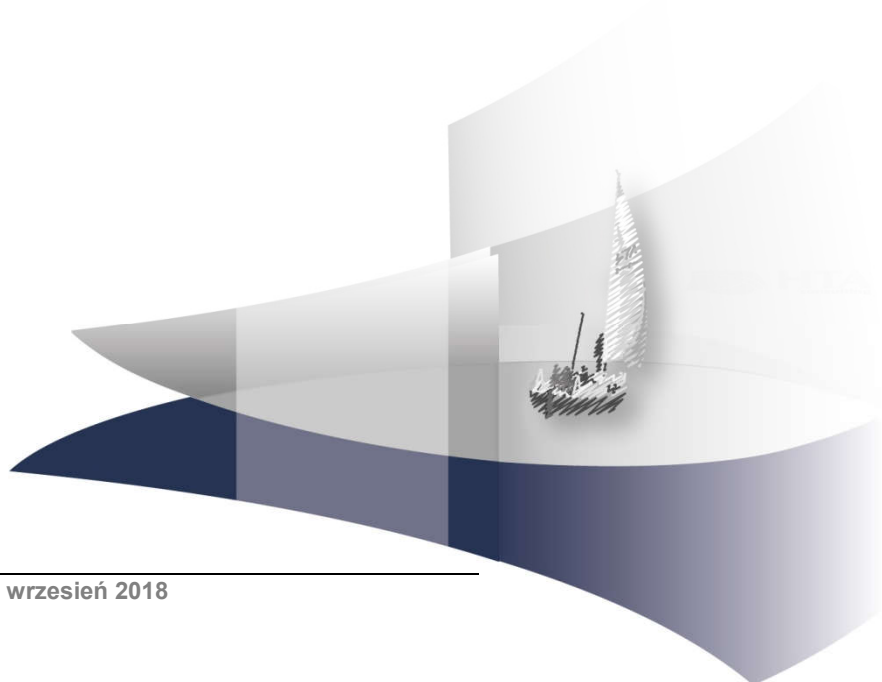


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ALEKTYNIB (ALECENSA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM, ALK-DODATNIM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU TERAPII KRYZOTYNIBEM

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: luty 2018 roku

W dniu 5 września 2018 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Roche Polska Sp. z o.o.

Ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Interwencja oceniana	12
1.5. Założenia analizy	13
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	16
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	16
2.2. Forma analizy.....	17
2.3. Perspektywa analizy	17
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	17
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
2.6. Populacja docelowa	18
2.7. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	23
2.8. Rozpowszechnienie terapii	24
2.9. Częstość stosowania terapii w ramach CTH	25
2.10. Dawkowanie	26
2.11. Czas trwania leczenia	27
2.12. Przeżycie całkowite pacjentów	28
2.13. Koszty.....	28
2.14. Analiza wrażliwości	32
3. WYNIKI ANALIZY	33
3.1. Populacja docelowa	33
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym.....	33
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	36
3.4. Wydatki inkrementalne.....	39
3.5. Podsumowanie.....	41
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	43

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	43
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	43
5. PODSUMOWANIE	45
6. WNIOSKI	47
7. OGRANICZENIA.....	48
8. DYSKUSJA	49
9. BIBLIOGRAFIA	51
10. SPIS TABEL	55
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	57
ANEKS A.....	59
A.1. Analiza wrażliwości	59
A.2. Populacja docelowa	64
A.3. Oszacowanie liczebności populacji, u której można zastosować preparat Alecensa®.....	73

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALC	Alektynib
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPFS	Krzywa przeżycia wolnego do progresji przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (<i>Central nervous system progression free survival</i>)
CRZ	Kryzotynib
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DCT	Docetaksel
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
ECOG	Skala sprawności i jakości życia pacjentów onkologicznych (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOS	NDRP bez ustalonego typu histologicznego (<i>NSCLC not otherwise specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (<i>Central nervous system</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy

PMX Pemetreksed

■ [REDACTED]

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa® (alektynib) stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningem.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Populację docelową analizy stanowią chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego. Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych dotyczących szacunkowej liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii CRZ w ramach II linii terapii ALK+ NDRP i danych odnośnie dalszego przebiegu leczenia u tych pacjentów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty po progresji choroby,
- koszty związane z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (wyłącznie w analizie wrażliwości).

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Alecensa® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że ALC będzie finansowany w leczeniu NDRP w ramach nowego programu lekowego „Leczenie ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca alektynibem (ICD–10 C 34.0)” począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[Redacted content]

Wyniki

Populacja

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Alecensa® ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej. Związane jest to z wyższym miesięcznym kosztem terapii z zastosowaniem alektynibu oraz dłuższym czasem jej trwania w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia. [Redacted text]

[Redacted text] Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK będących po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningem. Alektynib ponadto jest znacznie skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia (CTH) pacjentów obejmująca monoterapię docetakselem lub pemetreksedem.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostęp do skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w 3 linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa® (alektynib) stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP, ang. *non small-cell lung cancer*) o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą tkanka raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK+) po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem (CRZ).

1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (kod ICD-10: C34) jest najczęściej występującym podtypem nowotworu złośliwego płuca (85% wszystkich przypadków). Wyróżnia się 4 typy histologiczne NDRP: gruczolowy, płaskonabłonkowy, wielkokomórkowy oraz nieokreślony [1]. Ze względu na długi czas bezobjawowego przebiegu NDRP, u około 70% pacjentów nowotwór ten jest diagnozowany w momencie lokalnego zaawansowania choroby lub stadium rozsiewu choroby (stadium IIIB/IV) [1, 2].

W komórkach NDRP mogą występować zmiany molekularne, wpływające na przebieg choroby. Jedną z nich jest rearanżacja w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego. Rearanżacja genu ALK powoduje powstawanie białka fuzyjnego (ELM4-ALK) przyczyniającego się do niekontrolowanego i agresywnego wzrostu komórek nowotworowych. Nowotwór, w którym obecna jest rearanżacja lub translokacja genu ALK określa się jako ALK-dodatni (ALK+) [1, 3, 4]. Rearanżacja genu ALK występuje u około 4–6% pacjentów z NDRP. Jej obecność w dużym stopniu jest związana z gruczolowym podtypem histologicznym NDRP [4, 5].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2014 roku odnotowano nieco ponad 22 tys. przypadków zachorowań na raka płuca, które występowały częściej u mężczyzn (73% wszystkich przypadków). Zgonów z powodu raka płuca w 2014 roku było ponad 23 tys. [6]. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) opublikowanymi przez AOTMiT w AWA dla leku pembrolizumab, w 2015 roku w Polsce liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 (rak płuca) wynosiła prawie 77 tys. [7]. Z kolei WHO szacuje, że w Polsce w 2012 roku chorobowość roczna, 3-letnia oraz 5-letnia związana z rakiem płuca wynosiła odpowiednio 11,6 tys., 21,9 tys. oraz 26,8 tys.

Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu. W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP obejmującym stadia IIIB oraz IV, rokowanie jest złe – odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynosi jedynie 3%. Z kolei u chorych w uogólnionym

stadium NDRP (IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są rzadkie [8]. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym NDRP i stwierdzoną rearanżacją genu ALK jest niekorzystne, zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych standardowymi metodami (np. chemioterapią), u których odsetek 5-letnich przeżyć szacuje się na około 5%. W tej grupie chorych zastosowanie leku celowanego (inhibitor ALK) znacznie poprawia rokowanie, przyczyniając się do około 3-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia [3, 9].

U około 10–20% chorych z NDRP wykrywane są przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN, ang. *central nervous system metastases*). U pacjentów, u których występuje rearanżacja genu ALK odsetek ten może sięgać nawet 35%. Rokowanie dla tej grupy pacjentów jest mało optymistyczne, mediana przewidywanej długości życia wynosi 7 miesięcy, a przy dużej liczbie przerzutów do OUN spada nawet do 3 miesięcy. Pomimo rozwoju metod leczenia NDRP, w tym NDRP ALK+, przerzuty do OUN pozostają wysoce odporne na leczenie. Przykładem leku wykazującym skuteczne działanie w obrębie OUN jest alektynib, który w przeciwieństwie do kryzotyningu przenika przez barierę krew-mózg i pozostaje w OUN [8].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [8].

1.3. Stan aktualny

Obecnie w Polsce w leczeniu chorych z NDRP finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach programów lekowych:
 - kryzotyning – wyłącznie u chorych z obecnością rearanżacji genu ALK (II i III linia terapii),
 - a ponadto, wyłącznie dla chorych z obecnością mutacji EGFR, afatynib (tylko I linia terapii), erlotynib, gefitynib (I i II linia) oraz dla pacjentów z obecnością mutacji T790M – ozymertynib (II linia terapii),
- w ramach katalogu chemioterapii: m.in. pemetreksed, związki platyny, docetaksel, gemcytabina, winorelbina i paklitaksel.

