (n = 669)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioterapii (n = 264)</li> <li>▪ Po resekcji i radioterapii (n = 60)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioradioterapii (n = 206)</li> <li>▪ Brak leczenia (n = 124)</li> </ul>		<p><b>Średnie wartości wg SF-6D:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium II: 0,68 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Stadium III: 0,67 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Stadium IV: 0,66 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Po chemioterapii: 0,68 (SD: 0,14)</li> <li>▪ Po radioterapii: 0,67 (SD: 0,12)</li> <li>▪ Po chemioradioterapii: 0,66 (SD: 0,13)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioterapii: 0,67 (SD: 0,12)</li> <li>▪ Po resekcji i radioterapii: 0,69 (SD: 0,15)</li> <li>▪ Po resekcji i chemioradioterapii: 0,65 (SD: 0,14)</li> <li>▪ Brak leczenia: 0,70 (SD: 0,13)</li> </ul>
<i>Trippoli 2001</i>	Badanie przekrojowe pacjentów z NDRP mające na celu ocenę jakości życia	<p>Pacjenci z NDRP (N = 95, Włochy) z wyodrębnieniem przyjmowanej terapii oraz zaawansowania choroby:</p> <p><b>Rodzaj leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resekcja (n = 26)</li> <li>▪ Chemioterapia (n = 79)</li> <li>▪ Radioterapia (n = 21)</li> </ul> <p><b>Obecność przerzutów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak (n = 32)</li> <li>▪ Obecne (n = 59)</li> </ul>	EQ-5D	<p><b>Rodzaj leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resekcja: 0,56 (SD: 0,27)</li> <li>▪ Chemioterapia: 0,59 (SD: 0,32)</li> <li>▪ Radioterapia: 0,53 (SD: 0,30)</li> </ul> <p><b>Obecność przerzutów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak: 0,68 (SD: 0,24)</li> <li>▪ Obecne: 0,53 (SD: 0,36)</li> </ul>

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Tse 2020</i>	Prospektywne, obserwacyjne badanie w jednej instytucji wśród pacjentów z przerzutowym NDRP ALK+ leczonych TKI i chemioterapią	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym NDRP ALK+ (N = 76, Ontario), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczeni TKI: 32</li> <li>▪ Leczeni CHT: 6</li> <li>▪ Brak leczenia lub w trakcie diagnozy: 38</li> </ul>	EQ-5D-5L	Kryzotynib: 0,82 Cerytynib: 0,805 Alektynib: 0,852 Brygatynib: 0,834 Lorlatynib: 0,832
<i>van den Hout 2006</i>	Analiza kosztów-użyteczności porównania krótkiego i długiego kursu paliatywnej radioterapii u pacjentów z NDRP	Pacjenci z histologicznym potwierdzeniem NDRP w stadium IIIA/B lub IV, nie otrzymujący wcześniej lub niekwalifikujący się do chemioterapii, nieotrzymujący wcześniej radioterapii klatki piersiowej, ECOG $\geq 2$ (N = 303, Holandia), z wyróżnieniem schematu radioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 cykli po 3 GY (n = 148)</li> <li>▪ 2 cykle po 8 GY (n = 149)</li> </ul>	EQ-5D	10 cykli po 3 GY (średnia wartość): 0,62 (SD: 0,35) 2 cykle po 8 GY (średnia wartość): 0,52 (SD: 0,35)
<i>Witlox 2020</i>	Ocena profilaktycznego naświetlania czaszki u pacjentów z NDRP w stadium III włączonych do badania III fazy z randomizacją NVALT-11/DLCRG-02	Pacjenci z NDRP w stadium III (N = 174) otrzymujący profilaktyczne naświetlanie czaszki (PCI, n = 86) oraz poddani obserwacji (n = 88)	EQ-5D-3L	<b>PCI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość podstawowa: 0,870</li> <li>▪ Po 12 mies.: 0,857</li> <li>▪ Po 24 mies.: 0,791</li> <li>▪ Po 48 mies.: 0,873</li> </ul> <b>Obserwacja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość podstawowa: 0,858</li> <li>▪ Po 12 mies.: 0,836</li> <li>▪ Po 24 mies.: 0,853</li> <li>▪ Po 48 mies.: 0,892</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
Wood 2019	Ocena wpływu zaawansowanego NDRP na życie pacjentów i ich opiekunów	Pełnoletni pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, otrzymujący leczenie z powodu zaawansowanego NDRP (N = 1 030, Francja, Niemcy, Włochy)	EQ-5D	Średnia użyteczność: 0,67 (SD: 0,31)
Yalçin Balçık 2016	Analiza kosztów-efektywności leczenia pemetreksedem i gemcytabiną zaawansowanego NDRP	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (N = 66, Turcja)	EQ-5D	<p><b>Stan PF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię pemetreksed+cisplatyna: 0,815</li> <li>Ramię gemcytabina+cisplatyna: 0,707</li> </ul> <p><b>Stan PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramię pemetreksed+cisplatyna: 0,638</li> <li>Ramię gemcytabina+cisplatyna: 0,631</li> </ul>
Yang 2014	Badanie prospektywne pacjentów z NDRP mające na celu ocenę jakości życia	Pacjenci z NDRP, z wyodrębnieniem operowalnych i nieoperowalnych pacjentów (N = 1 652, Tajwan): <ul style="list-style-type: none"> <li>Operowalni (n = 275)</li> <li>Nieoperowalni (n = 243)</li> </ul>	EQ-5D	Operowalni w III stadium, ECOG 0-1**: 0,83 (SD: 0,17) Nieoperowalni w III stadium, ECOG 0-1: 0,73 (SD: 0,25) Nieoperowalni w IV stadium, ECOG 0-1: 0,75 (SD: 0,22)
Yang 2019	Prospektywne badanie kwestionariuszowe pacjentów z rakiem płuca mające na celu ocenę jakości życia	Pacjenci z rakiem płuca (N = 1 715, Tajwan) z podziałem na typ, stadium zaawansowania oraz linię leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>pNDRP stadium I-IIIa (n = 114)</li> <li>pNDRP stadium IIIB/IV (n = 112)</li> <li>npNDRP stadium I-IIIa (n = 610)</li> <li>npNDRP stadium IIIB/IV (n = 797)</li> <li>I linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP (n = 242)</li> <li>I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP (n = 231)</li> </ul>	EQ-5D	<p>pNDRP stadium I-IIIa: 0,88 (SE: 0,02)</p> <p>pNDRP stadium IIIB/IV: 0,84 (SE: 0,03)</p> <p>npNDRP stadium I-IIIa: 0,90 (SE: 0,01)</p> <p>npNDRP stadium IIIB/IV: 0,85 (SE: 0,01)</p> <p><b>Użyteczności dla długości leczenia do 3 miesięcy*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP: 0,86 (SE:0,01)</li> <li>I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,86 (SE:0,01)</li> <li>II linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP: 0,81 (SE:0,02)</li> </ul>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ II linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP (n = 151)</li> <li>▪ II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP (n = 77)</li> <li>▪ III linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP (n = 139)</li> <li>▪ III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP (n = 116)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,89 (SE:0,01)</li> <li>▪ III linia leczenia chemioterapią zaawansowanego NDRP: 0,81 (SE: 0,02)</li> <li>▪ III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,77 (SE: 0,02)</li> </ul> <p><b>Użyteczności dla długości leczenia od 3 do 6 miesięcy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,88 (SE:0,01)</li> <li>▪ II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,90 (SE: 0,02)</li> <li>▪ III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,84 (SE: 0,02)</li> </ul> <p><b>Użyteczności dla długości leczenia powyżej 6 miesięcy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,86 (SE:0,01)</li> <li>▪ II linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,88 (SE: 0,02)</li> <li>▪ III linia leczenia terapią celowaną zaawansowanego NDRP: 0,85 (SE: 0,02)</li> </ul>

\*chemioterapia w modelu obejmuje 4 cykle chemioterapii co 3 tygodnie

\*\*kryterium w proponowanym programie lekowym ECOG 0-1

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w różnych stadiach zaawansowania, uzyskane za pomocą instrumentów EQ-5D i charakteryzują się umiarkowaną zgodnością z rozważanym problemem zdrowotnym. Głównym problemem jest fakt, że populacja pacjentów w badaniach była co najwyżej częściowo zgodna z populacją docelową analizy, natomiast znacząca część wyznaczonych użyteczności dotyczyła zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Część spośród odnalezionych zestawów użyteczności rozważono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

### 10.7.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W ramach badania *ALINA* przeprowadzono badanie kwestionariuszowe metodą EQ-5D-5L, w ramach którego zbierano dane pacjentów zarówno w ramieniu badanej interwencji jak i w grupie kontrolnej. W ramieniu alektynibu przeprowadzano pomiary co 3 tygodnie przez pierwsze 12 tygodni, po czym częstość uległa wydłużeniu do 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody na badanie, śmierci pacjenta lub do 96 tygodnia. Dodatkowe dane zbierano w trakcie późniejszych wizyt kontrolnych. W grupie kontrolnej badanie kwestionariuszowe przeprowadzano co 3 tygodnie przez pierwsze 12 tygodni. Po tym okresie zbierano dane w trakcie wizyt kontrolnych. Uzyskane wyniki badania przeliczono na wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o algorytm właściwy dla kanadyjskiego systemu zdrowia (*Xie 2016*).

Do obliczeń wartości użyteczności wykorzystano model liniowy z mieszanymi efektami (*linear mixed-effects model*) z rozkładem normalnym. Powyższą metodą wykorzystano do obliczenia użyteczności wyjściowej, użyteczności dla pacjentów leczonych alektynibem, nieotrzymujących aktywnego leczenia oraz dla pacjentów leczonych alektynibem, u których przerwano terapię i pozostają w stanie wolnym od objawów choroby. Wyniki obliczeń przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Wartości użyteczności stanów zdrowia w stanie DFS – model z mieszanymi efektami (*ALINA*, data odcięcia danych: 26.06.2023 r.)

Zmienna	Wartość	Błąd standardowy	Wartość T
Przecięcie	██████	██████	██
Wartość wyjściowa	██████	██████	██
Alektynib	██████	██████	██
Brak leczenia	██████	██████	██
Alektynib – brak leczenia	██████	██████	██████

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

W następnym tabeli przedstawiono podsumowanie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej w stanie wolnym od objawów choroby

Tabela 28. Wartości użyteczności stanów zdrowia w stanie DFS (ALINA, data odcięcia danych: 26.06.2023 r.)

Zmienna	Wartość	Błąd standardowy
Alektynib – aktywne leczenie	0,867	0,007
Alektynib – brak leczenia	0,893	0,010
Chemioterapia – aktywne leczenie	0,848	0,007
Chemioterapia – brak leczenia	0,882	0,007

Po progresji choroby w trakcie leczenia adjuwantowego w ramach badania ALINA nie zbierano danych pacjentów, które można by wykorzystać do oszacowania użyteczności stanu zdrowia. Z tego względu do określenia użyteczności w stanach wznowy miejscowej, pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej oraz drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej wykorzystano dane z prospektywnego, wielonarodowego badania kwestionariuszowego *Chouaid 2013* dotyczącego jakości życia chorych na zaawansowanego NDRP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Kanadzie. Dane wykorzystane w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Wartości użyteczności stanów zdrowia po progresji choroby (*Chouaid 2013*).

Zmienna	Wartość	Błąd standardowy	Wartość T
Przecięcie	0,77	0,03	<0,0001
Stadium IV	-0,07	0,04	0,0290
Progresja – pierwsza linia	-0,04	0,04	0,4067
Brak progresji – druga linia	0,03	0,04	0,4697
Progresja – druga linia	-0,11	0,08	0,1836

Użyteczność w stanie zgonu przyjmuje wartość 0.

W analizie uwzględniono również wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski w zależności od wieku. Dane zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2021*, w której podano wartości użyteczności w przedziałach 10-letnich (zob. Tabela 30).

Tabela 30. Użyteczność w populacji ogólnej (Golicki 2021).

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (mężczyźni)	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)
35-44 lat	0,969	0,966
45-54 lat	0,947	0,924
55-64 lat	0,890	0,908
65-74 lat	0,880	0,845
75+ lat	0,780	0,749

Użyteczności z populacji ogólnej naliczono w przypadkach, gdy użyteczności stanów zdrowotnych miały wyższą wartość od użyteczności w populacji ogólnej. Opisana korekta wynika z racjonalnego założenia, że średnia jakość życia osób z populacji ogólnej nie powinna być niższa niż jakość życia pacjentów z NDRP.

## 11 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty związane z leczeniem uzupełniającym,
  - Koszty porównywanych interwencji (alektynib, chemioterapia),
  - Koszty podania leków,
  - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
  - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie wolnym od choroby),
- Koszty leczenia wznowy niedrobnokomórkowego raka płuca,
  - Koszty leczenia wznowy miejscowej,
  - Koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej),
  - Koszty opieki terminalnej.

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

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

- Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 lipca 2024 r. (MZ 17/06/2024),
- Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r. (DGL 26/06/2024),
- Uchwały Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV),
- Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r. (DGL 01/03/2024),
- Portalu e-usług, dla podmiotów publicznych, JST, firm sektorowych oraz firm do elektronicznej obsługi przetargów *platformazakupowa.pl*

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.7.2023) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 05/06/2023) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,64 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,72 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,72 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,72 zł
SZP – katalog radioterapii	1,45 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,67 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,45 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 11.1 Koszty interwencji uwzględnionych w analizie

Ceny jednostkowe produktu Alecensa (urzędowa – w wariantcie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariantcie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 2.5.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe alektynibu w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 31. Cena jednostkowa produktu leczniczego Alecensa w leczeniu adjuwantowym niezaawansowanego NDRP ALK+ (wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).

Wariant RSS	Cena jednostkowa
Z uwzględnieniem RSS	████████
Bez uwzględnienia RSS	████████

Schematy uwzględnione w analizie jako chemioterapię stanowiły terapię skojarzoną cisplatyną lub karboplatyną z winorelbina lub gemcytabiną lub pemetreksedem. Ceny jednostkowe wymienionych substancji czynnych oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r. (DGL 26/06/2024). Ceny jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 32. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
Cisplatyna	0,5249 zł/mg	DGL 26/06/2024
Karboplatyna	0,2271 zł/mg	
Pemetreksed	0,4018 zł/mg	
Winorelbina	2,7067 zł/mg	
Gemcytabina	0,0490 zł/mg	

Produkt leczniczy Alecensa, zgodnie z *ChPL Alecensa* i wnioskowanym programem lekowym podawany jest dwa razy dziennie w dawce 600 mg (4 kapsułki po 150 mg). Z kolei dawkowanie w uwzględnionych schematach chemioterapii przyjęto na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej *PTOK 2020*. Dawkowanie wraz z kosztami leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 33. Schematy dawkowania i koszty podania substancji czynnych w leczeniu uzupełniającym NDRP.

Schemat leczenia	Substancja czynna	Schemat dawkowania	Liczba zużytych mg na podanie	Koszt na podanie
ALE	Alektynib	600 mg dwa razy na dobę	1 200 mg	■
Cis-PT+VIN	Cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	132,75 mg	189,45zł
	Winorelbina	25 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	44,25 mg	
Cis-PT+GEM	Cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	132,75 mg	80,09 zł
	Gemcytabina	120 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	212,40 mg	
Cis-PT+PEM	Cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	132,75 mg	425,25 zł
	Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	885,00 mg	
C-PT+VIN	Karboplatyna	150 mg	150 mg	153,83 zł
	Winorelbina	25 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	44,25 mg	
C-PT+GEM	Karboplatyna	150 mg	150 mg	44,48 zł
	Gemcytabina	120 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	212,40 mg	
C-PT+PEM	Karboplatyna	150 mg	150 mg	389,64 zł
	Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie	885,00 mg	

Koszty terapii naliczono cyklicznie przy każdym podaniu leków. Schematy chemioterapii stosowano nie dłużej niż przez 4 cykle, natomiast leczenie alektynibem zgodnie z proponowanym programem lekowym nie może przekraczać 24 miesięcy. Obliczone koszty lekowe chemioterapii wraz z odsetkami pacjentów stosujących poszczególne schematy (zob. str. 35, Tabela 8) posłużyły do oszacowania kosztów leczenia uzupełniającego chemioterapią.

W ramach dalszych linii leczenia, poza schematami chemioterapii, w analizie uwzględniono terapię kryzotynibem, brygatynibem, lorlatynibem oraz alektynibem. Wydatki na terapię produktem leczniczym Alecensa w leczeniu wznowy uogólnionej NDRP ALK+ obliczono na podstawie danych od Wnioskodawcy dotyczących obowiązujących warunków refundacji w leczeniu przerzutowego lub zaawansowanego NDRP w programie lekowym. Ceny jednostkowe kryzotynibu oraz lorlatynibu oszacowano na podstawie odnalezionych danych przetargowych na [platformazakupowa.pl](https://platformazakupowa.pl). W przypadku brygatynibu cenę jednostkową obliczono na podstawie uchwały Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 r. w sprawie przyjęcia

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV) oraz raportu refundacyjnego o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r. (DGL 01/03/2024). Ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach dalszych linii leczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 34. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w leczeniu celowanym wznowy miejscowej lub uogólnionej.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
Alektynib	██████████	dane od Wnioskodawcy
Kryzotynib	0,5741 zł/mg	platformazakupowa.pl
Brygatynib	1,6745 zł/mg	UR NFZ 5/2024/IV i DGL 01/03/2024
Lorlatynib	3,6648 zł/mg	platformazakupowa.pl

W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie leków wraz z tygodniowymi kosztami terapii w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tabela 35. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Substancja czynna	Dawkowanie	Tygodniowy koszt terapii	Źródło
Alektynib	600 mg dwa razy na dobę	██████████	dane od Wnioskodawcy, ChPL Alecensa 2024
Kryzotynib	250 mg dwa razy na dobę	2 009,34 zł/mg	ChPL Xalkori 2024
Brygatynib	90 mg raz na dobę przez pierwsze 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę	1 856,93 zł/mg	ChPL Alunbrig 2024
Lorlatynib	100 mg raz na dobę	2 565,37 zł/mg	ChPL Lorviqua 2024

Koszty naliczono cyklicznie do momentu progresji choroby lub zgonu pacjenta.