Liczebność populacji docelowej w 2018 roku

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2018 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2019–2021.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozd. A.2). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2018 roku wynosi

████████

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem podawania leku Alecensa, powinien być potwierdzony status ALK+ NDPR u pacjenta. Zalecana dawka to 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy w ciągu doby podczas posiłku. Całkowita dobową dawką wynosi 1200 mg [10].

Status rejestracyjny: Alektynib (Alecensa®) otrzymał w dniu 16 lutego 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [10]. W dniu 18 grudnia 2017 roku poszerzono wskazanie produktu leczniczego Alecensa® w monoterapii o wskazanie do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Status refundacyjny w Polsce: Alektynib nie jest obecnie refundowany w Polsce [11].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [8].

1.5. Założenia analizy

Założenia ogólne

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym równym 3 lata (począwszy od stycznia 2019 r.) (uzasadnienie rozdz. 2.4).
- W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych cyklach, tzn. w danym roku co tydzień leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów, tak aby sumarycznie w ciągu roku osiągnąć prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku.

Założenia dotyczące szacowania populacji

- Liczbę pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii CRZ wyznaczono na podstawie informacji zawartych w publikacji Dziadziuszko 2015 [12]. W analizie przyjęto stałą liczbę pacjentów w kolejnych latach analizy.
- Konserwatywnie przyjęto, że rozpowszechnienie CRZ wśród pacjentów kwalifikujących się do terapii CRZ po niepowodzeniu chemioterapii wynosi 100%.
- Odsetek pacjentów po niepowodzeniu CRZ, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia oszacowano na podstawie doniesienia Duruisseaux 2017 [13].

Założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii

- W scenariuszu istniejącym założono, że rozpowszechnienie preparatu Alecensa® w terapii NDPR będzie utrzymywać się na poziomie zerowym. Podział rynku przyjęto pomiędzy leki stosowane w ramach CTH.

- W scenariuszu nowym założono, że w pierwszym roku refundacji przejęcie rynku przez ALC wyniesie 40%, a w kolejnych latach rozpowszechnienie ALC będzie wynosiło 80%.

Założenia dotyczące naliczania kosztów

- Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej w zakresie prawdopodobieństw pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon (prawdopodobieństwa uwzględniają korektę połowy cyklu).
- Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby (koszt monitorowania stanu zdrowia oraz leków przeciwbólowych) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty związane z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.
- Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u pacjentów poddawanych III linii terapii naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu terapii.
- W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych terapii porównywanymi interwencjami uwzględniane są wyłącznie koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia oraz stosowaniem leków przeciwbólowych.
- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku ALC proponowaną umowę podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku interwencji składających się na standard postępowania w opcji analizy uwzględniającej RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii CRZ	Dziadziuszko 2015	[12]
	Rozpowszechnienie CRZ wśród pacjentów kwalifikujących się do terapii CRZ po niepowodzeniu chemioterapii	Założenie	-
	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu CRZ, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia	Duruisseaux 2017	[13]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym	Analiza weryfikacyjna dla produktu Xalkori®, założenie	[14]
Udziały	Udziały terapii w ramach CTH	Analiza weryfikacyjna dla produktu Xalkori®, założenie	[14]

	Parametr	Źródło	Referencje
Zużycie zasobów	Dawkowanie ALC	ChPL	[10]
	Dawkowanie CTH	Analiza problemu decyzyjnego, Analiza ekonomiczna	[8, 15]
	Czas trwania leczenia	Analiza ekonomiczna	[15]
Koszty	Leki	Dane dostarczone przez Zamawiającego, Portal Ikar Pro, Obwieszczenie MZ	[11, 16]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[15]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Alecensa® stosowanego w monoterapii w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim (kinaza chłoniaka anaplastycznego) NDRP, spełniających kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od początku 2019 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie ALC oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w scenariuszu istniejącym. W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że w pierwszym roku refundacji 40% pacjentów kwalifikujących do proponowanego programu lekowego dla ALC zostanie włączonych do programu. W kolejnych latach analizy założono, że 80% pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego zostanie do niego wyłączonych.
4. Określono schematy dawkowania i jednostkowe koszty ALC i leków stosowanych w terapii opcjonalnymi schematami leczenia. Uwzględniono również koszty podania leków, monitorowania terapii i leczenia zdarzeń niepożądanych. Po wystąpieniu progresji choroby uwzględniono wyłącznie koszty monitorowania stanu zdrowia oraz leków przeciwbólowych.
5. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem ALC, CTH oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej uwzględniono dane z analizy ekonomicznej [15] dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w czasie pomiędzy stanami „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon”, wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania ALC ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2021 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ALC ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do G). W obrębie

danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwił również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [17], analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Alecensa® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [18] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [19], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Komisja Europejska w dniu 16 lutego 2017 roku przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Alecensa® w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem. W dniu 18 grudnia 2017 roku poszerzono wskazanie produktu leczniczego Alecensa® w monoterapii o wskazanie do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym

ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Na stan obecny produkt ten nie jest refundowany w Polsce

2.6. Populacja docelowa

[Redacted content]

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeanalizowano dostępne dane epidemiologiczne. W pierwszym kroku na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na raka oskrzela i płuca (kod wg klasyfikacji ICD-10: C34) w Polsce określono liczbę nowych przypadków w latach 1999 - 2015 (patrz rozdz. A.2.2.1). Następnie do przytoczonych danych KRN dopasowano trend liniowy (dający najlepsze dopasowanie) i dokonano prognozy liczby nowych przypadków nowotworu oskrzela i płuca na lata 2016 - 2021. Szczegółowe zestawienie uwzględnionych danych KRN zamieszczono w aneksie (A.2.2.1).

W kolejnym kroku na podstawie danych epidemiologicznych wyznaczono odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca, odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), a także odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV¹. Następnie zawężono oszacowaną powyżej populację, uwzględniając wyłącznie pacjentów z obecnością rearanżacji w obrębie genu ALK oraz oszacowano liczbę pacjentów o sprawności 0-2 wg kryteriów ECOG z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV. Szczegółowe zestawienie uwzględnionych danych zamieszczono w aneksie (A.2.2, A.2.2.1).

W poniższej tabeli zestawiono poszczególne parametry oraz kroki uwzględnione w oszacowaniu liczby pacjentów z ALK-dodatnim NDRP.

¹ Jednym z kryteriów kwalifikacji do PL jest „zaawansowanie miejscowe choroby (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)”. Informacje przedstawione w PTOK 2013 [9] wskazują, że u chorych z NDRP w stopniu zaawansowania IIIA (za wyjątkiem IIIA z cechami N2) leczeniem z wyboru jest pierwotna resekcja mięszu płucnego. Chorzy w stopniu zaawansowania IIIA, u których nie może zostać wykonana doszczętna resekcja z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać radioterapię lub radiochemioterapię. Oznacza to, że zgodnie z kryteriami włączenia, pacjenci w stopniu zaawansowania IIIA nie kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego, gdyż stosuje się u nich leczenie chirurgiczne, radioterapię lub chemoradioterapię. W związku z powyższym w obliczeniach populacji docelowej uwzględniono pacjentów w stopniu zaawansowania IIIB i IV.

zaawansowania, którzy kwalifikują się do terapii inhibitorem ALK po niepowodzeniu chemioterapii (60-100 pacjentów rocznie). W analizie weryfikacyjnej [14] zaprezentowano opinię Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej prof. Macieja Krzakowskiego, z której wynika, że w Polsce liczba chorych ze wskazaniami do stosowania CRZ w ramach II linii leczenia w stadium zaawansowanym i po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii – przy uwzględnieniu kryteriów programu lekowego [21] – wynosi około 100 rocznie. Opinia Konsultanta Krajowego jest zbieżna z danymi prezentowanymi w publikacji Dziadziuszko 2015. [REDACTED]

Tabela 5.
Liczba pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii CRZ

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	Dziadziuszko 2015 [12], Analiza weryfikacyjne dla produktu Xa kori® [14]
[REDACTED]	[REDACTED]	

Z danych KRN dotyczących liczby nowych zachorowań na raka oskrzela i płuca, wynika, że średnio co roku przybywa około 132 nowych pacjentów, czyli co roku populacja wzrasta o ok. 0,6%. Z uwagi na niewielki roczny procentowy wzrost liczby nowych zachorowań, roczny wzrost liczby pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii CRZ jest prawdopodobnie nieznaczny. W związku z tym w analizie przyjęto stałą liczbę pacjentów w całym horyzoncie czasowym analizy.

2. Rozpowszechnienie CRZ wśród pacjentów kwalifikujących się do terapii CRZ po niepowodzeniu chemioterapii

Z danych NFZ prezentowanych w serwisie Ikar Pro [16] wynika, że w 2016 kryzotynib w II lub III linii leczenia w ramach PL otrzymało 4 pacjentów, natomiast w pierwszej połowie 2017 roku - 35 pacjentów. Biorąc pod uwagę szacowaną liczbę chorych ze wskazaniami do stosowania kryzotynibu w ramach II linii leczenia [REDACTED] rozpowszechnienie kryzotynibu już w początkowym okresie refundacji jest stosunkowo wysokie. W związku z powyższym na potrzeby analizy konserwatywnie założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii kryzotynibem po niepowodzeniu chemioterapii będą stosować kryzotynib (100% rozpowszechnienie kryzotynibu).

3. Odsetek pacjentów, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia w związku z niepowodzeniem terapii kryzotynibem (wśród pacjentów poddawanych terapii kryzotynibem)

Nie odnaleziono polskich danych umożliwiających oszacowanie odsetka pacjentów po niepowodzeniu terapii CRZ, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia. W związku z tym wartość wspomnianego parametru oszacowano na podstawie danych z badania Duruisseaux 2017 [13], tj. jednego zidentyfikowanego badania raportującego odpowiednie dane. Celem badania Duruisseaux 2017 [13] było przeanalizowania przeżycia całkowitego pacjentów z ALK-dodatnim NDRP leczonych inhibitorami

ALK. W badaniu wskazano m. in. odsetek pacjentów, którzy w związku z niepowodzeniem terapii CRZ poddawani są dalszemu leczeniu (Tabela 6). Dane z badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 6.
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu CRZ, którzy otrzymują kwalifikują się do dalszego leczenia

Źródło	Liczba pacjentów leczonych CRZ	Liczba pacjentów leczonych po progresji na CRZ	Odsetek pacjentów, którzy otrzymają dalsze leczenie po niepowodzeniu terapii CRZ
Duruisseaux 2017 [13]	263	158	60,08%

W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant maksymalny, w którym odsetek pacjentów po niepowodzeniu CRZ, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia wynosi 100%.

Podsumowanie

W poniższych tabelach ([REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]) przedstawiono wyniki uzyskiwane w kolejnych etapach oszacowań liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ALC w ramach PL dla rozważanych wariantów analizy. Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Alecensa® wskazania do jego stosowania obejmują:

- leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP,
- leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych CRZ.

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w pierwszym kroku na podstawie danych KRN wyznaczono liczbę pacjentów, u których po raz pierwszy diagnozowany jest rak oskrzela i płuca w kolejnych latach w Polsce oraz liczbę nowych przypadków w latach 1999 – 2015. Następnie do przytoczonych danych KRN dopasowano trend liniowy (dający najlepsze dopasowanie) i dokonano prognozy liczby nowych przypadków nowotworu oskrzela i płuca na lata 2016 – 2021. Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z rakiem oskrzela i płuca odnaleziono w 8 publikacjach: Radwan-Rohrenscheff 2012 [22], Suwinski 2012 [23], Wójcik 2009 [24], Chmielewska 2001 [25], Opozda 2000 [26], Radzikowska 2000 [27], Słowik 2000 [26] oraz Durda 2017 [28]. Średni, ważony liczebnością grup pacjentów z poszczególnych publikacji, odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) wśród pacjentów z nowotworem płuc oszacowano na [REDACTED]. Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów w stadium zaawansowania IIIB – IV wśród pacjentów z NDRP odnaleziono w dwóch polskich publikacjach Wójcik 2009 [24], Chmielewska 2001 [25] oraz w badaniu Barni 2015 [29], które dotyczyło włoskiej populacji. Na potrzeby analizy przyjęto średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Barni 2015, Chmielewska 2001 i Wójcik

Z danych NFZ zaczerpniętych z portalu Ikar Pro [16], wynika, że rozpowszechnienie CRZ stosowanego w ramach PL w II/III linii terapii ALK+ NDRP wyniosło ponad 30% w okresie pierwszego półrocza od chwili wprowadzenia programu lekowego (35 pacjentów włączonych do PL w pierwszym półroczu 2017 r., szacowana liczebność populacji – ok. 100 pacjentów). ALC, podobnie jak CRZ, byłby lekiem z wyboru w III linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP (w przypadku jego finansowania ze środków publicznych). Z kolei rozpowszechnienie CRZ już w okresie początkowych miesięcy finansowania było stosunkowo wysokie. Dodatkowo opinie ekspertów wskazują na 80-100% docelowe rozpowszechnienie CRZ w I linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP (informacje przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori® [14]). W związku z tym na potrzeby analizy założono, że po wprowadzeniu finansowania ALC ze środków publicznych, jego rozpowszechnienie w III linii leczenia, po ustabilizowaniu się sytuacji na rynku wynosić będzie 80%. Założono, że w pierwszym roku refundacji (2019) ALC przejmie 40% udziałów rynku, natomiast w kolejnych latach (2020-2021) jego rozpowszechnienie wynosić będzie 80%.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym ALC przejmuje 100% udziałów CTH w całym horyzoncie czasowym analizy (wariant B1).

Tabela 12.
Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym

Wariant	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	40%	80%	80%
Wariant B1	100%	100%	100%

2.9. Częstość stosowania terapii w ramach CTH

Nie zidentyfikowano polskich danych pozwalających na oszacowanie udziałów DCT i PMX w ramach CTH w III linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Informacje przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori® [14] wskazują, że obecny udział PMX wśród stosowanych w Polsce schematów chemioterapii skojarzonych z pochodnymi platyny w I linii leczenia ALK-dodatniego NDRP może wynosić co najmniej 40%, i wykazuje trend wzrostowy. Biorąc pod uwagę powyższe informacje na potrzeby analizy założono, że PMX oraz DCT w III linii leczenia mają taki sam udział.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano skrajne warianty, w których udziały DCT i PMX wynoszą 100% (warianty C1 i C2).

Tabela 13.
Udziały DCT i PMX w ramach CTH

Wariant	DCT	PMX
Wariant podstawowy	50%	50%
Wariant C1	100%	0%
Wariant C2	0%	100%

2.10. Dawkowanie

Schemat dawkowania ALC, PMX oraz DCT ustalono w oparciu o ChPL poszczególnych substancji. Schematy dawkowania przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 14). Dawkowanie DCT i PMX jest zgodne z zaleceniami postępowania terapeutycznego PTOK.

Tabela 14.
Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania	Źródło
Alektynib	600 mg	2 razy na dobę codziennie	ChPL [10]
Docetaksel	75 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [41–43]
Pemetreksed	500 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [44–50]

Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP oszacowano zgodnie z analizą ekonomiczną [15]. Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym [15].

Schematy dawkowania substancji pomocniczych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 15.
Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania
Deksametazon	16 mg w przypadku stosowania DCT 8 mg przypadku stosowania PMX	przez 3 dni co 3 tygodnie
Kwas foliowy	0,8 mg ^a	5 dawek przed rozpoczęciem leczenia PMX, 1 raz na dobę przez cały cykl leczenia PMX
Witamina B12	1 mg	1 mg przed rozpoczęciem leczenia PMX, 1 raz na dobę co 3 cykle (21-dniowe) w dniu zastosowania PMX

a) średnia dawka przy uwzględnieniu dostępnych opakowań leku (zalecana dawka od 0,35 do 1 mg dziennie)

2.10.1. Powierzchnia ciała pacjentów

Dawkowanie DCT oraz PMX stosowanych w ramach CTH jest zależne od powierzchni ciała pacjentów. Nie odnaleziono polskich danych umożliwiających oszacowanie wartości parametru w populacji docelowej analizy. W celu wyznaczenia średniej powierzchni ciała pacjentów skorzystano z danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej [15]. Średnią powierzchnię ciała wyznaczono na podstawie danych z badania ALUR [51] dotyczących masy ciała oraz wzrostu pacjentów, przy użyciu wzoru Du Bois. Uzyskano wynik na poziomie ████████. Wartości parametru przetestowano w ramach analizy wrażliwości, uwzględniając zmianę o +/- 20% względem wartości uwzględnionej w analizie podstawowej (warianty D1 i D2).

2.12. Przeżycie całkowite pacjentów

W celu oszacowania wydatków po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów poddawanych terapii ocenianymi interwencjami konieczne jest uwzględnienie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (opisanych powyżej) oraz przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej [15] dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w kolejnych cyklach wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.



Tabela 18.
Przeżycie pacjentów – krzywe OS – założenia analizy

Interwencja	Wybrany rozkład dla krzywej OS
ALC	[REDACTED]
CTH	[REDACTED]

Nie uwzględniono założeń dotyczących OS rozważanych w ramach analizy wrażliwości w CUA, ze względu na znikomy wpływ zmiany tych założeń na wyniki analizy BIA.

2.13. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby.

2.13.1. Koszty leków

2.13.1.1. Alektynib

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności"[19].

Alektynib nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.

The table is almost completely redacted with black bars. Only a few small black shapes are visible within the table's grid structure.