Dodatkowo zgodnie z zaleceniami PTOK 2020 u pacjentów leczonych z powodu wznowy miejscowej uwzględniono koszt radioterapii uwzględniony jako świadczenie „5.07.01.0000023 Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” o wycenie 16 762,00 zł (NFZ 37/2024/DSOZ). Świadczenie naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP. Szczegółową wycenę świadczenia przedstawiono poniżej.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Tabela 36. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków (zał. 1d do NFZ 37/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog radioterapii (zał. 1d do NFZ 37/2024/DSOZ)</b>				
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	1,64 zł	16 762,00 zł

Świadczenie naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP. Szczegółową wycenę świadczenia przedstawiono poniżej.

## 11.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. W związku z powyższym dla leków podawanych drogą doustną naliczono świadczenie „5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 177,38 zł (NFZ 49/2024/DGL). W analizie podstawowej założono, że wizyty związane będą wyłącznie z wydaniem leku do podania w warunkach domowych co 3 miesiące, natomiast pozostałe wizyty realizowane będą w trakcie wizyt z monitorowaniem stanu pacjentów.

Substancje czynne stosowane w chemioterapii podawane są dożylnie, przez co konieczne jest przyjęcie pacjenta w trybie hospitalizacji lub ambulatoryjnie. W analizie podstawowej przyjęto, że koszty podania leków będą realizowane w ramach świadczenia „5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” o wycenie 913,48 zł (NFZ 10/2024/DGL).

Wyceny jednostkowe świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog świadczeń i zakresów- leczenie szpitalne- programy lekowe (zał. 1 do NFZ 49/2024/DGL)</b>				
5.08.07.0000001	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		177,38 zł
<b>Katalog świadczeń podstawowych (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL)</b>				
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557	1,64 zł	913,48 zł

Koszty podania leków naliczono zgodnie z planowanym dawkowaniem przedstawionym w Rozdziale 11.1.

### 11.3 Koszty diagnostyki i monitorowania

#### *Leczenie uzupełniające*

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia w ramach programu lekowego składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu (zob. *APD Alecensa 2024*), monitorowanie leczenia uzupełniającego alektynibem będzie wymagać wykonania badań co 4-8 tygodni, w związku z czym w trakcie trwania leczenia w obliczeniach naliczono co miesiąc wizytę w ramach hospitalizacji. Uwzględniono również ryczałtowy koszt badań diagnostycznych w programie lekowym. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego jest zbliżony do diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (zał. B.6 do *MZ 17/06/2024*). W związku z tym kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej”, tj. 6 440,28 zł. Koszty diagnostyki w trakcie trwania chemioterapii rozliczano w ramach świadczenia „5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o wycenie 443,46 zł (zob. Tabela 38).

Tabela 38. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (zał. 2 do NFZ 49/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (wartość punktowa)	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (zał. 2 do NFZ 49/2024/DGL)</b>				
5.08.08.0000011	diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927	1,64 zł	6 440,28 zł

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (wartość punktowa)	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog świadczeń wspomagających (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL)</b>				
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,64 zł	443,46 zł

Koszt ryczałtu diagnostycznego podzielono na 12 miesięcy, co jest zgodne z przyjętą długością cyklu w niniejszej analizie, po czym naliczono go u pacjentów przyjmujących terapię w ramach programu lekowego. Koszt diagnostyki w ramieniu chemoterapii naliczono co miesiąc przez cały okres trwania leczenia chemioterapią uzupełniającą.

W obu ramionach doliczono ponadto koszt badań molekularnych (które są rozliczane poza ryczałtem za diagnostykę w programie), wymaganych – zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego – do potwierdzenia rearanżacji w genie ALK. Zgodnie z zasadami finansowania badań genetycznych i molekularnych w chorobach onkologicznych (*INNOWO 2020*) przyjęto, że ocena genu ALK może być rozliczona poprzez produkt „Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” z katalogu świadczeń do sumowania (zał. 1c do NFZ 37/2024/DSOZ). Wycenę punktową i monetarną świadczenia przedstawiono w tabeli.

Tabela 39. Wycena diagnostyki genetycznej (zał. 1c do NFZ 37/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (zał. 1c do NFZ 37/2024/DGL)</b>				
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	1,72 zł	2 232,56 zł

Koszt badań molekularnych w wysokości 2 232,56 zł naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

W oszacowaniach kosztów monitorowania choroby po zakończeniu leczenia uzupełniającego nie uwzględniono kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgniarstwa, gdyż zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń z zakresu POZ, wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitałową na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Koszty porady onkologicznej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS (NFZ 57/2023/DSOZ). Świadczenie W12 obejmuje również możliwość rozliczenia badania radiologicznego klatki piersiowej i EKG podczas wizyty u lekarza specjalisty. Badania obrazowe są rozliczane oddzielnie w ramach katalogu ASDK – koszt tomografii komputerowej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.03.00.0000071 „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym”, natomiast koszt obrazowania metodą rezonansu magnetycznego na

Alecensa® (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

poziomie wyceny świadczenia 5.03.00.0000079 „MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym” (zob. Tabela 40).

Tabela 40. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem NDRP po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
<b>Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) (Zař. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ)</b>				
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415		601,75 zł
5.03.00.0000079	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	746	1,45 zł	1 081,70 zł
<b>Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zař. 5a do NFZ 57/2023/DSOZ)</b>				
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,67 zł	125,25 zł

W modelu uwzględniono wykonanie u części pacjentów badania bronchoskopii i torakoskopii. Koszty wymienionych badań oszacowano na podstawie liczby hospitalizacji z przypisanej grupy JGP (*statystyki.nfz.gov.pl*, dane za rok 2022). Oszacowanie kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z monitorowaniem NDRP (*statystyki.nfz.gov.pl*).

Badanie	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w grupie	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
Bronchoskopia	D05 Bronchoskopia	5 921	994,81		1 711,07 zł
Torakoscopia	D03 Duże zabiegi klatki piersiowej	5 823	9 650,03	1,72 zł	16 598,05 zł

Zgodnie z założeniem modelu globalnego założono wykonywanie badania TK co 6 miesięcy w pierwszych trzech latach i co 12 miesięcy w kolejnych dwóch latach (po 5 latach nie jest wymagane monitorowanie). Kalkulację miesięcznego kosztu TK przedstawia Tabela 42.

Tabela 42. Miesięczny koszt badań TK po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

Badanie	Lata	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
Tomografia komputerowa	1-3	2 (co 6 mies.)	0,17	100,29 zł
	4-5	1 (co 12 mies.)	0,08	50,15 zł

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wielkość zużycia pozostałych zasobów w przeliczeniu na rok oraz kalkulację miesięcznego kosztu monitorowania w okresie wolnym od choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP po zakończeniu leczenia ALE i w ramieniu CHT.

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
RTG	1,00	0,08	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	2,00	0,17	21,29 zł
Porada lekarza POZ	2,00	0,17	0,00 zł **
Liczba osobodni hospitalizacji	4,18	0,35	279,38 zł ***
Bronchoskopia	0,43	0,04	68,44 zł
Torakoskopia	0,28	0,02	331,96 zł
Badanie MRI	0,50	0,04	73,27 zł
Łącznie	-	-	744,34 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitacyjnej

\*\*\* koszt osobodni hospitalizacji przyjęto upraszczająco na poziomie wyceny świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (657,07 zł).

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii adjuwantowej, przez okres maksymalnie 5 lat (po tym okresie pacjenci przebywający w stanie DFS uznani są za wyleczonych).

### Wznowa miejscowa

Pacjenci, którzy przeszli do stanu wznowy miejscowej po leczeniu adjuwantowym zgodnie z założeniami analizy będą otrzymywali terapię chemioterapią. W analizie przyjęto, że monitorowanie pacjentów w trakcie leczenia będzie realizowane za pomocą świadczenia „5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o wycenie 443,46 zł. W modelu uwzględniono również koszt monitorowania leczenia za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonywanej co 3 miesiące (wyłącznie u pacjentów leczonych radykalnie; zob. Rozdział 10.4).

Tabela 44. Miesięczny koszt badań TK we wznowie miejscowej (leczenie radykalne).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
Tomografia komputerowa	4 (co 3 mies.)	0,33	150,44 zł

Na podstawie *AE Tecentriq 2023* obliczono koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów nieleczonych z powodu nieprzerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, co przedstawia tabela poniżej.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 45. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP we wznowie miejscowej (brak aktywnego leczenia).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
EKG	1,04	0,09	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	7,00	0,58	72,65 zł
Porada lekarza POZ	4,00	0,33	0,00 zł **
łącznie	-	-	72,65 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitacyjnej

### *Pierwsza linia leczenia wznowy uogólnionej*

Chorzy na NDRP ALK+ po przejściu do stanu pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej mogą otrzymywać terapię alektynibem, kryzotylinibem, brygatynibem lub lorlatynibem. Wymienione terapie aktualnie są refundowane w ramach programu lekowego B6 (MZ 17/06/2024), z tego względu przyjęto koszt diagnostyki i monitorowania identyczny jak założony dla monitorowania stanu pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające alektynibem, tj. miesięczny koszt diagnostyki równy 1 334,91 zł.

Na podstawie *AE Tecentriq 2023* obliczono koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów nieleczonych z powodu nieprzerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, co przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej – 1. linia leczenia (brak aktywnego leczenia).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
RTG	6,79	0,57	0,00 zł *
EKG	1,04	0,09	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	9,61	0,80	100,20 zł
Porada lekarza POZ	12,00	1,00	0,00 zł **
łącznie	-	-	100,20 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitacyjnej

### *Druga linia leczenia wznowy uogólnionej*

Chorzy na NDRP ALK+ po przejściu do stanu drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej mogą otrzymywać terapię alektynibem, brygatynibem, lorlatynibem lub terapią refundowaną z katalogu chemioterapii opartej na związkach platyny. Dla terapii refundowanych w ramach programu lekowego B6 przyjęto koszt diagnostyki i monitorowania identyczny jak założony dla monitorowania stanu pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające alektynibem, tj. miesięczny koszt diagnostyki równy 1 334,91 zł. Koszty

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

diagnostyki w trakcie trwania chemioterapii rozliczano w ramach świadczenia „5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o wycenie 443,46 zł.

Na podstawie *AE Tecentriq 2022* obliczono koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów nieleczonych z powodu nieprzerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, co przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej – 2. linia leczenia (brak aktywnego leczenia).

Badanie	Liczba świadczeń / rok	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt / miesiąc
RTG	6,5	0,54	0,00 zł *
EKG	0,88	0,07	0,00 zł *
Wizyta u specjalisty	7,91	0,66	82,67 zł
Porada lekarza POZ	26,09	2,17	0,00 zł **
łącznie	-	-	82,67 zł

\* koszt zawarty w wycenie porady specjalistycznej

\*\* świadczenie rozliczane w ramach zryczałtowanej stawki kapitacyjnej

## 11.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty zdarzeń niepożądanych w stanie DFS oszacowano w oparciu o częstości zdarzeń 3.-5. stopnia raportowanych w badaniu *ALINA*, przedstawionych w Rozdziale 10.6. Koszt hospitalizacji obliczono przypisując każdemu z wyszczególnionych AEs odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Koszt AEs, dla których przypisano więcej niż jedną grupę JGP obliczono stosując średnią ważoną z uwzględnieniem liczby hospitalizacji w danej grupie (*statystyki.nfz.gov.pl*, dane za 2022 rok). Dla zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji przypisano koszty świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, o wycenie 44 pkt × 1,67 zł = 73,48 zł).

W poniższej tabeli przedstawiono rozkład występowania zdarzeń niepożądanych wraz z kosztami ich leczenia. Szczegółowe zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w modelu elektronicznym dołączonym do analizy.

Tabela 48. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia adjuwantowego (*ALINA*).

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania AEs	Wycena świadczenia	Koszt leczenia AEs	Źródło
<b>Alektynib</b>				
Obniżenie liczby neutrofilii	0,0000	10 463,77	0,00 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (2022 r.)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania AEs	Wycena świadczenia	Koszt leczenia AEs	Źródło
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	0,0020	1 371,30	2,68 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Obniżenie liczby białych krwinek	0,0000	10 463,77	0,00 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0,0005	10 463,77	5,11 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	0,0005	1 371,30	0,67 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Neutropenia	0,0000	10 463,77	0,00 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Mdłości	0,0000	73,48	0,00 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Wymioty	0,0000	3 921,12	0,00 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Astenia	0,0000	73,48	0,00 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Zmęczenie	0,0002	73,48	0,02 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
<b>Chemioterapia</b>				
Obniżenie liczby neutrofilii	0,0031	10 463,77	32,63 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	0,0000	1 371,30	0,00 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Obniżenie liczby białych krwinek	0,0010	10 463,77	10,89 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0,0000	10 463,77	0,00 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	0,0000	1 371,30	0,00 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Neutropenia	0,0026	10 463,77	27,20 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Mdłości	0,0013	73,48	0,10 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Wymioty	0,0005	3 921,12	2,04 zł	statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Astenia	0,0008	73,48	0,06 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Zmęczenie	0,0005	73,48	0,04 zł	NFZ 57/2023/DSOZ

Łączny koszt leczenia AEs w trakcie leczenia ALE i CHT, obliczony jako suma iloczynów częstości i kosztu jednostkowego poszczególnych zdarzeń, wyniósł kolejno 8,46 zł/mies. oraz 72,95 zł/mies. Koszt ten naliczono w każdym cyklu modelu w trakcie trwania leczenia adjuwantowego.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w dalszych liniach leczenia oszacowano w oparciu o dane z badań właściwych dla interwencji uwzględnionych w ramach dalszego leczenia niedrobnokomórkowego

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



raka płuca. W poniższej tabeli zestawiono oszacowane miesięczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, natomiast szczegółowe zestawienie kosztów zawarto w modelu elektronicznym dołączonym do analizy.

Tabela 49. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia wznowy.

Interwencja	Miesięczny koszt leczenia AEs	Źródło
<b>Wznowa miejscowa</b>		
Cisplatyna + pemetreksed	91,49	ALINA (data odcięcia danych: 26.06.2023 r.), NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
<b>Pierwsza linia leczenia wznowy uogólnionej</b>		
Alektynib	85,05 zł	Badanie ALEX (data odcięcia danych: 30.11.2018 r.), NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Kryzotynib	43,78 zł	Solomon 2023, NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Brygatynib	149,82 zł	Camidge 2021, NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Lorlatynib	189,81 zł	Solomon 2023, NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
<b>Druga linia leczenia wznowy uogólnionej</b>		
Alektynib	51,08 zł	ALUR (data odcięcia danych: 10.2018 r.), NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Lorlatynib	51,08 zł	Założono jednakowe bezpieczeństwo jak w trakcie leczenia alektynibem
Cisplatyna + pemetreksed	422,78 zł	Shaw 2018, NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl (2022 r.)
Brygatynib	51,08 zł	Założono jednakowe bezpieczeństwo jak w trakcie leczenia alektynibem

## 11.5 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. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentów zgon z powodu choroby poprzedzony jest intensywną opieką paliatywną. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla atezolizumabu we wskazaniu leczenia adjuwantowego niedrobnokomórkowego raka płuca (AE Tecentriq 2022). 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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

niniejszej analizie, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2023 (132,8%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednego pacjenta oszacowano na  $6\,398,28\text{ zł} \times 132,8\% = 8\,497,98\text{ zł}$ . Koszt ten naliczono jednorazowo, w momencie przejścia pacjentów do stanu „zgon”.

## 12 Walidacja modelu

### 12.1 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. 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, oszacowanie kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 15 (str. 105).

## 12.2 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 alektynibu we wskazaniu adjuwantowego leczenia wczesnego NDRP (Rozdział 3, str. 20). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 17).

## 12.3 Walidacja zewnętrzna

### 12.3.1 Porównanie wyników OS uzyskanych w modelu oraz badaniu ALINA

W modelu ekonomicznym nie wykorzystano wyników przeżycia całkowitego (OS) z badania ALINA, w szczególności zaktualizowanych wyników OS z datą odcięcia 26 czerwca 2023 r. (Wu 2024), co jest zgodne z praktyką modelowania przebiegu wczesnych nowotworów, tj. wyznaczenia czasu przeżycia pacjentów w oparciu o krzywą przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz krzywe dalszego przeżycia po wystąpieniu nawrotu (wznowy). Innymi słowy, rozkład czasu przeżycia całkowitego otrzymany w modelu jest wypadkową wielu pochodzących z różnych źródeł parametrów klinicznych – rozkładu krzywej DFS, udziału wznów miejscowych, uogólnionych i zgonów w liczbie zdarzeń DFS, struktury leczenia wznowy (z intencją wyleczenia / paliatywnie w przypadku wznowy miejscowej oraz struktury pierwszej i drugiej linii leczenia wznowy uogólnionej) oraz krzywych OS na poszczególnych etapach leczenia wznowy.