2.13.1.2. Koszty pozostałych interwencji

W ramach terapii CTH uwzględnione zostały PMX oraz DCT. Koszty jednostkowe substancji oszacowano zgodnie z analizą ekonomiczną [15]. Szczegółowy opis przedstawiono w dokumencie źródłowym [15].

koszty komparatorów wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu Ikar Pro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 11.2016-10.2017 r. [16].

z perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 11.2016 – 10.2017 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznie sprzedanej liczby opakowań.

Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszty jednostkowe DCT i PMX uwzględnione w analizie

Substancja	Cena za mg	
	WLR	DGL
Docetaxel	3,72 zł	0,77 zł
Pemetreksed	5,53 zł	2,97 zł

Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP oszacowano zgodnie z analizą ekonomiczną [15]. Szczegółowy opis przedstawiono w dokumencie źródłowym [15].

Średni koszt za mg wymienionych substancji przedstawiono w Tabeli 21, natomiast koszty ponoszone przed pierwszym podaniem CTH oraz w trakcie terapii CTH – w Tabeli 22.

Tabela 21.
Koszty jednostkowe substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP

Substancja czynna	Cena za mg	
	Pacjent	NFZ
Witamina B12	1,65 zł	0,00 zł
Kwas foliowy	0,53 zł	0,00 zł
Deksametazon	0,09 zł	0,68 zł

Tabela 22.
Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP

Schemat leczenia	Jednorazowy koszt przed 1-szym podaniem chemioterapii		Koszt za 21 dni terapii	
	NFZ	NFZ + pacjenta	NFZ	NFZ + pacjenta
DCT	0,00 zł	0,00 zł	32,86 zł	37,38 zł
PMX	0,00 zł	3,75 zł	16,43 zł	28,06 zł

2.13.1.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono koszty poszczególnych schematów terapii w zależności od przyjętych założeń analizy (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszt leków – podsumowanie danych uwzględnionych w analizie

Parametr	Wariant analizy	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjent	
ALC (koszt tygodniowy)	Wariant podstawowy				

Parametr	Wariant analizy	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjent	
CTH w 1. cyklu (koszt 3-tygodniowy ^a)	Wariant podstawowy	1 416,72 zł	2 769,61 zł	1 426,67 zł	2 779,57 zł
CTH w kolejnych cyklach (koszt 3-tygodniowy ^a)		1 416,72 zł	2 769,61 zł	1 424,80 zł	2 777,69 zł
CTH w 1. cyklu (koszt 3-tygodniowy ^a)	Wariant C1 (100% udział DCT)	136,95 zł	535,40 zł	141,48 zł	539,93 zł
CTH w kolejnych cyklach (koszt 3-tygodniowy ^a)		136,95 zł	535,40 zł	141,48 zł	539,93 zł
CTH w 1. cyklu (koszt 3-tygodniowy ^a)	Wariant C2 (100% udział PMX)	2 696,48 zł	5 003,82 zł	2 711,86 zł	5 019,20 zł
CTH w kolejnych cyklach (koszt 3-tygodniowy ^a)		2 696,48 zł	5 003,82 zł	2 708,11 zł	5 015,46 zł

a) koszt uwzględniają premedykację

2.13.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Oszacowanie pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [15]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej przy szacowaniu kosztów podania, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów po progresji choroby oraz kosztów przerzutów do OUN (uwzględnionych wyłącznie w ramach analizy wrażliwości) są również założeniami tej analizy [15].

Wydatki związane z przerzutami do OUN szacowane są z wykorzystaniem danych z analizy ekonomicznej dotyczących odsetka pacjentów, u których występują przerzuty w kolejnych cyklach, w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od progresji dla przerzutów do OUN (CPFS, ang. *central nervous system progression free survival*). Szczegółowy opis oszacowania kosztów związanych z przerzutami do OUN przedstawiono w analizie ekonomicznej [15].

Zestawienie wartości uwzględnionych w analizie wpływu na budżet zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie podstawowej

Kategoria kosztowa	ALC	CTH
Koszty podania leków ^a	0,00 zł	378,56 zł
Koszty monitorowania terapii na cykl		
Jednorazowy koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (koszt na pacjenta leczonego daną interwencją)		
Koszty leczenia po progresji choroby na cykl	NFZ	55,96 zł
	NFZ + pacjent	71,72 zł
Koszty przerzutów do OUN (analiza wrażliwości)	4610,38 zł ^b	

a) tygodniowy koszt dla ALC, 3 tygodniowy koszt dla CTH

b) koszt naliczany jednorazowo pacjentom opuszczającym stan CPFS

2.14. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: rozpowszechnienie terapii ALC w scenariuszu nowym,
- wariant C: udziały terapii w ramach CTH,
- wariant D: powierzchnia ciała pacjentów,
- wariant E: efektywność terapii z CUA,
- wariant F: czas trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH,
- wariant G: koszty leczenia przerzutów do OUN.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (wraz z uzasadnieniem) przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Alecensa® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie produktu Alecensa® nie wiąże się, więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie produktu Alecensa® nie generuje kosztów (alektynib stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

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

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Alecensa® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Alecensa® w populacji dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego NDRP o podtypie gruczołowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o niestabilnym podtypie, z obecnością rearanżacji w obrębie genu ALK, po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem.

Tabela 41.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu alektynibu ze środków publicznych

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

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie alektynibu pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Aktualnie pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji w obrębie genu ALK, po niepowodzeniu terapii CRZ nie mają dostępu do leczenia celowanego.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Finansowanie preparatu Alecensa® pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonej potrzeby pacjentów jaką jest dostęp do celowanego skutecznego leczenia w III linii.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. PODSUMOWANIE

[Redacted text block containing the summary content]

[Redacted text block]

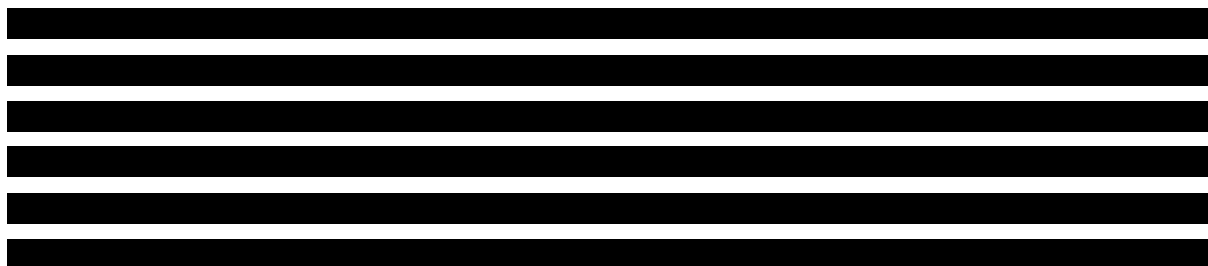
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WNIOSKI



Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK będących po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem. Alektynib ponadto jest znacznie skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia (CTH) pacjentów obejmująca monoterapię docetakselem lub pemetreksedem.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostęp do skutecznej terapii ukierunkowane molekularnie w 3 linii leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK.

7. OGRANICZENIA

- Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej, w związku z wykorzystaniem danych zaczerpniętych z tej analizy oraz przyjęciem wspólnej metodyki w zakresie analizy kosztów rozważanych schematów leczenia, są również ograniczeniami tej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je w oparciu o opinię eksperta oraz dane zagraniczne (ze względu na brak danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu dane prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori® [14], które pochodziły z opinii ekspertów oraz dotyczyły pacjentów wcześniej nieleczonych z ALK-dodatnim NDRP, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania. Jednak biorąc pod uwagę krótki horyzont czasowy w jakim finansowany jest produkt Xalkori® jest to najlepsze źródło danych.
- Rozpowszechnienie PMX w ramach CTH w III linii leczenia oszacowano w oparciu o dane dotyczące PMX stosowanego w połączeniu z pochodnymi platyny w I linii leczenia [14], co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania. Jednak należy wziąć pod uwagę, że aktualnie w Polsce w populacji docelowej (po nieskuteczności chemioterapii złożonej i kryzotyningu) refundowana jest jedynie monochemioterapia standardowa, która tym samym stanowi aktualną praktykę kliniczną. Najczęściej zalecanymi lekami do stosowania w ramach monochemioterapii są docetaksel i pemetreksed [8].
- W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

8. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alektynibu (Alecensa®) stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeanalizowano dostępne dane epidemiologiczne. W ramach przeszukania systematycznego nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących odsetka pacjentów, którzy otrzymują chemioterapię oraz u których występuje niepowodzenie leczenia, a także odsetka pacjentów którzy kwalifikowaliby się do terapii CRZ w II linii leczenia (po niepowodzeniu chemioterapii). Wyznaczenie liczebności populacji docelowej wymagałoby ponadto uwzględnienia czasu od diagnozy NDRP do chwili wdrożenia terapii kolejnych linii. Ze względu na brak powyższych danych oszacowanie liczebności populacji docelowej rozpoczęto od wyznaczania liczby pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii CRZ. Ostateczną liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując liczbę pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii CRZ z danymi pochodzącymi z publikacji odnalezionych w sposób niesystematyczny. Pomimo, iż wielkość populacji docelowej zależy od niepewnych parametrów, analiza wrażliwości pozwala na oszacowanie niepewności związanych z wielkością populacji.

Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym określono w oparciu o dane prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori®. Kryteria kwalifikacji projektu programu lekowego dla CRZ przedstawionego w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori® w I linii terapii są bardzo zbliżone do proponowanego PL dla ALC, jedyną znaczną różnicą między programami jest linia terapii, w której zakładane jest stosowanie wspomnianych leków. Dodatkowo z danych NFZ wynika, że rozpowszechnienie CRZ w II/III linii terapii już w okresie początkowych miesięcy finansowania było stosunkowo wysokie. W związku z tym zasadne jest przyjęcie założenia, że rozpowszechnienie ALC w III linii leczenia w momencie ustabilizowania się sytuacji na rynku będzie wynosić 80%.

██████████
██████████
██████████ alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK będących po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem. Alektynib ponadto jest znacznie skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia (CTH) pacjentów obejmująca monoterapię docetakselem lub pemetreksedem.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów, jaką jest dostęp do skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w 3. linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK.

9. BIBLIOGRAFIA

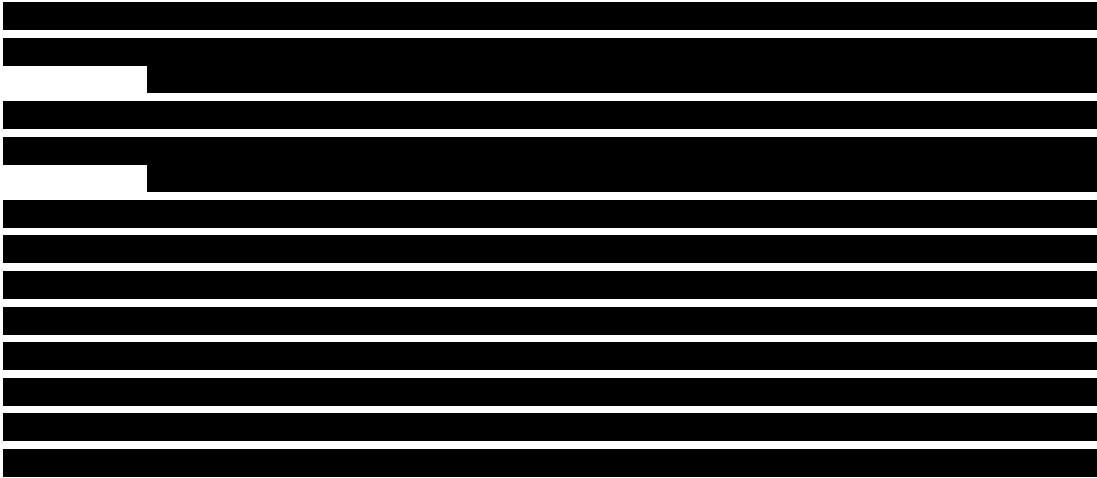
1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej *Gajewski P. Interna Szczeklika* Kraków 2017.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. (2008) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 83(5):584–594.
3. Czyżykowski R, Dębska S, Habib M, Krakowska M, Kubicka J, Potemski P. (2012) Crizotinib — a new molecular targeted agent in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Oncology in Clinical Practice* 8(5):193–203.
4. Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. (2017) Non-small cell lung cancer - mutations, targeted and combination therapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 71(0):431–445.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 27(suppl 5):v1–v27.
6. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.11.2017).
7. (2016) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AWA/OT.4351.38.2016_KEYTRUDA_pembrolizumab_BIP.pdf (23.11.2017).
8. ██████████ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotyribem. HTA Consulting.
9. Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorzewska M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf (24.11.2017).
10. Charakterystyka produktu leczniczego Alecensa (alektynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_pl.pdf (9.8.2017).
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (22.12.2017).
12. Dziadziuszko R, Zyś R. (2015) Lung cancer — the clinical benefits of treatment with ALK inhibitors in light of economic constraints in Poland. *Oncology in Clinical Practice* 11(4):191–201.
13. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L, Descourt R, Dansin E, Audigier-Valette C, Moreau L, Hureauux J, Veillon R, Otto J, Madroszyk-Flandin A, Cortot A, i in. (2017) Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 8(13):21903–21917.
14. AOTMiT. (2013) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotyrib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_\[kryzotyrib\]_29.06.2017_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotyrib]_29.06.2017_BIP.pdf).
15. ██████████ Analiza ekonomiczna. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotyribem. HTA Consulting 2017.
16. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (6.9.2017).
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (6.9.2017).
18. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (6.9.2017).
19. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
20. ██████████
21. Program lekowy - B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (6.9.2017).

22. Radwan-Röhrenscheff P, Burakowska B. (2012) Porównanie wartości diagnostycznej bronchoskopii wirtualnej i bronchofiberoskopii w diagnostyce centralnego guza płuca. *80(2):127–139.*
23. Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene expression from bronchoscopy obtained tumour samples as a predictor of outcome in advanced inoperable lung cancer. *PLoS ONE 7(7):e41379.*
24. Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. *Prz. Lek. 66(8):424–432.*
25. Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *51(3):233–240.*
26. Opozda K, Słowik-Gabryleska A. (2000) Niepożądane objawy żółdkowo-jelitowe chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca. *4(3):114–118.*
27. Radzikowska E, Głaz P. Rak płuca - różnice w zachorowaniach związane z płcią. *68(9–10):417–424.*
28. Durda K, Kąklewski K, Gupta S, Szydlowski M, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K, Sukiennicki G, Kaczmarek K, Waloszczyk P, Narod S, Lubiński J, Jakubowska A. (2017) Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. *PLoS ONE 12(5):e0177441.*
29. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer 90(2):234–242.*
30. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, i in. (2012) ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J. Clin. Oncol. 30(8):863–870.*
31. Dai Z, Kelly JC, Meloni-Ehrig A, Slovak ML, Boles D, Christacos NC, Bryke CR, Schonberg SA, Otani-Rosa J, Pan Q, Ho AK, Sanders HR, Zhang ZJ, Jones D, Mowrey PN. (2012) Incidence and patterns of ALK FISH abnormalities seen in a large unselected series of lung carcinomas. *Mol Cytogenet 5:44.*
32. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou S-HI, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim W-H, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, i in. (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med. 363(18):1693–1703.*
33. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, Gasparini P, Perrone F, Modena P, Pastorino U, Carbone A, Fabbri A, Sidoni A, Nakamura S, Gambacorta M, i in. (2009) EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am. J. Pathol. 174(2):661–670.*
34. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, Mehra R, Lafargue CJ, Moss BJ, Arbogast S, Soltermann A, Weder W, Giordano TJ, Beer DG, Rickman DS, Chinnaiyan AM, Moch H, Rubin MA. (2008) EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia 10(3):298–302.*
35. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Iafrate AJ, Chirieac LR. (2009) Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin. Cancer Res. 15(16):5216–5223.*
36. Salido M, Pijuan L, Martínez-Avilés L, Galván AB, Cañadas I, Rovira A, Zanui M, Martínez A, Longarón R, Sole F, Serrano S, Bellosillo B, Wynes MW, Albanell J, Hirsch FR, i in. (2011) Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol 6(1):21–27.*
37. Sanders HR, Li H-R, Bruey J-M, Scheerle JA, Meloni-Ehrig AM, Kelly JC, Novick C, Albitar M. (2011) Exon scanning by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4-ALK fusion variants in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet 204(1):45–52.*
38. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, Lennes IT, Digumarthy S, Waltman BA, Bast E, Tammireddy S, Morrissey L, Muzikansky A, Goldberg SB, Gainor J, i in. (2011) Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann. Oncol. 22(12):2616–2624.*
39. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, i in. (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J. Clin. Oncol. 27(26):4247–4253.*
40. Boland JM, Erdogan S, Vasmatzis G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MRE, Wang X, Peterson LM, Halling KC, Oliveira AM, Aubry MC, Yi ES. (2009) Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum. Pathol. 40(8):1152–1158.*
41. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (6.9.2017).
42. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel - Ebewe (docetaksel). Dostęp: <http://bazalekow.info/docetaxel-ebewe-5909990777006> (6.9.2017).
43. Charakterystyka produktu leczniczego Camitotic (docetaksel). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-05_Camitotic_SPC_V03_V04_V05_V06_final_21042011.pdf (6.9.2017).
44. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta (pemetreksed). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200409208268/anx_8268_pl.pdf (23.11.2017).

45. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150918132811/anx_132811_pl.pdf.
46. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Alvogen (pemetreksed). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160211000000-299_D-20160324000711.pdf.
47. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135286/anx_135286_pl.pdf.
48. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark (pemetreksed). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Pemetrexed_Glenmark.pdf.
49. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Zentiva (pemetreksed). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-PemetrexedZentiva.pdf>.
50. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Adamed (pemetreksed). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/pemetreksed-adamed>.
51. Epidemica Ltd., ICERA Consulting. *Anaplastic lymphoma kinase-positive ad-vanced/metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Chemotherapy & crizotinib experienced treatment population. Direct Meta-Analysis, Bucher Indirect Com-parisons and Network Meta-Analysis*. 2017.
52. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (6.9.2017).
53. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (30.10.2017).
54. Borek E, Poborski W, Tomiczek A, Kanarkiewicz M, Skowron A. (2016) Farmakoekonomiczna ocena II rzutu chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. *72(5):275–285*.
55. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu Y-L, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10(12):1675–1684.
56. Brenner DR, Amos CI, Brhane Y, Timofeeva MN, Caporaso N, Wang Y, Christiani DC, Bickeboller H, Yang P, Albanes D, Stevens VL, Gapstur S, McKay J, Boffetta P, Zaridze D, i in. (2015) Identification of lung cancer histology-specific variants applying Bayesian framework variant prioritization approaches within the TRICL and ILCCO consortia. *Carcinogenesis* 36(11):1314–1326.
57. Osowiecka K, Rucińska M, Kaźarnowicz A, Nawrocki S. (2015) Survival of patients treated with radiation for non-small-cell lung cancer in Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztyn between 2003 and 2006. *Nowotwory. Journal of Oncology* 65(1):14–22.
58. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *64(1):61–75*.
59. Pruszko C. (2014) Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. *10(2):63–67*.
60. Płużański A, Piórek A, Krzakowski M. (2012) Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 16(6):480–484.
61. Kowalski DM, Krawczyk P. (2013) Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu w kontekście programu lekowego. *OncoReview* 3(2):96–101.
62. Duchnowska R. (2010) Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. *78(6):439–444*.
63. Wrona A, Jassem J. (2009) The new TNM classification in lung cancer. *Oncology in Clinical Practice* 5(6):250–260.
64. Ramlau R, Płużańska A, Szczęśna A, Karnicka-Młodkowska H, Wojtukiewicz M, Oklek K, Folcik K, Gałęba A, Szychalski Ł. (2007) Doświadczenia polskich ośrodków w ramach międzynarodowego randomizowanego badania III fazy z zastosowaniem schematów dwulekowych: docetakselu i cisplatyny oraz doksetakselu i karboplatyny w porównaniu z połączeniem winorelbiny z cisplatyną w zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym płuca. *57(2):146–152*.
65. Słowik-Gabryleska A, Sokołowski J. (2000) Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. *3(3):129–135*.
66. Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp: <http://www.oid.aotm.gov.pl/index.php?id=420> (30.10.2017).
67. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 rok. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. PTOK. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf (30.10.2017).

68. Krawczyk P, Ramlau R, Chorostowska-Wynimko J, Powrózek T, Lewandowska MA, Limon J, Wasąg B, Pankowski J, Kozielski J, Kalinka-Warzocho E, Szczęśna A, Wojas-Krawczyk K, Skroński M, Dziadziuszko R, Jaguś P, i in. (2015) The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 141(1):61–68.
69. Powrózek T, Krawczyk P, Jarosz B, Mlak R, Wojas-Krawczyk K, Sawicki M, Stencel D, Trojanowski T, Milanowski J. (2014) The Application of Real-Time PCR Technique to Detect Rare Cell Clones with Primary T790M Substitution of EGFR Gene in Metastases of Non-small Cell Lung Cancer to Central Nervous System in Chemotherapy Naive Patients. *Pathol Oncol Res* 20(4):945–951.
70. Opoka L, Szólkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Śliż K. (2013) Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. *Pneumonol Alergol Pol* 81(3):214–220.
71. Szumera-Ciećkiewicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, Kowalski DM, Głogowski M, Krzakowski M, Siedlecki JA, Wągorzki M, Prochorec-Sobieszek M. (2013) EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *Int J Clin Exp Pathol* 6(12):2800–2812.
72. Czwojda K. (2000) Rak niedrobnokomórkowy płuca w wieku starszym. 8(3):.
73. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia. Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/12/27/R_31_2011_Docetaxel_I.pdf (30.10.2017).
74. Analiza wpływu na budżet. Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Dostęp: http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/151/AW/151_AW_3_OT_4351_13_XALKORI_kryzotynib_rak_pluca_2013.08.29.pdf (30.10.2017).
75. Clinical Practice Guidelines on Lung Cancer | ESMO. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours> (30.10.2017).
76. Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. (2017) Non-small cell lung cancer - mutations, targeted and combination therapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 71(0):431–445.
77. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. (2009) ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4(12):1450–1454.
78. Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce.pdf. Dostęp: http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/Rak%20p%20C5%82uca_standardy%20diagnostyki%20i%20leczenia%20w%20Polsce.pdf (30.10.2017).
79. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusák L, Zbozinkova Z, Pirker R, INSIGHT study team. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *J Thorac Oncol* 10(9):1370–1374.
80. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 30(3):447–461.

10. SPIS TABEL



Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2018 roku	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku	12
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	14
Tabela 4.	Poszczególne korki oszacowań liczby nowych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP na podstawie danych epidemiologicznych	20
Tabela 5.	Liczba pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii CRZ 21	
Tabela 6.	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu CRZ, którzy otrzymują kwalifikują się do dalszego leczenia	22
Tabela 7.	Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy, szczegółowe oszacowania	22
Tabela 8.	Liczebność populacji docelowej – wariant A1, szczegółowe oszacowania	22
Tabela 9.	Liczebność populacji docelowej – wariant A2, szczegółowe oszacowania	23
Tabela 10.	Liczebność populacji docelowej w latach 2019 - 2021 – podsumowanie	23
Tabela 11.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	24
Tabela 12.	Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym	25
Tabela 13.	Udziały DCT i PMX w ramach CTH	25
Tabela 14.	Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie	26
Tabela 15.	Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie	26
Tabela 16.	Powierzchnia ciała pacjentów – założenia analizy	27
Tabela 17.	Czas trwania leczenia – wybór krzywych PFS – założenia analizy	27
Tabela 18.	Przeżycie pacjentów – krzywe OS – założenia analizy	28
Tabela 19.	Cena produktu Alecensa	29
Tabela 20.	Koszty jednostkowe DCT i PMX uwzględnione w analizie	30
Tabela 21.	Koszty jednostkowe substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP	30
Tabela 22.	Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP	30
Tabela 23.	Koszt leków – podsumowanie danych uwzględnionych w analizie	30
Tabela 24.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie podstawowej	31
Tabela 25.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2021 – scenariusz istniejący	33
Tabela 26.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2021 – scenariusz nowy	33
		
Tabela 39.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	41
Tabela 40.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki	41
Tabela 41.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu alektynibu ze środków publicznych	43
Tabela 42.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	57
Tabela 43.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	59

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 42.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 1.3	Str. 11
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.7	Str. 23
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.6	Str. 18
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	Str. 17
3. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	Str. 33
4. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3	Str. 11
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2	Str. 33
6. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3	Str. 36
7. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	Str. 39
8. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1	Str. 59
9. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5 Rozdz. 2.6 Rozdz. 2.8 - 2.13	Str. 13 Str. 18 Str. 24 - 28

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
10. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5 Rozdz. 2.6 Rozdz. 2.8 - 2.13	Str. 13 Str. 18 Str. 24 - 28
11. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)		Załączono
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	Str. 17
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.6, rozdz. 2.7	Str. 18, 23
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.13.1.1	Str. 28
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.13.1.1	Str. 28
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	Str. 51
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	-	-

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

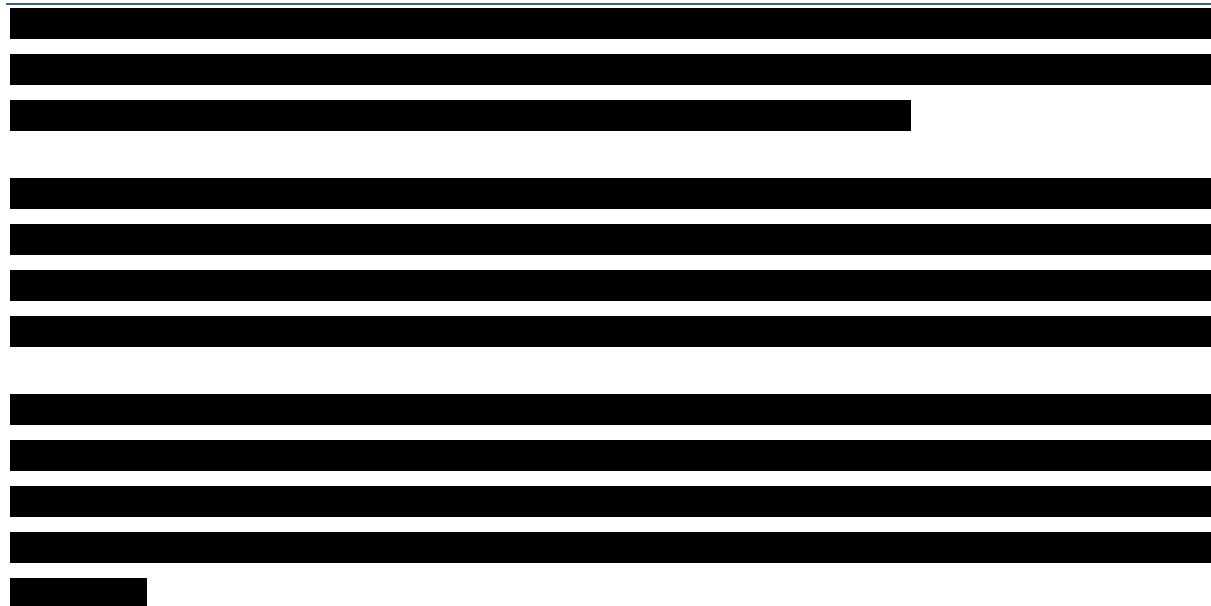
W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