Mediana czasu obserwacji dla daty odcięcia danych 26 czerwca 2023 r. wynosiła 27,8 miesiąca w ramieniu alektynibu. Dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe a zgon odnotowano u 2 pacjentów (1,5%) leczonych alektynibem. W modelu obliczeniowym w okresie między 27. a 28. miesiącem odsetek pacjentów pozostających w stanie OS wynosi 97,13%. Jako że w badaniu ALINA nie są dostępne dane o przeżyciu całkowitym w dłuższym okresie czasu nie jest możliwe bezpośrednie porównanie efektów terapii w badaniu RCT oraz uzyskanych w wyniku modelowania w dalszym horyzoncie.

### 12.3.2 Porównanie wyników DFS uzyskanych w ramieniu komparatora w modelu oraz badaniu ANITA

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących rozważanej interwencji (alektynib), dlatego porównania wyników modelu dokonano dla ramienia BSC z randomizowanym badaniem ANITA (główna

publikacja *Douillard 2006*) dla leczenia adjuwantowego chemioterapią cisplatyną w skojarzeniu z winorelbiną po pełnej resekcji. Do badania włączano pacjentów w wieku między 18 a 75 lat, w stadium I-IIIa NDRP, u których przeprowadzono pełną resekcję oraz mieli sprawność 0-2 wg skali WHO. Mediana czasu obserwacji w ramieniu chemioterapii wynosiła 76 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej 77 miesięcy.

### Odsetki przeżycia bez objawów choroby

W poniższej tabeli przedstawiono 2-letnie, 5-letnie i 8,3-letnie (100 miesięcy) odsetki przeżycia bez objawów choroby w modelu oraz badaniu *ANITA*.

Tabela 50. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie DFS w porównaniu z badaniem *ANITA*.

	Model (ramię CHT)	Badanie <i>ANITA</i>
2-letnie odsetki przeżycia bez objawów choroby	68,4%	57,3%
5-letnie odsetki przeżycia bez objawów choroby	35,4%	43,8%
8,3-letnie odsetki przeżycia bez objawów choroby	32,5%	32,1%
Mediana DFS [mies.]	40,0	36,3

W badaniu *ANITA* nie przeprowadzono badania rearanżacji w genie *ALK*, przez co populacja z badania nie jest ściśle zgodna z populacją docelową analizy.

Odsetki DFS w modelu są wyższe o ponad 10 punktów procentowych w horyzoncie 2-letnim oraz nieco niższe w horyzoncie 5-letnim

### Odsetki przeżycia całkowitego (OS)

W poniższej tabeli przedstawiono 2-letnie, 5-letnie i 8,3-letnie (100 miesięcy) całkowite przeżycie OS z modelu oraz odnalezionej badania.

Tabela 51. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniem *ANITA*.

	Model (ramię CHT)	Badanie <i>ANITA</i>
2-letnie odsetki przeżycia całkowitego	95,0%	67,2%
5-letnie odsetki przeżycia całkowitego	78,5%	50,9%
8,3-letnie odsetki przeżycia całkowitego	59,8%	38,3%
Mediana OS [mies.]	127	65,7

Osiągane w modelu odsetki przeżycia zarówno 2-letnie jak i 5-letnie są wyższe od raportowanych w badaniu ANITA. Należy przy tym zaznaczyć, że w badaniu ANITA u pacjentów nie wykonywano badania rearanżacji genu ALK w komórkach rakowych, przez co populacja z badania różni się od populacji rozważanej w modelu. Różnice w przeżyciu całkowitym między badaniami wynikają przede wszystkim z różnic w schematach leczenia dostępnych w ramach aktualnej praktyki oraz terapii stosowanych w okresie analizy danych w badaniu Douillard 2006 (czas analizy 1 sierpnia 2004 r.). Obecnie dostępne schematy leczenia znacząco wydłużają przeżycie całkowite pacjentów, co widoczne jest w ramach powyższego porównania wyników.

Podsumowując, wyniki modelu w zakresie czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od wznowy chorych z wczesnym NDRP po leczeniu uzupełniającym, można uznać za pozytywnie zwalidowane.

## 13 Zestawienie parametrów modelu

### 13.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 52.

Tabela 52. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (40 lat)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie modelu
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
<b>Parametry kosztowe i zużycie zasobów</b>		
<b>Koszty leków</b>		
Koszt alektynibu w leczeniu uzupełniającym	██████████ ██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.5)
Koszt alektynibu w dalszych liniach leczenia	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Kryzotynib	0,2477 zł/mg	www.platformazakupowa.pl
Brygatynib	1,6745zł/mg	UR NFZ 5/2024/IV i DGL 01/03/2024
Lorlatynib	3,6648 zł/mg	www.platformazakupowa.pl

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Cisplatyna	0,5249 zł/mg	DGL 26/06/2024 (ostatni mies. 2024 r.)
Karboplatyna	0,2271 zł/mg	DGL 26/06/2024 (ostatni mies. 2024 r.)
Pemetreksed	0,4018 zł/mg	DGL 26/06/2024 (ostatni mies. 2024 r.)
Winorelbina	2,7067 zł/mg	DGL 26/06/2024 (ostatni mies. 2024 r.)
Gemcytabina	0,0490 zł/mg	DGL 26/06/2024 (ostatni mies. 2024 r.)
<b>Koszty podania leków</b>		
Koszt podania leków doustnych w programie lekowym	177,38 zł	zał. 1 do NFZ 49/2024/DGL
Koszt podania leków z katalogu chemioterapii	913,48 zł	zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL
<b>Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia</b>		
Diagnostyka w programie lekowym B.6	6 440,28 zł/rok	zał. 2 do NFZ 49/2024/DGL
Koszt diagnostyki molekularnej	2 232,56 zł (jednorazowo, w obu ramionach analizy)	zał. 1c do NFZ 37/2024/DSOZ
Ocena skuteczności chemioterapii	443,46 zł / miesiąc	zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL
<b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (leczenie uzupełniające ALE)	8,46 zł/mies.	ALINA, statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 57/2023/DSOZ
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (leczenie uzupełniające CHT)	72,95 zł/mies.	ALINA, statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 57/2023/DSOZ
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (leczenie wznowy)	Zob. Rozdział 11.4, Tabela 49	ALINA, ALEX, ALUR, Solomon 2023, Camidge 2021, Shaw 2018, NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl
<b>Koszty jednostkowe innych świadczeń</b>		
Koszt radioterapii	16 762,00 zł (jednorazowo)	zał. 1d do NFZ 37/2024/DSOZ
Badanie tomografii komputerowej – koszt jednostkowy	601,75 zł	Zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ
Bronchoskopia	1 711,07 zł	statystyki.nfz.gov.pl
Torakoskopia	16 598,05 zł	statystyki.nfz.gov.pl
Badanie rezonansu magnetycznego	1 081,70 zł	Zał. 1b do NFZ 57/2023/DSOZ
<b>Koszty opieki końca życia</b>		
Koszt opieki końca życia	8 497,98 zł (jednorazowo)	AE Tecentriq 2022
<b>Udziały poszczególnych schematów leczenia</b>		
Leczenie uzupełniające chemioterapią	Zob. Rozdział 10.3, Tabela 8	ALINA
1. linia leczenia wznowy uogólnionej	Zob. Rozdział 10.4.2, Tabela 20	UR NFZ 5/2024/IV, UR NFZ 24/2023/IV
2. linia leczenia wznowy uogólnionej	Zob. Rozdział 10.4.3, Tabela 21	UR NFZ 5/2024/IV, UR NFZ 24/2023/IV, Chazan 2024

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej</b>		
Średni wiek	54,9 lat	Populacja badania ALINA
Odsetek mężczyzn	47,9%	
Średnia masa ciała	69,63 kg	
Średni wzrost	165,80 cm	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,77 m <sup>2</sup>	
<b>Parametry dotyczące efektywności klinicznej</b>		
<b>Przeżycie wolne od choroby (DFS)</b>		
Krzywa dla stanu wolnego od objawów choroby (DFS)	Krzywa parametryczna (log-logistyczna) dopasowana do indywidualnych danych pacjentów z badania ALINA	Założenie własne
Zdarzenia występujące w stanie DFS	Zob. Rozdział 10.2, Tabela 7	ALINA
Odsetek wyleczonych pacjentów w okresie między 60 a 120 miesiącem	94,1%	Sonoda 2019
Odsetek wyleczonych pacjentów po 120 miesiącu	97,5%	Sonoda 2019
Standaryzowany współczynnik umieralności	1,25	Jansen-Heijnen 2012
<b>Wznowa miejscowa</b>		
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie	90,7%	Oskarsdottir 2024
Krzywa PFS dla stanu wznowy miejscowej – aktywne leczenie	Model log-normalny	Nakamichi 2017
Krzywa OS dla stanu wznowy miejscowej – brak aktywnego leczenia	Model log-normalny	Wong 2016
Odsetek pacjentów, u których pierwszym zdarzeniem PFS jest wznowa uogólniona	88,9%	Mok 2020
<b>Wznowa uogólniona (1. linia leczenia)</b>		
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie	90,0%	Założenie własne
Krzywa PFS dla stanu 1L leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie (alektynib)	Model wykładniczy	ALEX
Krzywa PFS dla stanu 1L leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie (kryzoty-nib)	Model wykładniczy	Solomon 2023
Krzywa PFS dla stanu 1L leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie (lorlaty-nib)	Model wykładniczy	Solomon 2023
Krzywa PFS dla stanu 1L leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie (brygaty-nib)	Model wykładniczy	Camidge 2021

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa OS dla stanu wznowy uogólnionej – brak aktywnego leczenia	Model wykładniczy	Wong 2016
Odsetek pacjentów, u których pierwszym zdarzeniem PFS jest wznowa uogólniona	88,9%	Mok 2020
<b>Wznowa uogólniona (2. linia leczenia)</b>		
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie	67,6%	Założenie własne
Krzywa OS dla stanu 2L leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie (alektynib)	Model wykładniczy	ALUR
Krzywa OS dla stanu 2L leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie (chemioterapia)	Model wykładniczy	ALUR
Krzywa OS dla stanu 2L leczenia wznowy uogólnionej – aktywne leczenie (lorlatynib i brygatynib)	Analogiczna krzywa jak dla alektynibu	Założenie własne
Krzywa OS dla stanu wznowy uogólnionej – brak aktywnego leczenia	Model wykładniczy	Wong 2016
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Alektynib – aktywne leczenie	0,867	ALINA
Alektynib – brak leczenia	0,893	ALINA
Chemioterapia – aktywne leczenie	0,848	ALINA
Chemioterapia – brak leczenia	0,882	ALINA
Użyteczności po progresji choroby	Zob. Rozdział 10.7.2, Tabela 29	Chouaid 2013
Użyteczność w populacji ogólnej	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 30)	Golicki 2021

## 13.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane scenariusze w analizie wrażliwości. Do analizy jednokierunkowej wybrano łącznie 21 parametrów modelu. Wartości w większości wariantów minimalnym i maksymalnym zostały wyznaczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%. W przypadku wyznaczania wartości procentowych narzucono ograniczenie uniemożliwiające przekroczenia wartości 100%. Szczegółowe wyniki dla wszystkich testowanych parametrów modelu dostępne są w wersji elektronicznej modelu.

Tabela 53. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Założenie/źródło
1	Dyskontowanie efektów	0,0%	6,0%	AOTMiT 2016

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Lp.	Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Założenie/źródło
2	Dyskontowanie kosztów	0,0%	6,0%	AOTMIT 2016
3	Odsetek pacjentów otrzymujący leczenie z powodu nprNDRP	81,7%	100%	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
4	Odsetek pacjentów otrzymujący leczenie w 1L prNDRP	81,0%	99,0%	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
5	Odsetek pacjentów otrzymujący leczenie w 2L prNDRP	60,8%	74,3%	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
6	Masa ciała pacjentów	62,67 kg	76,59 kg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
7	Powierzchnia ciała pacjentów	1,59 m <sup>2</sup>	1,95 m <sup>2</sup>	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
8	Cena punktów rozliczeniowych	Wyceny podstawowe obniżone o 10%	Wyceny podstawowe podwyższone o 10%	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
9	Odsetek mężczyzn	43,1%	52,7%	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
10	Średni wiek pacjentów	49,41 lat	60,39 lat	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
11	Odsetek pacjentów wyleczonych po 60 miesiącu	84,7%	100%	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
12	Odsetek pacjentów wyleczonych po 120 miesiącu	87,8%	100%	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
13	Współczynnik śmiertelności	1,13	1,38	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
14	Cena kryzotyribu	0,5167 zł/mg	0,6315 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Lp.	Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Założenie/źródło
15	Cena brygatynibu	1,5070 zł/mg	1,8419 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
16	Cena lorlatynibu	3,2983 zł/mg	4,0313 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
17	Cena cisplatyny	0,4724 zł/mg	0,5774 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
18	Cena karboplatyny	0,2044 zł/mg	0,2498 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
19	Cena pemetreksedu	0,3616 zł/mg	0,4420 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
20	Cena winorelbiny	2,4360 zł/mg	2,9774 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
21	Cena gemcytabiny	0,0441 zł/mg	0,0539 zł/mg	Obliczone na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%
22	Zmiana długości horyzontu czasowego	30 lat	50 lat	Testowanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy inkrementalnej

Poza jednokierunkową analizą przeprowadzono również analizę scenariuszową, w której przyjęto alternatywne założenia lub opcje modelu. Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelu (patrz Tabela 54).

Tabela 54. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantcie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Alternatywne dyskontowanie kosztów i efektów	Koszty: 5,0%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S.2		Efekty: 3,5%	Koszty: 6,0% Efekty: 6,0%	AOTMiT 2016

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantcie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.3			Cis-PT: 0,7393 zł/mg C-PT: 0,3025 zł/mg PEM: 1,1948 zł/mg VIN: 4,3198 zł/mg GEM: 0,0913 zł/mg	Założenie własne
S.4	Alternatywna wycena substancji czynnych stosowanych w chemioterapii	Cis-PT: 0,5249 zł/mg C-PT: 0,2271 zł/mg PEM: 0,4018 zł/mg VIN: 2,7067 zł/mg GEM: 0,0490 zł/mg	Cis-PT: 0,5005 zł/mg C-PT: 0,2174 zł/mg PEM: 0,3999 zł/mg VIN: 2,7249 zł/mg GEM: 0,0481 zł/mg	Wycena średniej ceny substancji czynnych refundowanych z katalogu chemioterapii na podstawie średniej wyceny wybranych substancji czynnych w okresie styczeń-kwiecień 2024 r. (DGL 26/06/2024)
S.5	Wycena substancji czynnych stosowanych w PL B.06 na podstawie UR NFZ 5/2024/IV i DGL 01/03/2024	Kryzotynib: 0,5741 zł/mg Brygatynib: 1,6745 zł/mg Lorlatynib: 3,6648 zł/mg	Kryzotynib: 0,5737 zł/mg Brygatynib: 1,6745 zł/mg Lorlatynib: 3,9463 zł/mg	Alternatywne źródło danych umożliwiające określenie rzeczywistych wydatków na leki stosowane w programie lekowym
S.6	Leczenie adjuwantowe chemioterapią wyłącznie schematami opartymi o cisplatinę	Cis-PT+GEM: 0,8% C-PT+GEM: 0,0% Cis-PT+VIN: 17,5% C-PT+VIN: 1,7% Cis-PT+PEM: 70,0% C-PT+PEM: 10,0%	Cis-PT+GEM: 0,9% C-PT+GEM: 0,0% Cis-PT+VIN: 19,8% C-PT+VIN: 0,0% Cis-PT+PEM: 79,2% C-PT+PEM: 0,0%	Zgodnie z zaleceniami PTOK 2020 zalecane jest w pierwszej kolejności chemioterapii opartej na cisplatinie
S.7			Model gamma	Model cechujący się dobrym dopasowaniem do krzywej KM na podstawie AIC/BIC
S.8			Model wykładniczy	Model cechujący się dobrym dopasowaniem do krzywej KM na podstawie AIC/BIC
S.9	Modelowanie czasu wolnego od objawów choroby	Model log-logistyczny	Łączona krzywa KM + model log-logistyczny	Wykorzystanie danych rzeczywistych z badania ALINA w horyzoncie zgodnym z czasem obserwacji w badaniu rejestracyjnym oraz kontynuacja krzywej z wykorzystaniem modelu przyjętego w analizie podstawowej
S.10	Zestaw użyteczności w populacji ogólnej	Zestaw użyteczności z publikacji Golicki 2021	Zestaw użyteczności z publikacji Ara 2010	Na podstawie Ara 2010

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.11	Rozkład zdarzeń występujących w stanie DFS wspólny dla obu ramion analizy	<b>ALE:</b> nprNDRP: 64,3% prNDRP: 35,7% zgon: 0,0% <b>CHT:</b> nprNDRP: 44,0% prNDRP: 54,0% zgon: 2,0%	nprNDRP: 48,4% prNDRP: 50,0% zgon: 1,6%	Przyjęcie założenia o jednakowym występowaniu zdarzeń w stanie DFS niezależnie od stosowanej interwencji, na podstawie danych z badania ALINA
S.12	Zastosowanie alektynibu w dalszych liniach leczenia	Możliwość zastosowania alektynibu u pacjentów, u których była odpowiedź na wcześniejsze leczenie alektynibem	Brak możliwości zastosowania alektynibu po wcześniejszym leczeniu z wykorzystaniem alektynibu	Założenie własne
S.13	Niewystępowanie zdarzenia zgonu w stanach nprNDRP i 1L prNDRP	Odsetek pacjentów, u których występuje progresja choroby w stosunku do zgonu: 88,9%	Odsetek pacjentów, u których występuje progresja choroby w stosunku do zgonu: 100%	Założenie własne o niewystępowaniu zdarzenia zgonu w trakcie leczenia wznowy miejscowej oraz pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej
S.14	Czas leczenia wznowy równy czasowi przebywania pacjentów w danych stanie zdrowotnym	<b>Maksymalny czas terapii</b> <u>1L wznowa uogólniona</u> ALE: 27 mies. CRI: 10 mies. BRI: 35 mies. LOR: 33 mies. <u>2L wznowa uogólniona</u> ALE: 20 mies. LOR: 10 mies. Cis-PT+PEM: 6 mies. BRI: 14 mies.	Czas leczenia równy czasowi przebywania pacjentów w danym stanie zdrowia	Większość terapii uwzględnionych w leczeniu wznowy uogólnionej może być stosowana do momentu progresji choroby lub zgonu pacjenta

### 13.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono parametry oraz przypisane im rozkłady probabilistyczne na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości PSA (z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*), w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – Dirichleta, normalny, beta lub gamma.