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

Tabela 43.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2019	2020	2021	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	■	■	■	Rozdział 2.6 Strona 18
	Wariant A1	■	■	■	
	Wariant A2	■	■	■	
Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym	Wariant B0	40%	80%	80%	Rozdział 2.8.2 Strona 24
	Wariant B1	100%	100%	100%	
Udziały terapii w ramach CTH	Wariant C0	DCT – 50%, PMX – 50%			Rozdział 2.9 Strona 25
	Wariant C1	DCT – 100%, PMX – 0%			
	Wariant C2	DCT – 0%, PMX – 100%			
Powierzchnia ciała pacjentów	Wariant D0	■			Rozdział 2.10.1 Strona 26
	Wariant D1	■			
	Wariant D2	■			
Efektywność interwencji z CUA (wybór krzywych PFS)	Wariant E0	■			Rozdział 2.11 Strona 27
	Wariant E1	■			
Czas trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH	Wariant F0	Krzywa PFS			Rozdział 2.11 Strona 27
	Wariant F1	Krzywa TTOT			
Koszty leczenia przerzutów do OUN	Wariant G0	Koszty nieuwzględnione			Rozdział 2.13.2 strona 31
	Wariant G1	Koszty uwzględnione (krzywe PFS dla przerzutów jak w wariacie CNS analizy ekonomicznej)			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.



A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z badań epidemiologicznych.

Szczegółowe omówienie wymienionych źródeł danych przedstawiono w dalszej części tego rozdziału, zaś analizę zaczerpniętych z nich danych przedstawiono w rozdziale 2.6.

Badania epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeszukano bazę PubMed [52] (w tym MEDLINE) oraz Główną Bibliotekę Lekarską (GBL) [53]. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 52, Tabela 53). Przeszukanie przeprowadzono 4 grudnia 2017 roku.

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	829 971
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	4 029 824
#3	"Lung Neoplasms"	191 270
#4	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NDRP OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	59 257
#5	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR crossectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 826 752

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#6	#1 AND #2	330 993
#7	(#6 OR #3 OR #4) AND #5	78 106
#8	Poland OR Polish	314 646
#9	#7 AND #8	1004
#10	Filters: published in the last 10 years	474
Data przeszukania: 4 grudnia 2017		

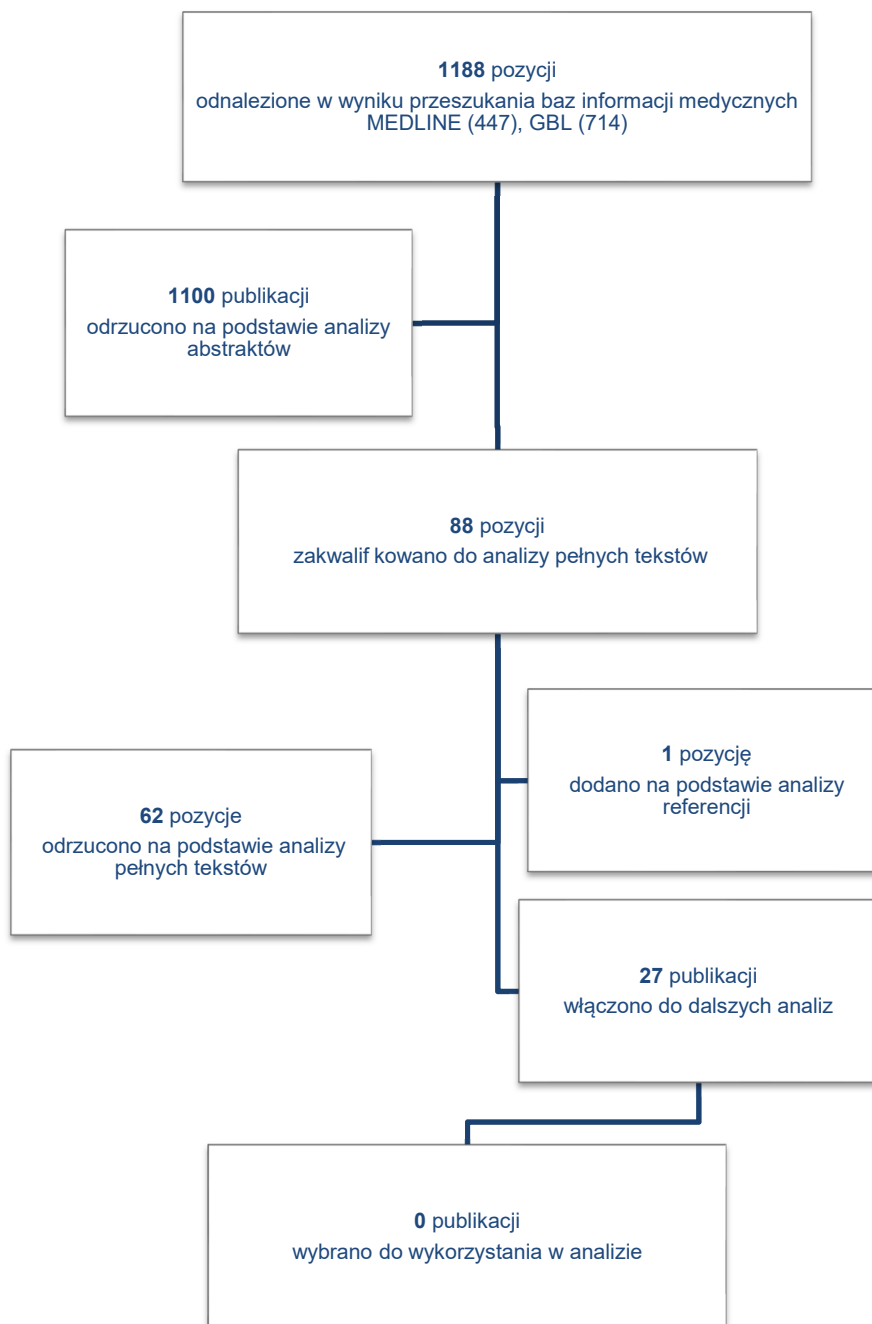
Tabela 53.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	12
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - KLASYFIKACJA	13
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - LECZENIE	218
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - FARMAKOTERAPIA	244
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - DIAGNOSTYKA	132
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - GENETYKA	95
Data ostatniego przeszukania: 4 grudnia 2017	

Łącznie odnaleziono 1188 publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 88 publikacji (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Po przeanalizowaniu pełnych tekstów odnalezionych publikacji odrzucono wszystkie z nich. Na podstawie danych z odnalezionych publikacji (oraz danych KRN dotyczących zapadalności raka oskrzela i płuca) możliwe jest oszacowanie liczby pacjentów spełniających znaczną część kryteriów kwalifikacji do PL. Nie jest jednak możliwe oszacowanie liczby pacjentów spełniających kryterium dotyczące przebiegu leczenia poprzedzającego włączenie do PL. W związku z tym przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie bazy Internet, którego wynikiem było zidentyfikowanie danych umożliwiających rozważenie alternatywnego sposobu oszacowania liczebności populacji docelowej (szczegóły w rozdziale 2.6).

Przebieg selekcji badań, w tym liczbę badań naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach przeglądu systematycznego zamieszczono w poniższym diagramie (Rysunek 1).