Do określenia niepewności parametrów, wykorzystano błąd standardowy (SE, z ang. *Standard Error*) ze źródeł przyjmowanych wartości, a w przypadku braku takich danych 95% przedział ufności. Dla parametrów, dla których nieznan był błąd standardowy przyjmowano, że będzie on wynosić 10% wartości oczekiwanej.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 55. Rozkłady prawdopodobieństwa przyjęte dla parametrów modelu w PSA.

Grupa parametrów	Rozkłady przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Parametry dotyczące leczenia pacjentów w stanie DFS alektynibem	Parametrom dotyczącym zakończenia leczenia przypisano rozkład <b>beta</b> , natomiast parametrom dotyczącym występowania zdarzeń w stanie DFS przypisano rozkład <b>Dirichleta</b>
Parametry dotyczące leczenia pacjentów w stanie DFS chemioterapią	Parametrom określającym udziały schematów chemioterapii stosowanych na etapie leczenia uzupełniającego oraz zdarzeniom występującym w stanie DFS przypisano rozkład <b>Dirichleta</b> , natomiast parametrom dotyczącym zakończenia leczenia przypisano rozkład <b>beta</b>
Parametry dotyczące skuteczności leczenia w stanie wznowy miejscowej	Parametrom dotyczącym udziałów poszczególnych schematów leczenia przypisano rozkład <b>Dirichleta</b> , parametrom dotyczącym odsetków pacjentów z intencją leczenia, wystąpienia progresji choroby jako pierwsze zdarzenie oraz obliczonemu prawdopodobieństwu zgonu przypisano rozkład <b>beta</b> .
Parametry dotyczące skuteczności leczenia w stanie 1. linii leczenia	Parametrom dotyczącym udziałów poszczególnych schematów leczenia przypisano rozkład <b>Dirichleta</b> , parametrom dotyczącym odsetków pacjentów z intencją leczenia, wystąpienia progresji choroby jako pierwsze zdarzenie oraz obliczonemu prawdopodobieństwu zgonu przypisano rozkład <b>beta</b> .
Parametry dotyczące skuteczności leczenia w stanie 2. linii leczenia	Parametrom dotyczącym udziałów poszczególnych schematów leczenia przypisano rozkład <b>Dirichleta</b> , parametrom dotyczącym odsetków pacjentów z intencją leczenia przypisano rozkład <b>beta</b> .
Parametry dotyczące diagnostyki i monitorowania	Rozkład <b>gamma</b>
Parametry dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych	Rozkład <b>log-normalny</b>

Szczegółowe zestawienie parametrów rozkładów probabilistycznych jest dostępne w elektronicznej wersji modelu (arkusz 'PSA Parameters').

## 14 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Alecensa.

Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów i 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

### 14.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 56 przedstawia koszty osiągnięte w modelu z rozbięciem na poszczególne składowe koszty.

Tabela 56. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategorie kosztów	Alekty nib		Chemioterapia	Wynik inkrementalny	
	Z RSS	Bez RSS		Z RSS	Bez RSS
Koszty lekowe	██████████	543 660 zł	4 161 zł	██████████	539 499 zł
Podanie leków		1 241 zł	1 578 zł		-337 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych		176 zł	206 zł		-30 zł
Diagnostyka / monitorowanie / koszty DFS		39 140 zł	43 508 zł		-4 368 zł
Leczenie wznowy		55 839 zł	144 935 zł		-89 096 zł
Opieka terminalna		594 zł	3 609 zł		-3 015 zł
<b>Łączny koszt</b>	<b>██████████</b>	<b>640 649 zł</b>	<b>197 996 zł</b>	<b>██████████</b>	<b>442 653 zł</b>

Łączny inkrementalny koszt osiągnięty w modelu w horyzoncie dożywotnim w wariantcie z RSS wynosi ██████████. Główną składową kosztów stanowią wydatki na produkt leczniczy Alecensa.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki zdrowotne osiągnięte w modelu w ramieniu alekty nibu i chemioterapii.

Tabela 57. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

	ALE	CHT	Wynik inkrementalny
<b>Lata życia wg stanów zdrowotnych</b>			
Okres wolny od wznowy (DFS)	11,73	6,68	5,05
Wznowa miejscowa/regionalna	0,34	0,59	-0,25

Alecensa® (alekty nib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

	ALE	CHT	Wynik inkrementalny
Wznova uogólniona (1 linia)	0,73	1,91	-1,19
Wznova uogólniona (2 linia)	0,27	0,72	-0,45
<b>Łączna liczba lat życia</b>	<b>13,07</b>	<b>9,91</b>	<b>3,16</b>
<b>QALY wg stanów zdrowotnych</b>			
Okres wolny od wznowy (DFS)	9,48	5,41	4,07
Wznova miejscowa/regionalna	0,26	0,46	-0,20
Wznova uogólniona (1 linia)	0,51	1,34	-0,83
Wznova uogólniona (2 linia)	0,19	0,50	-0,32
<b>Łączne QALY</b>	<b>10,44</b>	<b>7,71</b>	<b>2,73</b>

Zastąpienie leczenia uzupełniającego schematami chemioterapii leczeniem adjuwantowym z wykorzystaniem alektynibu wiąże się z 3,16 dodatkowymi latami życia oraz 2,73 dodatkowymi QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego pacjenta).

## 14.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania wnioskowanej interwencji z komparatorem w wariantcie zakładającym uwzględnienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka ( ) oraz w wariantcie, w którym nie został zastosowany instrument dzielenia ryzyka.

### 14.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności (dla QALY) i kosztów efektywności (dla LY) w przeliczeniu na jednego pacjenta, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Alecensa.

Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

	ALE	CHT	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty		197 996 zł	
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	10,44 QALY	7,71 QALY	2,73 QALY
Lata życia (LY)	13,07 LY	9,91 LY	3,16 LY
<b>ICUR (za QALY)</b>			
<b>ICER (za rok życia)</b>			

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zastosowanie alektynibu zamiast chemioterapii w leczeniu uzupełniającym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca generuje koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wysokości [REDAKTOWANE], w związku z czym wartość ICUR znajduje się [REDAKTOWANE] obowiązującego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (190 380zł/QALY). Z kolei wartość ICER dla zyskanych lat życia wynosi [REDAKTOWANE]

## 14.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Tabela 59 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności, w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.

	ALE	CHT	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	640 649 zł	197 996 zł	442 653 zł
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	10,44 QALY	7,71 QALY	2,73 QALY
Lata życia (LY)	13,07 LY	9,91 LY	3,16 LY
ICUR (za QALY)		162 372 zł/QALY	
ICER (za rok życia)		140 239 zł/LY	

W przypadku braku uwzględnienia przez Wnioskodawcę proponowanego RSS, wydatki inkrementalne płatnika publicznego wzrastają do 442,7 tys. zł na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na **162 tys. zł/QALY**, a koszt za dodatkowy rok życia oszacowano na 140 tys. zł/LYG. Wartości ICUR i ICER znajdują się poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY). Należy również zaznaczyć, że wariant nieuwzględniający proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka rozważono ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie miał zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

## 14.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z „Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Alecensa, przy której 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* (190 380 zł/QALY).

Ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE]. Wyliczona progowa cena zbytu netto odnosi się więc zarówno do wariantu z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa <sup>1)</sup>	Progowa cena hurtowa brutto <sup>2)</sup>
Alecensa, 224 kaps. a 150 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

<sup>1)</sup> Uwzględniająca podatek VAT (8%).

<sup>2)</sup> Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (6%).

Obliczone ceny progowe brutto są wyższe o [REDAKTOWANE] od max. CHB proponowanych w ramach wnioskowanego RSS.

## 15 Wyniki analizy wrażliwości

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

- jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

### 15.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Alecensa.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 13.2 (str. 96).

### 15.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 61. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Ale-censa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
0			197 996 zł	10,44	7,71		2,73			
Wariant minimalny										
1			197 996 zł	15,31	10,63		4,68			
2			249 386 zł	10,44	7,71		2,73			
3			192 167 zł	10,38	7,62		2,77			
4			184 525 zł	10,38	7,56		2,82			
5			196 644 zł	10,43	7,68		2,75			
6			197 996 zł	10,44	7,71		2,73			
7			197 803 zł	10,44	7,71		2,73			
8			188 638 zł	10,44	7,71		2,73			
9			198 169 zł	10,45	7,71		2,74			
10			199 655 zł	11,70	8,37		3,33			
11			202 071 zł	10,34	7,61		2,73			
12			201 570 zł	10,35	7,65		2,70			
13			198 416 zł	10,67	7,83		2,84			
14			197 818 zł	10,44	7,71		2,73			
15			195 017 zł	10,44	7,71		2,73			
16			193 308 zł	10,44	7,71		2,73			
17			197 966 zł	10,44	7,71		2,73			
18			197 989 zł	10,44	7,71		2,73			

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Ale-censa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
19			197 851 zł	10,44	7,71		2,73			
20			197 979 zł	10,44	7,71		2,73			
21			197 996 zł	10,44	7,71		2,73			
22			197 867 zł	10,22	7,60		2,62			
<b>Wariant maksymalny</b>										
1			197 996 zł	8,38	6,42		1,95			
2			190 111 zł	10,44	7,71		2,73			
3			203 826 zł	10,49	7,81		2,69			
4			211 468 zł	10,50	7,87		2,63			
5			199 348 zł	10,45	7,74		2,71			
6			197 996 zł	10,44	7,71		2,73			
7			198 190 zł	10,44	7,71		2,73			
8			207 355 zł	10,44	7,71		2,73			
9			197 824 zł	10,43	7,71		2,72			
10			195 124 zł	9,17	7,05		2,12			
11			195 302 zł	10,50	7,78		2,72			
12			197 019 zł	10,46	7,73		2,73			
13			197 573 zł	10,22	7,60		2,62			
14			198 174 zł	10,44	7,71		2,73			
15			200 976 zł	10,44	7,71		2,73			
16			202 684 zł	10,44	7,71		2,73			
17			197 996 zł	10,44	7,71		2,73			

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Alecensa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
18	██████	██████	197 996 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
19	██████	██████	197 996 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
20	██████	██████	197 996 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
21	██████	██████	197 996 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
22	██████	██████	197 996 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████

Wpływ poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości na oszacowanie wartości ICUR zobrazowano na poniższym wykresie *tornado*.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 18. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS



Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

## 15.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 62. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Ale-censa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
0	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
<b>Wariant minimalny</b>										
1	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	15,31	10,63	442 653 zł	4,68	94 565 zł/QALY	38 888,30 zł	44 159,36 zł
2	693 422 zł	569 016 zł	249 386 zł	10,44	7,71	444 036 zł	2,73	162 880 zł/QALY	23 922,30 zł	27 386,24 zł
3	637 377 zł	543 660 zł	192 167 zł	10,38	7,62	445 210 zł	2,77	160 949 zł/QALY	24 301,89 zł	27 820,80 zł
4	635 688 zł	543 660 zł	184 525 zł	10,38	7,56	451 163 zł	2,82	159 818 zł/QALY	24 491,69 zł	28 038,08 zł
5	640 221 zł	543 660 zł	196 644 zł	10,43	7,68	443 577 zł	2,75	161 552 zł/QALY	24 213,84 zł	27 720,00 zł
6	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
7	640 626 zł	543 660 zł	197 803 zł	10,44	7,71	442 823 zł	2,73	162 435 zł/QALY	24 098,40 zł	27 587,84 zł
8	634 733 zł	543 660 zł	188 638 zł	10,44	7,71	446 095 zł	2,73	163 635 zł/QALY	23 971,22 zł	27 442,24 zł
9	640 750 zł	543 660 zł	198 169 zł	10,45	7,71	442 582 zł	2,74	161 803 zł/QALY	24 174,71 zł	27 675,20 zł

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Ale-censa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
10	641 689 zł	543 660 zł	199 655 zł	11,70	8,37	442 033 zł	3,33	132 825 zł/QALY	28 583,10 zł	32 721,92 zł
11	644 602 zł	543 660 zł	202 071 zł	10,34	7,61	442 532 zł	2,73	162 226 zł/QALY	24 121,88 zł	27 614,72 zł
12	645 671 zł	543 660 zł	201 570 zł	10,35	7,65	444 101 zł	2,70	164 300 zł/QALY	23 877,30 zł	27 334,72 zł
13	640 906 zł	543 660 zł	198 416 zł	10,67	7,83	442 491 zł	2,84	155 669 zł/QALY	24 973,03 zł	28 589,12 zł
14	640 577 zł	543 660 zł	197 818 zł	10,44	7,71	442 758 zł	2,73	162 411 zł/QALY	24 100,36 zł	27 590,08 zł
15	639 437 zł	543 660 zł	195 017 zł	10,44	7,71	444 420 zł	2,73	163 021 zł/QALY	24 035,79 zł	27 516,16 zł
16	638 741 zł	543 660 zł	193 308 zł	10,44	7,71	445 433 zł	2,73	163 392 zł/QALY	23 996,66 zł	27 471,36 zł
17	640 645 zł	543 660 zł	197 966 zł	10,44	7,71	442 679 zł	2,73	162 382 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
18	640 649 zł	543 660 zł	197 989 zł	10,44	7,71	442 660 zł	2,73	162 375 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
19	640 630 zł	543 660 zł	197 851 zł	10,44	7,71	442 778 zł	2,73	162 418 zł/QALY	24 100,36 zł	27 590,08 zł
20	640 649 zł	543 660 zł	197 979 zł	10,44	7,71	442 670 zł	2,73	162 379 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
21	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 373 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
22	640 538 zł	543 660 zł	197 867 zł	10,22	7,60	442 671 zł	2,62	169 185 zł/QALY	23 292,25 zł	26 664,96 zł
<b>Wariant maksymalny</b>										
1	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	8,38	6,42	442 653 zł	1,95	226 462 zł/QALY	18 394,70 zł	21 058,24 zł
2	631 786 zł	538 916 zł	190 111 zł	10,44	7,71	441 675 zł	2,73	162 014 zł/QALY	24 168,84 zł	27 668,48 zł
3	643 921 zł	543 660 zł	203 826 zł	10,49	7,81	440 095 zł	2,69	163 839 zł/QALY	23 908,61 zł	27 370,56 zł

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Alecensa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
4	645 610 zł	543 660 zł	211 468 zł	10,50	7,87	434 142 zł	2,63	165 115 zł/QALY	23 718,81 zł	27 153,28 zł
5	641 077 zł	543 660 zł	199 348 zł	10,45	7,74	441 729 zł	2,71	163 204 zł/QALY	23 996,66 zł	27 471,36 zł
6	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
7	640 672 zł	543 660 zł	198 190 zł	10,44	7,71	442 483 zł	2,73	162 310 zł/QALY	24 112,10 zł	27 603,52 zł
8	646 565 zł	543 660 zł	207 355 zł	10,44	7,71	439 210 zł	2,73	161 110 zł/QALY	24 239,28 zł	27 749,12 zł
9	640 548 zł	543 660 zł	197 824 zł	10,43	7,71	442 724 zł	2,72	162 873 zł/QALY	24 043,62 zł	27 525,12 zł
10	638 977 zł	543 660 zł	195 124 zł	9,17	7,05	443 852 zł	2,12	209 561 zł/QALY	19 556,97 zł	22 388,80 zł
11	638 105 zł	543 660 zł	195 302 zł	10,50	7,78	442 803 zł	2,72	162 599 zł/QALY	24 078,84 zł	27 565,44 zł
12	639 300 zł	543 660 zł	197 019 zł	10,46	7,73	442 280 zł	2,73	161 884 zł/QALY	24 162,98 zł	27 661,76 zł
13	640 393 zł	543 660 zł	197 573 zł	10,22	7,60	442 820 zł	2,62	169 081 zł/QALY	23 305,95 zł	26 680,64 zł
14	640 721 zł	543 660 zł	198 174 zł	10,44	7,71	442 547 zł	2,73	162 334 zł/QALY	24 110,15 zł	27 601,28 zł
15	641 861 zł	543 660 zł	200 976 zł	10,44	7,71	440 886 zł	2,73	161 724 zł/QALY	24 174,71 zł	27 675,20 zł
16	642 557 zł	543 660 zł	202 684 zł	10,44	7,71	439 872 zł	2,73	161 353 zł/QALY	24 213,84 zł	27 720,00 zł
17	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
18	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
19	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

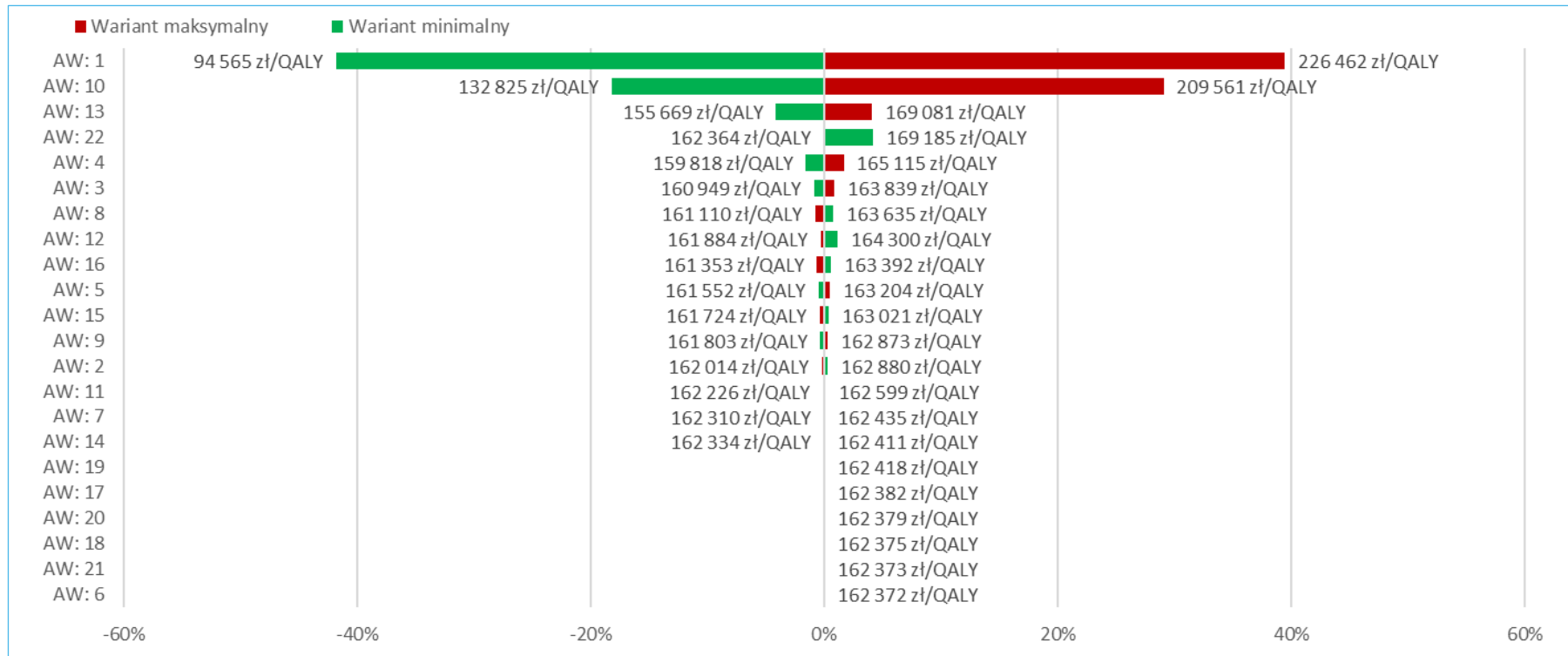
Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Alecensa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
20	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
21	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
22	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 364 zł/QALY	24 106,23 zł	27 596,80 zł

Wpływ poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości na oszacowanie wartości ICUR zobrazowano na poniższym wykresie *tornado*.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



Jedynie w dwóch wariantach analizy wartość ICUR była wyższa niż próg opłacalności (190 380 zł/QALY). Największą zmianę wyniku inkrementalnego uzyskano dla zmiennych wartości stopy dyskontowania efektów (od -41,8% do 39,5%) oraz w wariacie testującym zmianę wieku pacjentów włączanych do terapii adjuwantowej (od -18,2% do 29,1%). Zmiany powyżej 4% uzyskano przy zmianach wartości współczynnika śmiertelności oraz dla horyzontu czasowego analizy wynoszącego 30 lat. W pozostałych wariantach wpływ na wyniki analizy był marginalny.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

## 15.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia dotyczące głównych parametrów modelu: przyjętych modeli parametrycznych ekstrapolowanych krzywych w stanie DFS, czasu leczenia w pierwszej i drugiej linii wznowy uogólnionej, dyskontowania kosztów, źródła cen jednostkowych leków, ceny punktów rozliczeniowych, czy też korekty o użyteczności w populacji ogólnej. Wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz przy jego braku przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 15.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Alecensa.

Tabela 63. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Alecensa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
0	██████	██████	197 996 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
1	██████	██████	249 386 zł	15,31	10,63	██████	4,68	██████	██████	██████
2	██████	██████	190 111 zł	8,38	6,42	██████	1,95	██████	██████	██████
3	██████	██████	201 116 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
4	██████	██████	197 973 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
5	██████	██████	201 595 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
6	██████	██████	198 005 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████
7	██████	██████	208 010 zł	10,44	7,47	██████	2,97	██████	██████	██████
8	██████	██████	195 501 zł	10,65	7,80	██████	2,85	██████	██████	██████

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

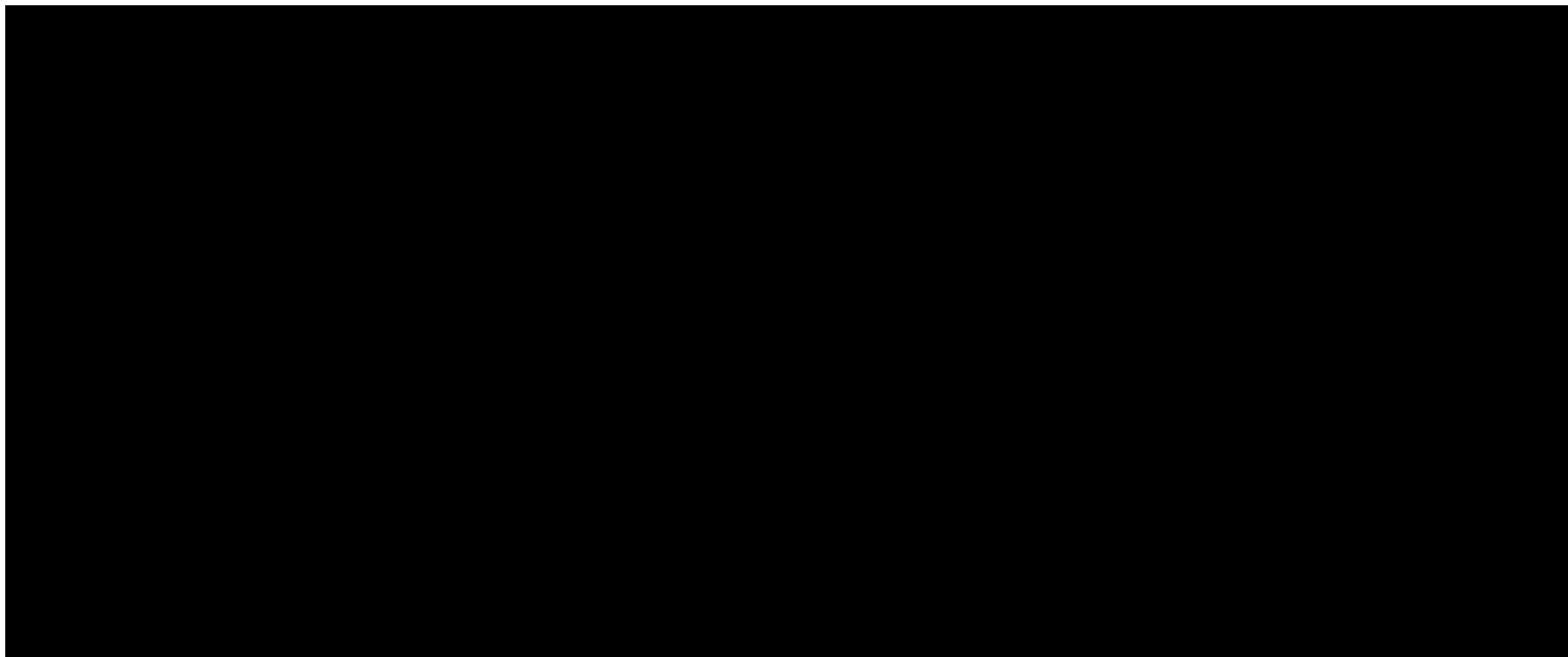
Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Alecensa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
9	██████	██████	202 348 zł	10,51	7,58	██████	2,93	██████	██████	██████
10	██████	██████	197 996 zł	10,38	7,71	██████	2,67	██████	██████	██████
11	██████	██████	197 319 zł	10,43	7,72	██████	2,71	██████	██████	██████
12	██████	██████	197 996 zł	10,45	7,71	██████	2,74	██████	██████	██████
13	██████	██████	202 887 zł	10,48	7,79	██████	2,68	██████	██████	██████
14	██████	██████	284 039 zł	10,44	7,71	██████	2,73	██████	██████	██████

Wyniki przedstawiono w sposób graficzny na dwóch poniższych wykresach (Wykres 20, Wykres 21).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

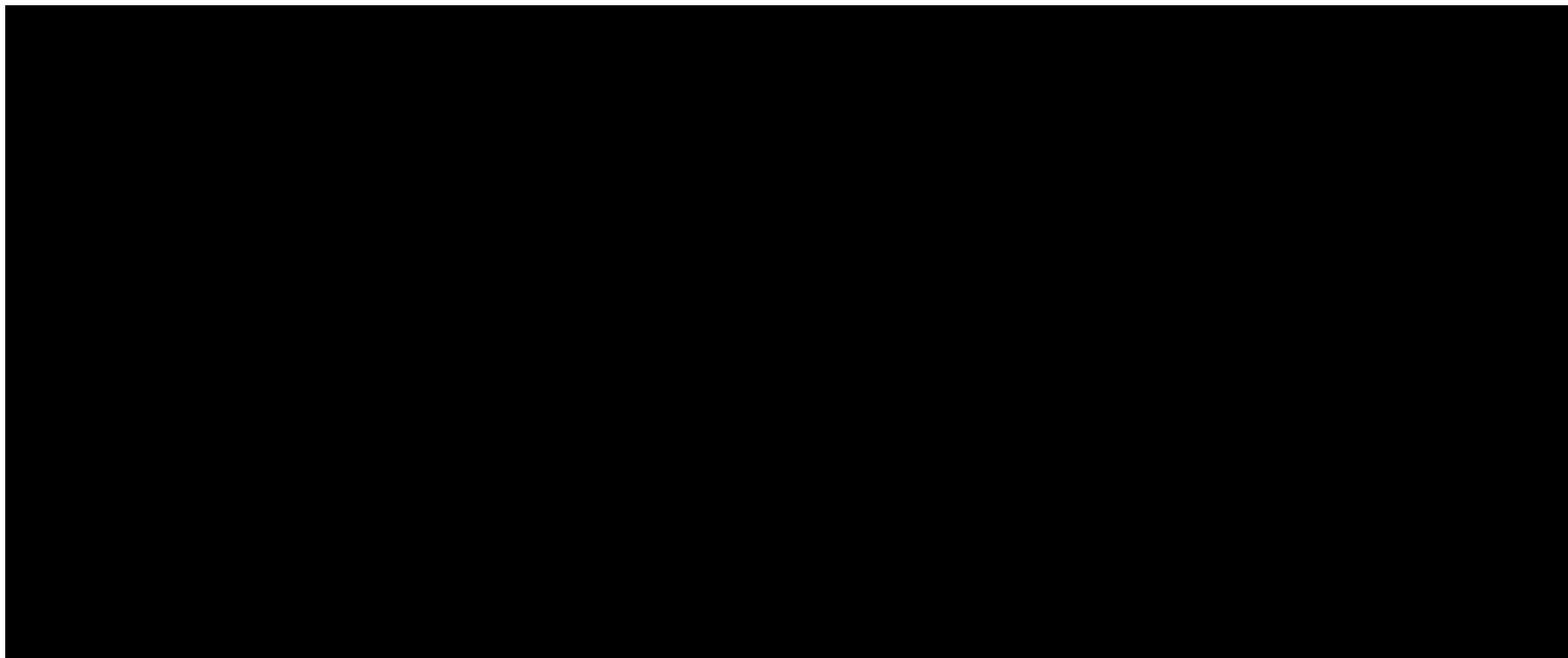
Wykres 20. Zestawienie inkrementalnych wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.



Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 21. Zmienność wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS (wykres *tornado*).



Największy wpływ na wyniki analizy

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

W pozostałych scenariuszach zmiana nie przekroczyła 4%. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w każdym z testowanych scenariuszy wartość wskaźnika ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności.

## 15.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Kolejna tabela przedstawia zestawienie wyników scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 64. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Alecensa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
0	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,44	7,71	442 653 zł	2,73	162 372 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
1	693 422 zł	569 016 zł	249 386 zł	15,31	10,63	444 036 zł	4,68	94 861 zł/QALY	38 008,89 zł	43 209,60 zł
2	631 786 zł	538 916 zł	190 111 zł	8,38	6,42	441 675 zł	1,95	225 962 zł/QALY	18 408,39 zł	21 073,92 zł
3	641 048 zł	543 660 zł	201 116 zł	10,44	7,71	439 932 zł	2,73	161 374 zł/QALY	24 209,93 zł	27 715,52 zł
4	640 646 zł	543 660 zł	197 973 zł	10,44	7,71	442 673 zł	2,73	162 380 zł/QALY	24 104,27 zł	27 594,56 zł
5	642 114 zł	543 660 zł	201 595 zł	10,44	7,71	440 518 zł	2,73	161 589 zł/QALY	24 188,41 zł	27 690,88 zł
6	640 649 zł	543 660 zł	198 005 zł	10,44	7,71	442 644 zł	2,73	162 369 zł/QALY	24 106,23 zł	27 596,80 zł
7	640 974 zł	543 660 zł	208 010 zł	10,44	7,47	432 964 zł	2,97	145 669 zł/QALY	26 303,57 zł	30 112,32 zł
8	633 072 zł	543 660 zł	195 501 zł	10,65	7,80	437 571 zł	2,85	153 380 zł/QALY	25 241,10 zł	28 896,00 zł
9	638 208 zł	543 660 zł	202 348 zł	10,51	7,58	435 860 zł	2,93	148 712 zł/QALY	25 884,84 zł	29 632,96 zł
10	640 649 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,38	7,71	442 653 zł	2,67	165 679 zł/QALY	23 703,16 zł	27 135,36 zł

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy



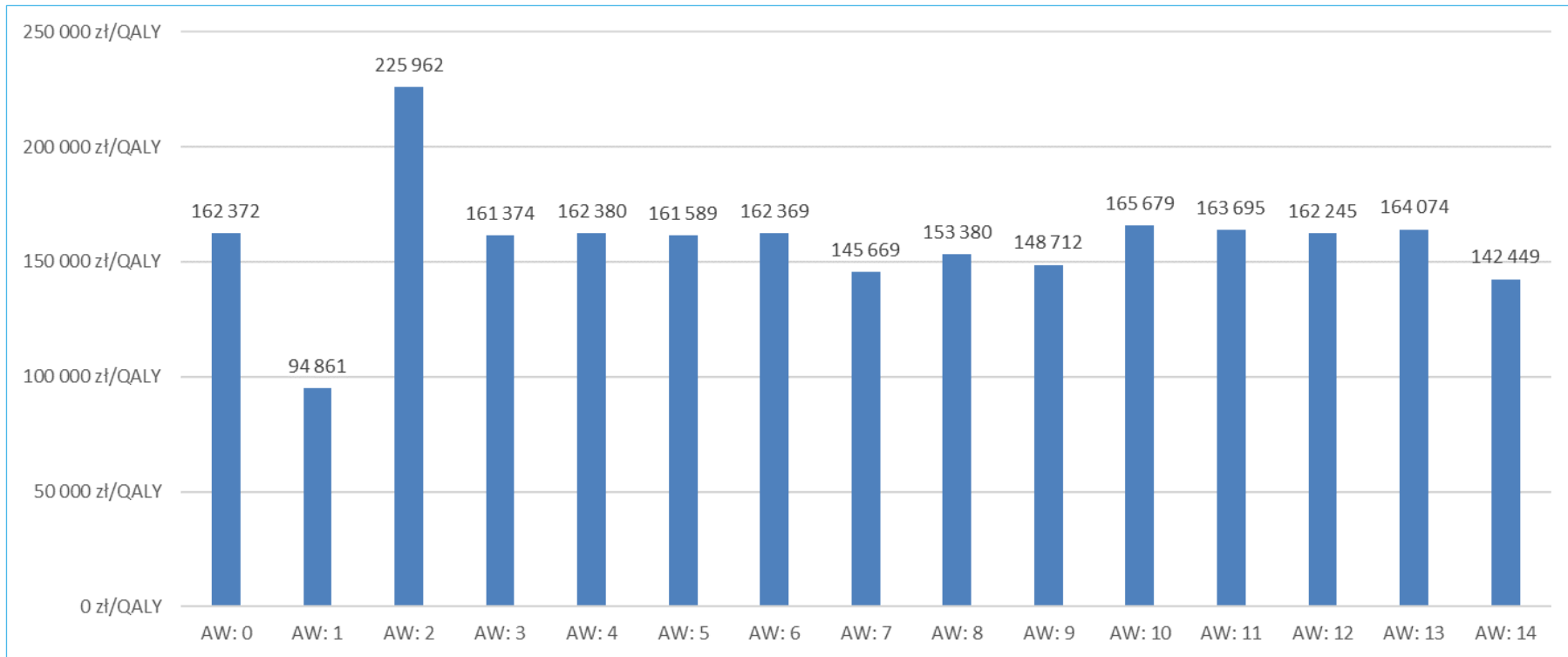
Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Efekty zdrowotne		Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Alecensa 150 mg	
	ALE	w tym Alecensa	CHT	ALE	CHT				CZN	CHB
11	641 366 zł	543 660 zł	197 319 zł	10,43	7,72	444 048 zł	2,71	163 695 zł/QALY	23 951,66 zł	27 419,84 zł
12	642 380 zł	543 660 zł	197 996 zł	10,45	7,71	444 384 zł	2,74	162 245 zł/QALY	24 131,67 zł	27 625,92 zł
13	643 200 zł	543 660 zł	202 887 zł	10,48	7,79	440 313 zł	2,68	164 074 zł/QALY	23 881,21 zł	27 339,20 zł
14	672 376 zł	543 660 zł	284 039 zł	10,44	7,71	388 338 zł	2,73	142 449 zł/QALY	26 217,48 zł	30 013,76 zł

Wyniki przedstawiono w sposób graficzny na dwóch kolejnych wykresach.

Alecensa® (alektynib)

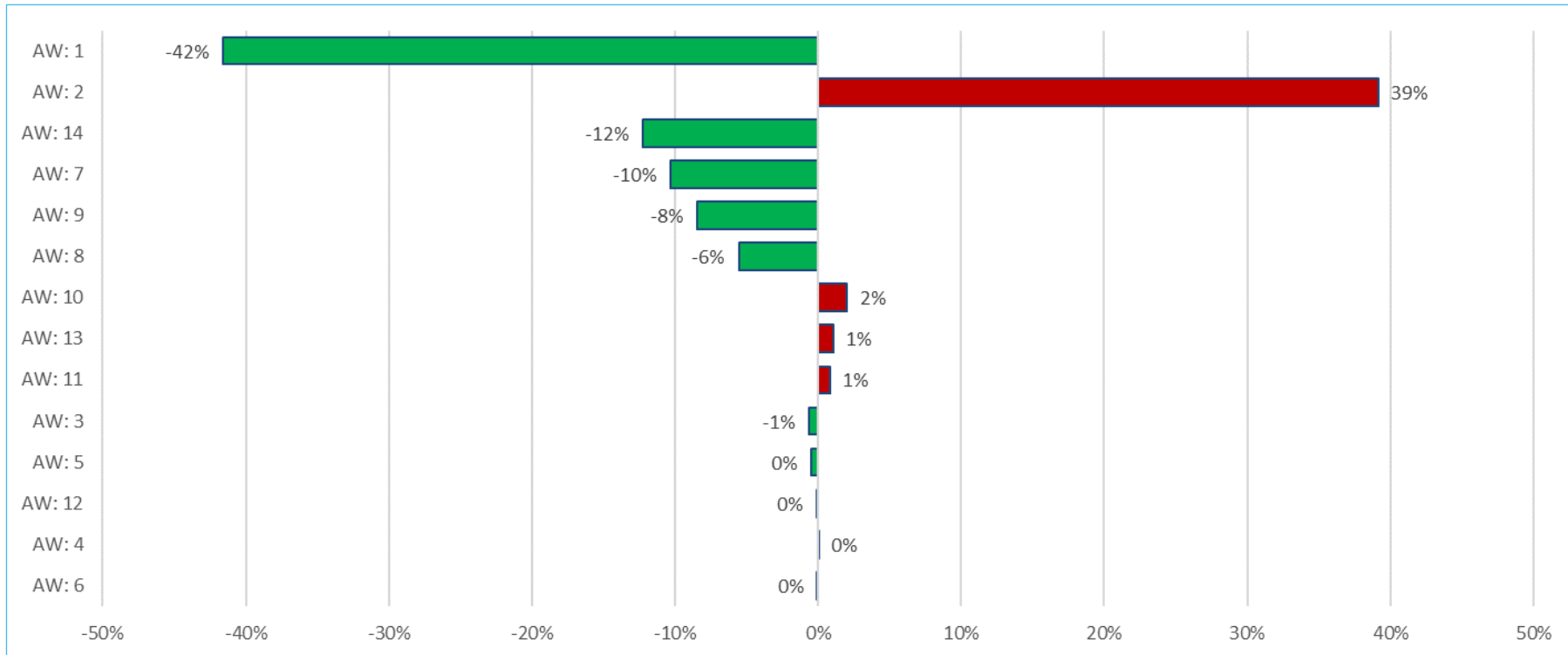
w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 22. Zestawienie inkrementalnych wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.



Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji  
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykres 23. Zmienność wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS (wykres *tornado*).

Analogicznie jak w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka największą zmianę wyniku inkrementalnego uzyskano przy braku dyskontowania efektów i kosztów (spadek o 42%) oraz przy wzroście stóp dyskontowania kosztów i efektów do 6%, gdzie wartość wskaźnika ICUR wzrosła o 39%. Spadek wyniku o przynajmniej 10% odnotowano również w scenariuszu zrównującym czas leczenia wznowy z czasem przebywania w danym stanie zdrowotnym oraz dla modelowania czasu wolnego od objawów choroby z wykorzystaniem krzywej gamma.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

## 15.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 13.3 (str. 96). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

### 15.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

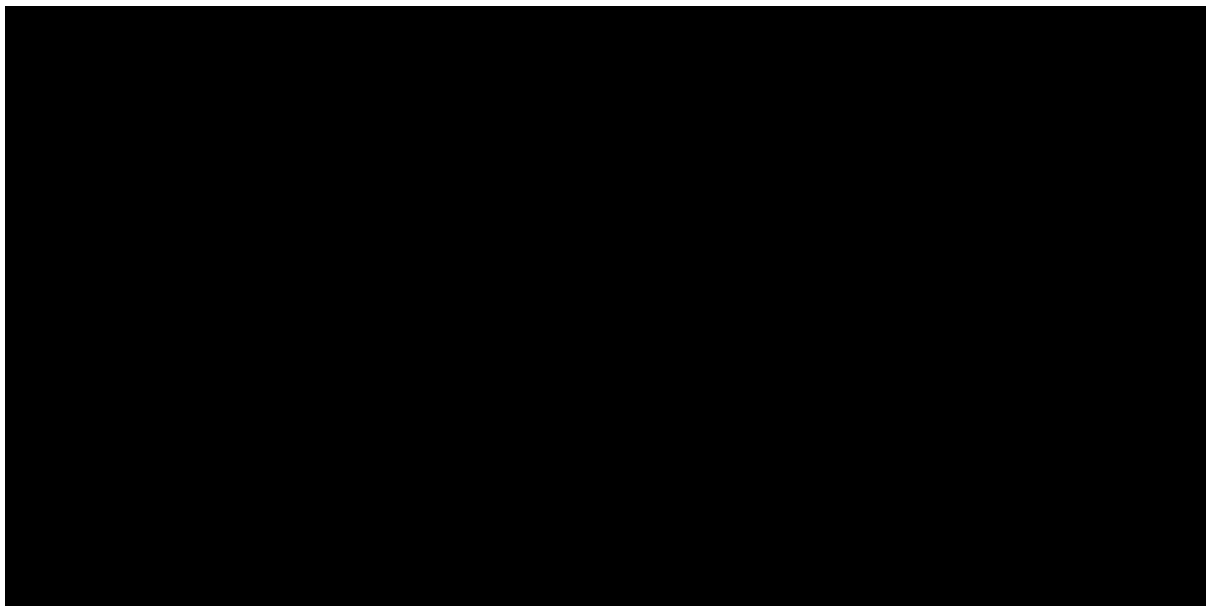
Tabela 65. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Parametr	ALE	CHT	Wynik inkrementalny	Zmiana względem analizy podstawowej
Całkowite koszty [średnia (95% CI)]		197 300 zł (153 698; 236 168)		0,8%
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) [średnia (95% CI)]	10,53 (9,74; 11,10)	8,01 (7,01; 8,83)	2,52 (1,58; 3,51)	-7,7%
Lata życia (LY) [średnia (95% CI)]	13,05 (12,07; 13,77)	9,95 (8,74; 10,93)	3,11 (1,96; 4,34)	-1,6%
<b>ICUR (za QALY)</b>				<b>9,2%</b>
<b>ICER (za rok życia)</b>				<b>2,4%</b>

Otrzymana wartość wskaźnika ICUR jest wyższa od wartości uzyskanej w ramach analizy podstawowej o 9,2%. Różnica wynika przede wszystkim z różnic w osiągniętych efektach zdrowotnych, gdzie liczba lat życia skorygowanych o jakość była niższa o 7,7%

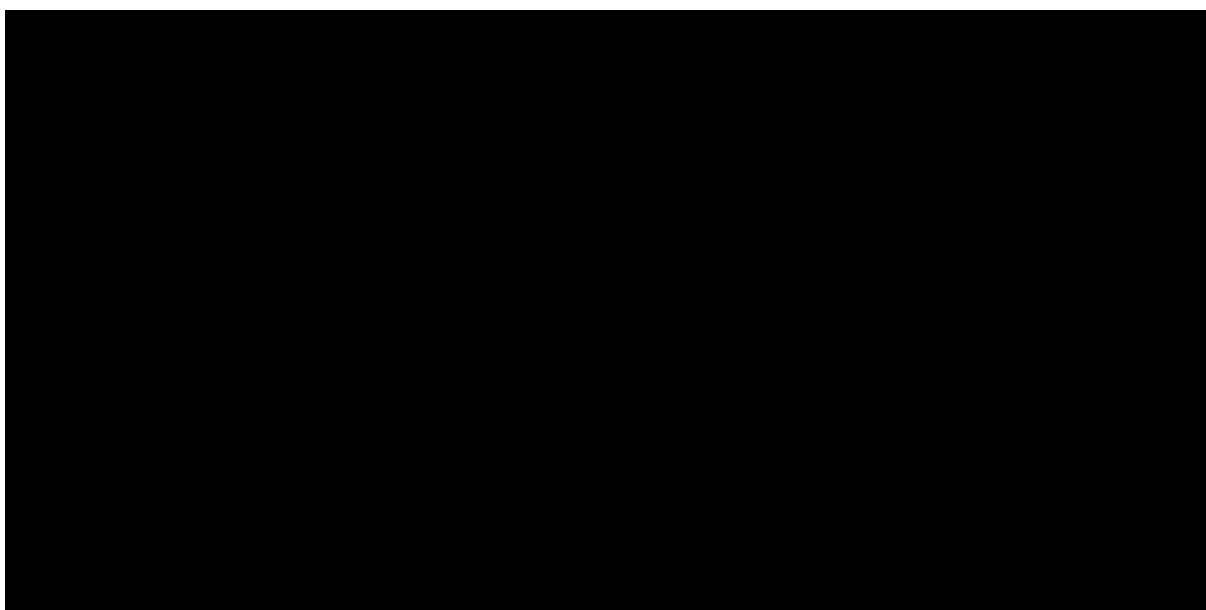
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (ALE) a komparatorem (CHT). Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Alecensa.

Wykres 24. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono następnie w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 25. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



Prawdopodobieństwo opłacalności leczenia alektynibem we wczesnym NDRP przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie ustawowego progu opłacalności (190 380 zł/QALY) wynosi [REDACTED].

### 15.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

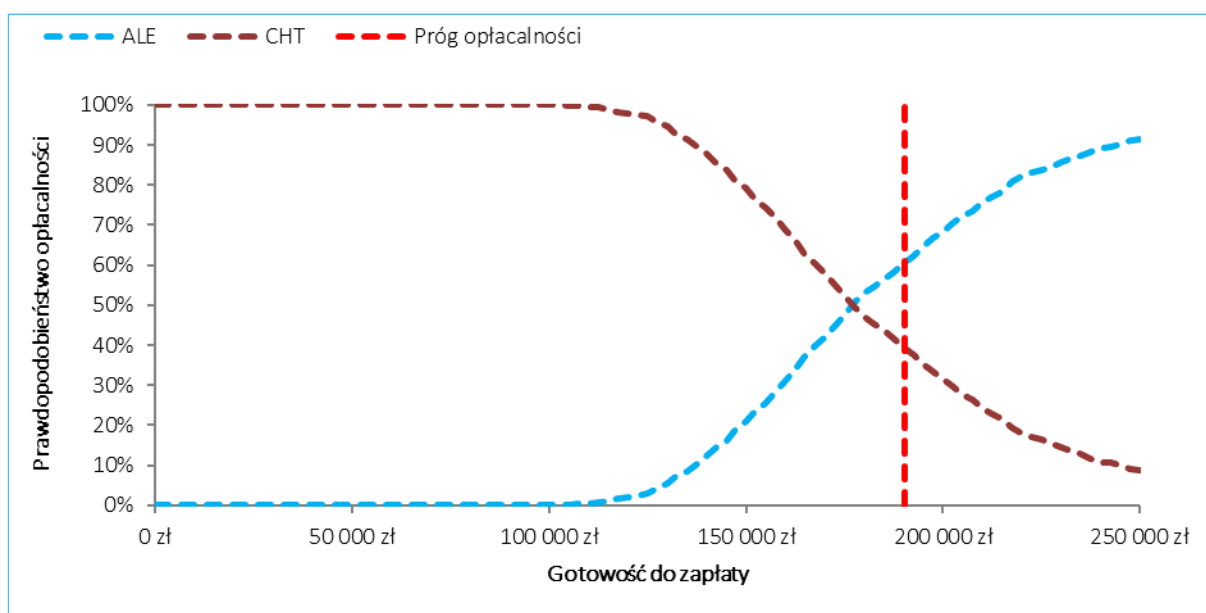
Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Parametr	ALE	CHT	Wynik inkrementalny	Zmiana względem analizy podstawowej
Całkowite koszty [średnia (95% CI)]	641 392 zł (617 658; 673 869)	196 342 zł (157 726; 235 376)	445 049 zł (405 284; 481 755)	0,5%
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) [średnia (95% CI)]	10,51 (9,74; 11,10)	8,01 (6,99; 8,81)	2,50 (1,57; 3,53)	-8,2%
Lata życia (LY) [średnia (95% CI)]	13,03 (12,08; 13,76)	9,94 (8,67; 10,93)	3,09 (1,95; 4,32)	-2,1%
<b>ICUR (za QALY)</b>	<b>186 174 zł/QALY (120 187; 303 330)</b>			<b>9,6%</b>
<b>ICER (za rok życia)</b>	<b>150 631 zł/LY (97 658; 244 091)</b>			<b>2,7%</b>

Średnia wartość wskaźnika ICUR wynosi 186 328 zł/QALY i znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności. Główną przyczyną wzrostu wyniku jest osiągnięcie o 8,2% mniejszych efektów zdrowotnych w postaci QALY niż w przypadku analizy podstawowej.

Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności w wariantcie bez RSS przedstawia Wykres 26.

Wykres 26. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).



Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY), wnioskowana interwencja jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem 62% bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

## 16 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego 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 omówiono dodatkowo wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania.

### Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie w pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej

W celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem uzupełniającym niedrobnokomórkowego raka płuca z wykrytą rearanżacją genu *ALK* w obliczeniach uwzględniono przechodzenie pacjentów do dalszych linii leczenia w przypadku progresji choroby. Z powodu nieodnalezienia odpowiednich źródeł umożliwiających określenie odsetka pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP w analizie arbitralnie założono, że odsetek ten wynosi 90%. Powyższe założenie jest zbieżne z odsetkiem przyjętym dla pacjentów leczonych z powodu wznowy miejscowej i oparte jest o założenie, że pacjenci przechodzący do stanu pierwszej linii wznowy uogólnionej w dużej mierze spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania terapii w tym stanie zdrowotnym.

### Udziały terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia

Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w ramach kolejnych linii leczenia oparto o dane z Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia o liczbie pacjentów leczonych daną substancją czynną oraz odnalezione dane literaturowe. Dane z Uchwał Rady przedstawiają liczbę wszystkich pacjentów leczonych daną substancją w programie lekowym B.6. bez rozróżnienia na wskazanie, w ramach którego pacjenci otrzymali leczenie. Należy zaznaczyć, że w celu obliczenia udziałów posłużono się danymi za II kwartał 2023 r. oraz IV kwartał 2023 r., co umożliwiło obliczenie liczby nowych pacjentów włączonych na terapię w drugim półroczu 2023 r. Następnie na podstawie uzyskanych wartości obliczono odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami. Dodatkowym ograniczeniem jest wykorzystanie danych literaturowych odnoszących się do populacji pacjentów Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej,

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

gdzie standard leczenia może różnić się w pewnym stopniu od praktyki stosowanej w Polsce. Jednakże wykorzystane dane pochodziły z badania prowadzonego przez długi okres (lata 2011-2020) i obejmowało 63 667 pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym 739 pacjentów z wykrytą rearanżacją genu *ALK*.

### Zastosowanie alektynibu w dalszych liniach leczenia

W analizie podstawowej założono, że u części pacjentów po przejściu do stanu leczenia wznowy miejscowej lub wznowy uogólnionej w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia możliwe będzie zastosowanie alektynibu. Założenie to dotyczy również pacjentów, u których stosowane było wcześniejsze leczenie alektynibem w trakcie leczenia uzupełniającego. Istnieje możliwość, że w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych wcześniej alektynibem terapia ta nie będzie ponownie stosowana. Należy jednak zauważyć, że przyjęto możliwość zastosowania leczenia alektynibem wyłącznie u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w trakcie wcześniejszej terapii alektynibem. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym pacjenci leczeni wcześniej alektynibem nie mogą go otrzymać w dalszych liniach leczenia.

## 17 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej zastosowania alektynibu (produkt leczniczy Alecensa) jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu *ALK*. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie randomizowane III fazy *ALINA*, bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię z chemioterapią uzupełniającą, będącą obecną praktyką stosowaną u pacjentów po pełnej resekcji. Analizę przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego



specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

Analizę ekonomiczną wykonano w formie analizy kosztów użyteczności, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Uwzględniono rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowe wynoszące 5% 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 wczesnego raka płuca.

W niniejszej analizie przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim z wykorzystaniem modelu o strukturze Markowa. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji, związane z przeżyciem bez objawów choroby, ewentualną wznową miejscową, uogólnioną oraz zgonem pacjenta. Przyjęte stany zdrowia w sposób realistyczny odwzorowują przebieg życia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) dla ocenianej interwencji oraz bez RSS. [REDACTED]

W analizie ekonomicznej uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, koszty administracji, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszych linii leczenia oraz koszty opieki końca życia. Do oszacowania kosztów jednostkowych wykorzystano najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, natomiast zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość AEs) określono w oparciu o badanie *ALINA* oraz odnalezione dane literaturowe.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości były stabilne. Parametrem, na którego zmianę model był najbardziej wrażliwy, była zmiana stopy dyskontowania efektów o wiek pacjentów włączanych na terapię. W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka we wszystkich wariantach wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności wynoszącego 190 380 zł/QALY.

W analizie scenariuszowej w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wszystkie uzyskane wartości ICUR znajdowały się poniżej progu opłacalności. Największe zmiany

uzyskano w scenariuszach dotyczących stóp dyskontowania i efektów oraz przy braku ograniczenia czasu leczenia pacjentów po wznowie uogólnionej w pierwszej i drugiej linii leczenia. Przeprowadzono również analizę probabilistyczną, w której wykonano 1 000 niezależnych iteracji. Uzyskane wyniki w niewielkim stopniu odbiegały od wyników uzyskanych w analizie podstawowej, jednakże rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji.

W celu potwierdzenia wiarygodności długookresowych projekcji przeżycia w modelu przeprowadzono walidację zewnętrzną. Porównano ze sobą odsetki pacjentów w stanie DFS oraz odsetki OS dla chemioterapii z danymi zawartymi w odnalezionym badaniu *ANITA*. Wyniki walidacji opisano w Rozdziale 12.3. Wskazują one, że modelowanie jest względnie zgodne z wynikami przedstawionymi w badaniu, co ma kluczowe znaczenie w kontekście przyjętych w modelu założeń oraz jego struktury, w ramach których przeprowadzono modelowanie.

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji we wskazaniu uzupełniającego leczenia wczesnego NDRP nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oraz ocen zagranicznych agencji HTA dotyczących zastosowania alektynibu w leczeniu uzupełniającym NDRP ALK+.

## 18 Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że alektynib w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu ALK jest interwencją skuteczniejszą oraz bardziej kosztowną od leczenia adjuwantowego chemioterapią. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 190 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia produktem leczniczym Alecensa pozwoli na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 2,73 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio ██████████ na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (w wariancie z RSS).

Aktualnie w Polsce chorzy na raka płuca we wczesnym stadium po pełnej resekcji mogą otrzymać leczenie uzupełniające chemioterapią opartą na związkach platyny. Wprowadzenie do refundacji alektynibu w leczeniu adjuwantowym jest nie tylko opłacalne z punktu widzenia wskaźników ekonomicznych takich

jak np. ICUR, ale również stanowi odpowiedź na potrzeby zastosowania dalszego leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby oraz poprawy jakości ich życia poprzez przedłużenie czasu spędzanego przez pacjentów w stanach o niskiej aktywności choroby.

## 19 Załączniki

### 19.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 67. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

## 19.2 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2022 rok (*GUS 2023*).

Tabela 68. Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2023*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
50	0,00649	0,00236
51	0,00713	0,00262
52	0,00783	0,00289
53	0,00858	0,00321
54	0,00940	0,00355
55	0,01029	0,00392
56	0,01125	0,00433
57	0,01229	0,00479
58	0,01342	0,00530
59	0,01467	0,00588
60	0,01604	0,00654
61	0,01754	0,00727
62	0,01920	0,00807
63	0,02100	0,00891
64	0,02294	0,00981
65	0,02498	0,01076
66	0,02708	0,01177
67	0,02923	0,01286
68	0,03140	0,01407
69	0,03362	0,01542
70	0,03592	0,01693
71	0,03836	0,01862
72	0,04102	0,02053
73	0,04393	0,02266
74	0,04715	0,02503
75	0,05076	0,02768
76	0,05480	0,03067

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
77	0,05929	0,03403
78	0,06436	0,03786
79	0,07010	0,04230
80	0,07661	0,04750
81	0,08399	0,05358
82	0,09243	0,06073
83	0,10199	0,06910
84	0,11259	0,07870
85	0,12415	0,08950
86	0,13651	0,10149
87	0,14945	0,11447
88	0,16273	0,12828
89	0,17634	0,14288
90	0,19026	0,15827
91	0,20452	0,17441
92	0,21914	0,19130
93	0,23416	0,20894
94	0,24953	0,22721
95	0,26515	0,24598
96	0,28096	0,26508
97	0,29686	0,28434
98	0,31275	0,30358
99	0,32856	0,32264
100	0,34419	0,34134
101	0,34419	0,34134
102	0,34419	0,34134
103	0,34419	0,34134
104	0,34419	0,34134
105	0,34419	0,34134
106	0,34419	0,34134
107	0,34419	0,34134
108	0,34419	0,34134
109	0,34419	0,34134
110	0,34419	0,34134

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

## Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Alecensa (MZ 17/06/2024).....	18
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego NDRP.....	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Alecensa w leczeniu NDRP – Pubmed. ....	20
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Alecensa w leczeniu NDRP – Cochrane Library. ....	20
Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym. ....	30
Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych DFS wg kryteriów AIC i BIC. ....	33
Tabela 7. Zdarzenia występujące w stanie DFS – na podstawie badania ALINA (data odcięcia 26.06.2023 r.) .....	34
Tabela 8. Proporcje pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia w ramieniu chemioterapii (ALINA, data odcięcia 26.06.2023 r.) .....	35
Tabela 9. Odsetek pacjentów przerywający leczenie w ramieniu alektynibu (ALINA, data odcięcia: 26.06.2024 r.) .....	35
Tabela 10. Odsetek pacjentów przerywający leczenie w ramieniu chemioterapii (ALINA, data odcięcia: 26.06.2024 r.) .....	36
Tabela 11. Odsetek pacjentów pozostających na terapii uzupełniającej alektynibem.....	37
Tabela 12. Odsetek pacjentów pozostających na chemioterapii uzupełniającej.....	37
Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy miejscowej – aktywne leczenie (Nakamichi 2017). ....	39
Tabela 14. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do OS w stanie wznowy miejscowej – brak aktywnego leczenia (Wong 2016).....	40
Tabela 15. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do OS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia – brak aktywnego leczenia (Wong 2016). ....	42
Tabela 16. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (alektynib).....	42
Tabela 17. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (kryzotynib i lorlatynib).....	44
Tabela 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do PFS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (brygatynib). ....	45
Tabela 19. Mediany czasu leczenia w pierwszej linii leczenia wznowy uogólnionej. ....	45
Tabela 20. Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach 1. linii leczenia choroby zaawansowanej (UR NFZ 5/2024/IV, UR NFZ 24/2023/IV).....	46
Tabela 21. Udziały schematów terapii stosowanych w ramach drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej.....	47
Tabela 22. Ocena dopasowania modeli parametrycznych do OS w stanie wznowy uogólnionej, druga linia leczenia – aktywne leczenie wg kryteriów AIC i BIC (alektynib i chemioterapia).....	48
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z NDRP ALK+ (ALINA). ....	50

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 24. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	52
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. ....	53
Tabela 26. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności. ....	55
Tabela 27. Wartości użyteczności stanów zdrowia w stanie DFS – model z mieszanymi efektami ( <i>ALINA</i> , data odcięcia danych: 26.06.2023 r.).....	74
Tabela 28. Wartości użyteczności stanów zdrowia w stanie DFS ( <i>ALINA</i> , data odcięcia danych: 26.06.2023 r.) ....	75
Tabela 29. Wartości użyteczności stanów zdrowia po progresji choroby ( <i>Chouaid 2013</i> ). ....	75
Tabela 30. Użyteczność w populacji ogólnej ( <i>Golicki 2021</i> ). ....	76
Tabela 31. Cena jednostkowa produktu leczniczego Alecensa w leczeniu adjuwantowym niezaawansowanego NDRP ALK+ (wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS). ....	78
Tabela 32. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. ....	78
Tabela 33. Schematy dawkowania i koszty podania substancji czynnych w leczeniu uzupełniającym NDRP. ....	79
Tabela 34. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w leczeniu celowanym wznowy miejscowej lub uogólnionej. ....	80
Tabela 35. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. ....	80
Tabela 36. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków (zał. 1d do <i>NFZ 37/2024/DSOZ</i> ). ....	81
Tabela 37. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków. ....	81
Tabela 38. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (zał. 2 do <i>NFZ 49/2024/DGL</i> ). ....	82
Tabela 39. Wycena diagnostyki genetycznej (zał. 1c do <i>NFZ 37/2024/DSOZ</i> ). ....	83
Tabela 40. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem NDRP po zakończeniu leczenia uzupełniającego. ....	84
Tabela 41. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z monitorowaniem NDRP ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> ). ....	84
Tabela 42. Miesięczny koszt badań TK po zakończeniu leczenia uzupełniającego. ....	84
Tabela 43. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP po zakończeniu leczenia ALE i w ramieniu CHT. ....	85
Tabela 44. Miesięczny koszt badań TK we wznowie miejscowej (leczenie radykalne). ....	85
Tabela 45. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP we wznowie miejscowej (brak aktywnego leczenia). ....	86
Tabela 46. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej – 1. linia leczenia (brak aktywnego leczenia). ....	86
Tabela 47. Miesięczny koszt dodatkowego monitorowania NDRP wznowie uogólnionej – 2. linia leczenia (brak aktywnego leczenia). ....	87



Tabela 48. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia adjuwantowego ( <i>ALINA</i> ). .....	87
Tabela 49. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia wznowy. ....	89
Tabela 50. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie DFS w porównaniu z badaniem <i>ANITA</i> . ....	92
Tabela 51. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniem <i>ANITA</i> . ....	92
Tabela 52. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....	93
Tabela 53. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości. ....	96
Tabela 54. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości. ....	98
Tabela 55. Rozkłady prawdopodobieństwa przyjęte dla parametrów modelu w PSA. ....	101
Tabela 56. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	102
Tabela 57. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	102
Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	103
Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	104
Tabela 60. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa). ....	105
Tabela 61. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	107
Tabela 62. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	111
Tabela 63. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	116
Tabela 64. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	120
Tabela 65. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	124
Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	126
Tabela 67. Autorzy analizy ekonomicznej. ....	132
Tabela 68. Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie tablic trwania życia ( <i>GUS 2023</i> ). ....	133

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Alecensa. ....	22
Wykres 2. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego NDRP. ....	28
Wykres 3. Wykres log-skumulowany dla DFS – ALE vs CHT. ....	31
Wykres 4. Test Schoenfelda – wyniki dla DFS. ....	32
Wykres 5. Dopasowane modele parametryczne w stanie DFS dla alektynibu. ....	32
Wykres 6. Dopasowane modele parametryczne w stanie DFS dla chemioterapii. ....	33
Wykres 7. Modele parametryczne dla PFS w stanie wznowy miejscowej – aktywne leczenie. ....	39
Wykres 8. Modele parametryczne dla OS w stanie wznowy miejscowej – brak aktywnego leczenia. ....	40
Wykres 9. Modele parametryczne dla OS w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia – brak aktywnego leczenia. ....	41
Wykres 10. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (alektynib). ....	42
Wykres 11. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (kryzotynib). ....	43
Wykres 12. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (lorlatynib). ....	44
Wykres 13. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, pierwsza linia leczenia – aktywnie leczeni (brygatynib). ....	45
Wykres 14. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, druga linia leczenia – aktywnie leczeni (alektynib). ....	48
Wykres 15. Modelowanie przebywania pacjentów w stanie wznowy uogólnionej, druga linia leczenia – aktywnie leczeni (chemioterapia). ....	48
Wykres 16. Przeżycie całkowite w ramieniu ALE i CHT. ....	50
Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem NDRP. ....	54
Wykres 18. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS. ....	110
Wykres 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS. ....	115
Wykres 20. Zestawienie inkrementalnych wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	118
Wykres 21. Zmienność wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS (wykres <i>tornado</i> ). ....	119
Wykres 22. Zestawienie inkrementalnych wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	122
Wykres 23. Zmienność wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS (wykres <i>tornado</i> ). ....	123

---

Wykres 24. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).....	125
Wykres 25. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).....	125
Wykres 26. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).....	126

## Piśmiennictwo

- AE Tecentriq 2022** [redacted] Tecentriq (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u których w tkance nowotworowej stwierdza się ekspresję PD-L1. Analiza problemu zdrowotnego, Aestimo s.c., Kraków 2022.
- AKL Alecensa 2024** [redacted] Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu *ALK*. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Kraków 2024.
- Andreas 2018** Andreas, S., Chouaid, C., Danson, S., Siakpere, O., Benjamin, L., Ehness, R., ... Kontoudis, I. (2018). Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCa-BIS). *Lung Cancer*. doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.007
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie Rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.543.7.2023** 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).
- APD Alecensa 2024** [redacted] Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu *ALK*. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Kraków 2024.
- Blackhall 2014** Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov;9(11):1625-33. doi: 10.1097/JTO.0000000000000318. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2015 Nov;10(11):1657. PMID: 25436797.
- Blom 2020** Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020 Nov;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x. PMID: 32754857; PMCID: PMC7547043.
- Bradbury 2008** Bradbury, P., Jang, R., Isogai, P., Ng, R., Mittmann, N., Evans, W., ... Leigh, N. (2008). PCN58 A COST UTILITY ANALYSIS OF ERLOTINIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC). *Value in Health*, 11(3), A72. doi:10.1016/s1098-3015(10)70236-9
- 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, Felipe 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. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2022 Oct 14:S1556-0864(22)00349-5. doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.009. PMID: 34537440.

- Chazan 2024** Chazan G, Franchini F, Shah R, Alexander M, John A, IJzerman M, Solomon B, Real World Treatment and Outcomes in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer; Results from a Large US-based Database, JTO Clinical and Research Reports (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2024.100662>.
- Chen 2010** Chen E, Buerki C, Saad F, Laouri M. Initial evaluation of the health economic impact of a prognostic 15-gene expression-based signature in early-stage NSCLC patient management. J Thorac Oncol. 2010;5:S241.
- Chevalier 2013** Chevalier, J., Le Lay, K., & de Pouvourville, G. (2013). Health State Utility Values in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Value in Health, 16(7), A419. doi:10.1016/j.jval.2013.08.550
- Chi 2019** Chi, A., Fang, W., Sun, Y., & Wen, S. (2019). Comparison of long-term survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer after surgery vs stereotactic body radiotherapy. JAMA Network Open, e1915724.
- CHMP Alecensa 2024** Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 April 2024  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-april-2024>
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finfern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. 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 Aug;8(8):997-1003. doi: 10.1097/JTO.0b013e318299243b. PMID: 23787802.
- ChPL Alecensa 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa®.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>  
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ChPL Alunbrig 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig®.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>  
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ChPL Lorviqua 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua®.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>  
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ChPL Xalkori 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori®.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xalkori>  
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Cooke 2024** Cooke SA, Belderbos JSA, Reymen B, Lambrecht M, Fredberg Persson G, Faivre-Finn C, Dieleman EMT, van Diessen JNA, Sonke JJ, de Ruyscher D. Patient-reported outcomes after personalised dose-escalation for stage II-III non-small-cell lung cancer patients: Results from the randomised ARTFORCE PET-Boost trial. Radiother Oncol. 2024 Jul;196:110312. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110312. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38663582.
- Dansk 2016** Dansk, V., Large, S., Bertranou, E., Bodnar, C., Dyer, M., & Ryan, J. (2016). A Review of Health State Utility Values Used in UK Nice Appraisals in Advanced NSCLC. Value in Health, 19(7), A745. doi:10.1016/j.jval.2016.09.2278

- DGL 01/03/2024** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r.
- DGL 22/05/2024** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-marzec 2024 r.
- Doyle 2008** Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.03.019. Epub 2008 May 8. PMID: 18467000.
- Galetta 2011** Galetta D, Pisconti S, Cinieri S, Pappagallo GL, Gebbia V, Borsellino N, Maiello E, Rinaldi A, Montrone M, Rizzo P, Marzano N, Sasso N, Febbraro A, Colucci G. Induction pemetrexed and cisplatin followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin plus paclitaxel plus bevacizumab followed by maintenance bevacizumab: a quality of life-oriented randomized phase III study in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (ERACLE). *Clin Lung Cancer*. 2011 Nov;12(6):402-6. doi: 10.1016/j.clc.2011.06.006. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21831718.
- Galetta 2015** Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, Maiello E, Febbraro A, Catino A, Rizzo P, Montrone M, Misino A, Logroscino A, Rizzi D, Di Maio M, Colucci G. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clin Lung Cancer*. 2015 Jul;16(4):262-73. doi: 10.1016/j.clc.2014.12.002. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25582493.
- 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.
- Gridelli 2012** Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL, Reck M, Ramlau R, Parente B, Pieters T, Middleton G, Corral J, Winfree K, Melemed S, Zimmermann A, John W, Beyrer J, Chouaki N, Visseren-Grul C, Paz-Ares LG. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Nov;7(11):1713-21. doi: 10.1097/JTO.0b013e318267cf84. PMID: 23059776.
- Grutters 2010** Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):903-7. doi: 10.1136/thx.2010.136390. PMID: 20861294.
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. Data publikacji 28.07.2023 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- Ha 2020** Ha TV, Hoang MV, Vu MQ, Hoang NT, Khuong LQ, Vu AN, Pham PC, Vu CV, Duong LH. Willingness to pay for a quality-adjusted life year among advanced non-small cell lung cancer patients in Viet Nam, 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(9):e19379. doi: 10.1097/MD.000000000019379. PMID: 32118784; PMCID: PMC7478749.
- Hirsh 2013** Vera Hirsh, Jacques Cadranel, Xiuyu Julie Cong, Diane Fairclough, Henrik W. Finnnern, Robert M. Lorence, Vince A. Miller, Michael Palmer, James Chih-Hsin Yang, Symptom and Quality of Life Benefit of Afatinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Previously Treated with Erlotinib or Gefitinib: Results of a Randomized Phase IIb/III Trial (LUX-Lung 1), *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 8, Issue 2, 2013, Pages 229-237, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182773fce>.

- Hurry 2016** Hurry M, Zhou ZY, Zhang J, Zhang C, Fan L, Rebeira M, Xie J. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. *J Med Econ*. 2016 Oct;19(10):936-44. doi: 10.1080/13696998.2016.1187151. Epub 2016 May 25. PMID: 27149298.
- INNOWO 2020** Raport INNOWO. Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych: Chorostowska J i in. Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych. <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf>
- Iyer 2013** Iyer S, et al. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.008>
- Jang 2010** Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. 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 Dec;5(12):1953-7. doi: 10.1097/jto.0b013e3181f77a6a. PMID: 21155140.
- Janssen-Heijnen 2012** Janssen-Heijnen, M., van Steenberghe, L., Steyerberg, E., Visser, O., De Ruyscher, D., & Groen, H. (2012). Long-term excess mortality for survivors of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Thoracic Oncology*, P496-502.
- Jeppesen 2018** Jeppesen SS, Matzen LE, Brink C, Bliucukiene R, Kasch S, Schytte T, Kristiansen C, Hansen O. Impact of comprehensive geriatric assessment on quality of life, overall survival, and unplanned admission in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2018 Nov;9(6):575-582. doi: 10.1016/j.jgo.2018.05.009. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29871849.
- Kawata 2019** Kawata AK, Lenderking WR, Eseyin OR, Kerstein D, Huang J, Huang H, Zhang P, Lin HM. Converting EORTC QLQ-C30 scores to utility scores in the brigatinib ALTA study. *J Med Econ*. 2019 Sep;22(9):924-935. doi: 10.1080/13696998.2019.1624080. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31125274.
- Khan 2016** Khan I, Morris S, Pashayan N, Matata B, Bashir Z, Maguirre J. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Apr 12;14:60. doi: 10.1186/s12955-016-0455-1. PMID: 27072351; PMCID: PMC4830017.
- Koide 2019** Koide R, Kikuchi A, Miyajima M, Mishina T, Takahashi Y, Okawa M, Sawada I, Nakajima J, Watanabe A, Mizuguchi T. Quality assessment using EQ-5D-5L after lung surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Dec;67(12):1056-1061. doi: 10.1007/s11748-019-01136-0. Epub 2019 May 16. PMID: 31098867.
- Labbe 2017** Labbé C, Cabanero M, Korpany GJ, Tomasini P, Doherty MK, Mascaux C, Jao K, Pitcher B, Wang R, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Liu G, Bradbury PA, Kamel-Reid S, Tsao MS, Shepherd FA. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:23-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.06.014. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28838393.
- Lal 2015** Lal R, Hillerdal GN, Shah RN, Crosse B, Thompson J, Nicolson M, Vikström A, Potter VA, Visseren-Grul C, Lorenzo M, D'yachkova Y, Bourayou N, Summers YJ. Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015 Aug;89(2):154-60. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.05.003. Epub 2015 May 12. PMID: 26101013.
- Lin 2023** Lin SM, Yang SC, Wu TI, Wang JD, Liu LF. Estimation of disability free life expectancy in non small cell lung cancer based on real world data. *Sci Rep*. 2023 Aug 16;13(1):13318. doi: 10.1038/s41598-023-40117-5. PMID: 37587142; PMCID: PMC10432474.



- Marine 2020** Sivignon Marine, Roze Stéphane, Plommet Nicolas, Federico Felizzi, Noman Paracha, Mazaleyrat Benjamin & Maurice Perol (2020) Cost-effectiveness of atezolizumab versus docetaxel and nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer as a second line in France, *Journal of Medical Economics*, 23:5, 464-473, DOI: 10.1080/13696998.2020.1718156
- Mendoza 2018** Mendoza DP, Lin JJ, Rooney MM, Chen T, Sequist LV, Shaw AT, Digumarthy SR. Imaging Features and Metastatic Patterns of Advanced ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Apr;214(4):766-774. doi: 10.2214/AJR.19.21982. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31887093; PMCID: PMC8558748.
- Meregaglia 2019** Meregaglia M, Borsoi L, Cairns J, Tarricone R. Mapping health-related quality of life scores from FACT-G, FAACT, and FACIT-F onto preference-based EQ-5D-5L utilities in non-small cell lung cancer cachexia. *Eur J Health Econ*. 2019 Mar;20(2):181-193. doi: 10.1007/s10198-017-0930-6. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948436; PMCID: PMC6438942.
- Michalopoulos 2024** Michalopoulos GD, Katsos K, Grills IS, Warnick RE, McInerney J, Attia A, Timmerman R, Chang E, Andrews DW, D'Ambrosio AL, Cobb WS, Pouratian N, Spalding AC, Walter K, Jensen RL, Bydon M, Asher AL, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery in the management of non-small cell lung cancer brain metastases: a prospective study using the NeuroPoint Alliance Stereotactic Radiosurgery Registry. *J Neurosurg*. 2023 Nov 10;140(5):1223-1232. doi: 10.3171/2023.8.JNS23308. PMID: 37948684.
- 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-naive 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 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwiec 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- MZ 24/10/2024** Dz.U. 2023 poz. 2345 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Nafees 2017** Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26990789.
- Naik 2016** Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z. PMID: 27567613.
- Nakamichi 2017** Nakamichi S, Horinouchi H, Asao T, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ito Y, Watanabe SI, Ohe Y. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. *Clin Lung Cancer*. 2017 Nov;18(6):e441-e448. doi: 10.1016/j.clc.2017.05.005. Epub 2017 May 10. PMID: 28583380.
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 37/2024/DSOZ** Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.



- NFZ 49/2024/DGL** Zarządzenie nr 49/2024/DGL z dnia 08.05.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30.03.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Novello 2015** Michalopoulos GD, Katsos K, Grills IS, Warnick RE, McInerney J, Attia A, Timmerman R, Chang E, Andrews DW, D'Ambrosio AL, Cobb WS, Pouratian N, Spalding AC, Walter K, Jensen RL, Bydon M, Asher AL, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery in the management of non-small cell lung cancer brain metastases: a prospective study using the NeuroPoint Alliance Stereotactic Radiosurgery Registry. *J Neurosurg.* 2023 Nov 10;140(5):1223-1232. doi: 10.3171/2023.8.JNS23308. PMID: 37948684.
- Novello 2018** Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir HK, Das-Gupta A, Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018 Jun 1;29(6):1409-1416. doi: 10.1093/annonc/mdy121. PMID: 29668860; PMCID: PMC6005013.
- O'Kane 2019** O'Kane GM, Su J, Tse BC, Tam V, Tse T, Lu L, Borean M, Tam E, Labbé C, Naik H, Mittmann N, Doherty MK, Bradbury PA, Leigh NB, Shepherd FA, Richard NM, Edelstein K, Shultz D, Brown MC, Xu W, Howell D, Liu G. The Impact of Brain Metastases and Associated Neurocognitive Aspects on Health Utility Scores in EGFR Mutated and ALK Rearranged NSCLC: A Real World Evidence Analysis. *Oncologist.* 2019 Jul;24(7):e501-e509. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0544. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952820; PMCID: PMC6656458.
- Oskarsdottir 2024** Oskarsdottir GN, Lampa E, Berglund A, Rosengren L, Ulvestad M, Boros M, Daumont MJ, Rault C, Emanuel G, Leal C, Schoemaker MJ, Wagenius G. Real-World Treatment Patterns and Survival Outcomes for Patients with Non-Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in Sweden: A Nationwide Registry Analysis from the I-O Optimise Initiative. *Cancers (Basel).* 2024 Apr 25;16(9):1655. doi: 10.3390/cancers16091655. PMID: 38730607; PMCID: PMC11083854.
- 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 Sep 12;16(1):179. doi: 10.1186/s12955-018-0994-8. PMID: 30208899; PMCID: PMC6134713.
- Patel 2023** Patel YS, Baste JM, Shargall Y, Waddell TK, Yasufuku K, Machuca TN, Xie F, Thabane L, Hanna WC. Robotic Lobectomy Is Cost-effective and Provides Comparable Health Utility Scores to Video-assisted Lobectomy: Early Results of the RAVAL Trial. *Ann Surg.* 2023 Dec 1;278(6):841-849. doi: 10.1097/SLA.0000000000006073. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37551615.
- PTOK 2020** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013-2020 rok, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- Reck 2015** Reck M., Coon C., Taylor F., Derosa M., Penrod J. R., Dastani H., ... Gralla R. J. (2015). 460PEvaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017. *Annals of Oncology*, 26(suppl 9), ix141.1–ix141. doi:10.1093/annonc/mdv532.44

- Reck 2019** Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, Sangha R, Ahmed S, Raimbourg J, Feeney K, Corre R, Franke FA, Richardet E, Penrod JR, Yuan Y, Nathan FE, Bhagavatheeswaran P, DeRosa M, Taylor F, Lawrance R, Brahmer J. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:137-147. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.008. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31195357.
- Rui 2022** Rui M, Fei Z, Wang Y, Zhang X, Ma A, Sun H, Li H. Cost-effectiveness analysis of sintilimab+chemotherapy versus camrelizumab+chemotherapy for the treatment of first-line locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in China. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):618-629. doi: 10.1080/13696998.2022.2071066. PMID: 35475459.
- Schuette 2012** Schuette W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer*. 2012 Jan 13;12:14. doi: 10.1186/1471-2407-12-14. PMID: 22244076; PMCID: PMC3293714.
- Shen 2018** Shen Y, Wu B, Wang X, Zhu J. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):443-452. doi: 10.2217/cer-2017-0069. Epub 2018 May 18. PMID: 29775084.
- Sivignon 2020** Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS One*. 2020 Jan 16;15(1):e0226196. doi: 10.1371/journal.pone.0226196. PMID: 31945065; PMCID: PMC6964893.
- Solomon 2023** Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Wu YL, Jassem J, López FL, Soo RA, Shaw AT, Polli A, Messina R, Iadeluca L, Toffalorio F, Felip E. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med*. 2023 Apr;11(4):354-366. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00437-4. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36535300.
- Sonoda 2019** Sonoda, D., Matsuura, Y., Ichinose, J., Nakao, M., Ninomiya, H., Mun, M., Okumura, S. (2019). Ultra-late recurrence of non-small cell lung cancer over 10 years after curative resection. *Cancer Management and Research*, 6765–6774.
- Tabberer 2006** Tabberer, M & Stamuli, Eugena & Walker, M & Summerhayes, M & Lees, Michael. (2006). Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): A community study. *Value in Health - VALUE HEALTH*. 9. 10.1016/S1098-3015(10)63502-4.
- Tramontano 2015** Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, Miller MC, Weeks JC, Swan JS, McMahon PM. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Med Decis Making*. 2015 Apr;35(3):371-87. doi: 10.1177/0272989X15570364. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25670839; PMCID: PMC8513729.
- Trippoli 2001** Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(8):855-63. doi: 10.2165/00019053-200119080-00007. PMID: 11596837.
- Tse 2020** Tse BC, Said BI, Fan ZJ, Hueniken K, Patel D, Gill G, Liang M, Razooqi M, Brown MC, Sacher AG, Bradbury PA, Shepherd FA, Leighl NB, Xu W, Howell D, Liu G, O'Kane G. Longitudinal health utilities, symptoms and toxicities in patients with ALK-rearranged lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors: a prospective real-world assessment. *Curr Oncol*. 2020 Dec;27(6):e552-e559. doi: 10.3747/co.27.6563. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33380870; PMCID: PMC7755437.

- UR NFZ 24/2023/IV** Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 06.10.2023 r. z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
- UR NFZ 5/2024/IV** Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- van den Hout 2006** van den Hout WB, Kramer GW, Noordijk EM, Leer JW. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Dec 20;98(24):1786-94. doi: 10.1093/jnci/djj496. PMID: 17179480.
- Witlox 2020** Witlox WJA, Ramaekers BLT, Joore MA, Dingemans AC, Praag J, Belderbos J, Tissing-Tan C, Herder G, Haitjema T, Ubbels JF, Lagerwaard J, El Sharouni SY, Stigt JA, Smit EF, van Tinteren H, van der Noort V, Groen HJM, De Ruyscher DKM. Health-related quality of life after prophylactic cranial irradiation for stage III non-small cell lung cancer patients: Results from the NVALT-11/DLCRG-02 phase III study. *Radiother Oncol.* 2020 Mar;144:65-71. doi: 10.1016/j.radonc.2019.10.016. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31733490.
- Wong 2016** Wong, M. L., McMurry, T. L., Stukenborg, G. J., Francescatti, A., Amato-Martiz, C., Schumacher, J. R., Kozower, B. D. (2016). Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*, 108-117.
- Wood 2019** Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res.* 2019 Jul;28(7):1849-1861. doi: 10.1007/s11136-019-02152-6. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30825160; PMCID: PMC6571083.
- Wu 2024** Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ; ALINA Investigators. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Apr 11;390(14):1265-1276. doi: 10.1056/NEJMoa2310532. PMID: 38598794.
- Xie 2016** Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, Bansback N, Bryan S, Ohinmaa A, Poissant L, Johnson JA; Canadian EQ-5D-5L Valuation Study Group. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care.* 2016 Jan;54(1):98-105. doi: 10.1097/MLR.0000000000000447. PMID: 26492214; PMCID: PMC4674140.
- Yalçın Balçık 2016** Yalçın Balçık P, Şahin B. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed and gemcitabine treatment for advanced nonsmall cell lung cancer in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016 Jan 5;46(1):152-8. doi: 10.3906/sag-1408-4. PMID: 27511349.
- Yang 2014** Yang SC, Lai WW, Chang HY, Su WC, Chen HH, Wang JD. Estimation of loss of quality-adjusted life expectancy (QALE) for patients with operable versus inoperable lung cancer: adjusting quality-of-life and lead-time bias for utility of surgery. *Lung Cancer.* 2014 Oct;86(1):96-101. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.006. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25178685.
- Yang 2019** Yang SC, Kuo CW, Lai WW, Lin CC, Su WC, Chang SM, Wang JD. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. *J Thorac Oncol.* 2019 Nov;14(11):1892-1900. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.007. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31352073.
- Yoo 2021** Yoo JE, Han K, Shin DW, et al. Conditional relative survival and competing mortality in patients who underwent surgery for lung cancer: A nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2021;148(3):626-636. doi:10.1002/ijc.33239