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



A.2.2. Analiza danych epidemiologicznych

A.2.2.1 Zachorowalność

Dane dotyczące liczby nowych przypadków rozpoznania raka płuca i oskrzela w latach 1999–2015 w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów. Na podstawie danych raportowanych w rejestrze metodą regresji liniowej dokonano prognozy na lata 2016–2021. Wykorzystane dane oraz oszacowane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

Populacja docelowa obejmuje pacjentów dorosłych. Jednocześnie dane raportowane przez KRN są prezentowane przy uwzględnieniu 5-letnich grup wiekowych (i grupy 85+). W związku z tym w dalszej analizie uwzględniono skumulowane dane dla kodu ICD-10: C34 i grup wiekowych z zakresu 15-85+ w kolejnych latach 1999-2015 jako najbardziej zbliżone do liczby dorosłych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca, zdiagnozowanych w tych latach. Przyjęte podejście ma charakter konserwatywny – alektynib jest droższy od alternatywnych schematów leczenia, a jednocześnie ze względu na znacznie wyższą zapadalność na raka płuc w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 54.
Liczba nowych zachorowań na nowotwory oskrzela i płuca (ICD-10: C34) – dane KRN

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

Zestawienie liczby nowych zachorowań na nowotwory oskrzela i płuca w latach 2016-2021 uzyskanych w wyniku przeprowadzonych obliczeń zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 55.
Prognoza liczby nowych zachorowań na oskrzela i płuca (ICD-10: C34) na lata 2016 - 2021 – na podstawie danych KRN

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Trend liniowy	■	■	■	■	■	■

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

W wyniku przeprowadzonych przeszukań do analizy włączono 19 badań, w których raportowano odsetek NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca (Tabela 65).

Tabela 56.
Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród chorych na raka płuc

Autor	Odsetek
Borek 2016 [54]	80%
Asamura 2015 [55]	92%
Brenner 2015 [56]	84%
Osowiecka 2015 [57]	80-85%
Jassem 2014 [58]	85%
Pruszko 2014 [59]	80%
Płużański 2012 [60]	70-80%
Radwan-Rohrenscheff 2012 [22]	80%
Suwinski 2012 [23]	74%
Kowalski 2011 [61]	85%
Duchnowska 2010 [62]	85%
Wrona 2010 [63]	84%
Wójcik 2009 [24]	86%
Ramlau 2007 [64]	85%
Chmielewska 2001 [25]	84%
Opozda 2000 [26]	68%
Radzikowska 2000 [27]	84%
Słowik 2000 [65]	77%
Durda 2017 [28]	92%

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z nowotworami płuc w 8 publikacjach: Radwan-Rohrenscheff 2012 [22], Suwinski 2012 [23], Wójcik 2009 [24], Chmielewska 2001 [25], Opozda 2000 [26], Radzikowska 2000 [27], Słowik 2000 [65] oraz Durda 2017 [28]. W publikacjach Wrona 2010 [63], Asamura 2015 [55] oraz Brenner 2015 [56] prezentowano dane międzynarodowe, które obejmowały również populację polską. W publikacjach Jassem 2014 [58], Płużański 2012 [60], Duchnowska 2010 [62], odsetki chorych z rakiem niedrobnokomórkowym raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. W pozostałych publikacjach tj. Borek 2016 [54], Osowiecka 2015 [57], Kowalski 2011 [61] oraz Pruszko 2014 [59] odsetki chorych z rakiem niedrobnokomórkowym przedstawiono z odwołaniem do zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. W doniesieniu Ramlau 2007 [64] odsetek chorych z rakiem drobnokomórkowym raportowano z odwołaniem do publikacji Jassem 2014 [61].

W analizie podstawowej uwzględniono dane pochodzące z badań, które obejmowały tylko populację polską. Średni ważony liczebnością poszczególnych publikacji odsetek oszacowano [redacted] (Tabela 66). Wartość ta jest spójna z danymi z rekomendacji nr 38/2011 Prezesa AOTM w sprawie utworzenia programu lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” [66] oraz najnowszymi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych [67], w których odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w Polsce (stadium IIIB i IV) określono na poziomie 80–85%. W związku z tym w analizie przyjęto, [redacted] pacjentów z rakiem płuca ma typ niedrobnokomórkowy.

Tabela 57.
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca – uwzględniony w analizie

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z NDRP	Odsetek
Durda 2017 [28]	358	328	92%
Radwan-Rohrenscheff 2012 [22]	40	32	80%
Suwinski 2012 [23]	123	91	74%
Wójcik 2009 [24]	233	200	86%
Chmielewska 2001 [25]	2330	1948	84%
Opozda 2000 [26]	309	209	68%
Radzikowska 2000 [27]	5404	4544	84%
Słowik 2000 [65]	1383	1065	77%
Średnia			[redacted]

A.2.2.3 Odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do terapii ALC włączani będą pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS).

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 10 badań, w których raportowano polskie dane umożliwiające wyznaczenie odsetka pacjentów ze wskazanymi podtypami raka płuca wśród pacjentów z NDRP.

W poniższej tabeli (Tabela 58) zestawiono dane raportowane w analizowanym zakresie w odnalezionych badaniach.

Tabela 58.
Odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)

Autor	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Durda 2017 [28]	Szczecin	2013-2016	308	155	50,32%

Autor	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek (%)
Krawczyk 2015 [68]	Polska	bd.	2 450	2 333	95,22%
Powrózek 2014 [69]	Polska	bd.	143	120	83,92%
Opoka 2013 [70]	Warszawa	2008-2010	88	61	69,32%
Szumera-Cieckiewicz 2013 [71]	Warszawa	2009-2011	273	225	82,42%
Suwinski 2012 [23]	Polska	2006-2009	80	30	37,50%
Wójcik 2009 [24]	Polska	bd.	200	44	22,00%
Chmielewska 2001 [25]	Warszawa	1990-1995	780	218	27,91%
Czwojda 2000 [72]	Poznań	1990-1998	104	22	21,15%
Radzikowska 2000 [27]	Warszawa	1 995	3 356	1 112 ^a	33,14%

a) W badaniu nie raportowano danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem wielkokomórkowym i NOS, wskazano jedynie liczbę pacjentów z rakiem o utkaniu mieszanym oraz innym (n=694). W celu oszacowania liczby pacjentów z rakiem wielkokomórkowym i NOS wśród pacjentów z rakiem o utkaniu mieszanym oraz innym wykorzystano dane z publikacji Krawczyk 2015, Powrózek 2014, Szumera-Cieckiewicz 2013 oraz Chmielewska 2001.

Średni ważony liczebnością poszczególnych publikacji odsetek oszacowano na [REDACTED] przy czym wartości analizowanego odsetka są wysoce zróżnicowane w poszczególnych badaniach. Niemniej jednak oszacowana średnia wartość odsetka jest zbliżona do danych z rekomendacji nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia [47], w których podano że rak gruczołowy stanowi ok.40% wszystkich przypadków raka płuca. W związku z tym w analizie przyjęto, [REDACTED] pacjentów z NDRP to pacjenci o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS).

A.2.2.4 Stadium zaawansowania choroby

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie (Wójcik 2009 [24]), w którym raportowano dane umożliwiające wyznaczenie odsetka pacjentów w stadium zaawansowania III – IV wśród pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS). Wartość analizowanego parametru w tym badaniu (47,73%) jest bardzo niska w porównaniu do jego wartości przedstawionych w rekomendacjach Prezesa AOTMiT, tj. 60-70% i 60-80% [66, 73]. Potencjalną przyczyną rozbieżności pomiędzy wynikami badania Wójcik 2009 a wartościami przedstawionymi w rekomendacjach jest niewielka liczebność populacji uwzględnionej w badaniu Wójcik 2009 – w badaniu jedynie 44 pacjentów miało typ gruczołowy, z czego 13 pacjentów było w stadium zaawansowania IIIB lub IV (przez co wyniki badania mogą być niereprezentatywne). Biorąc pod uwagę przytoczone ograniczenia badania Wójcik 2009, dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet w celu uzupełnienia danych dostępnych w rozważanym zakresie w analizie. Odnaleziono jedno zagraniczne badanie, w którym raportowano odpowiedni podział pacjentów względem stadiów zaawansowania raka – Barni 2015 [29] (Tabela 67).

Tabela 59.

Odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów w stadium IIIB i IV	Odsetek
Barni 2015 [29]	459	325	70,81%
Wójcik 2009 [24]	44	13	29,55%

a) odsetek wśród pacjentów z rakiem gruczołowym lub wielkokomórkowym lub NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)

W analizie uwzględniono średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Barni 2015 i Wójcik 2009, wynoszącą [redacted]. Wartość tak jest spójna z rekomendacjami Prezesa AOTMiT [66, 73], w których odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w Polsce (stadium IIIB i IV) określono na poziomie 60–80%.

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

Dane dotyczące częstości występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP odnaleziono w publikacji Płużański 2012 [60]. W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo analizę wpływu na budżet dla produktu „Xalkori® (kryzotyning) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK”, ocenianą przez AOTMiT [74], wytyczne ESMO 2016 (ang. *Oncology Clinical Practice Guidelines*) [75], publikacje Kutkowska 2017 [76], Solomon 2009 [77] oraz Raport „Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce” [78].

W publikacji Płużański 2012 [60] częstość występowania rearanżacji w genie ALK raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. W ramach przeglądu pełnego tekstu publikacji Płużański 2012 zidentyfikowano przegląd systematyczny Solomon 2009 [77]. W analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori® [74] w celu oszacowania częstości występowania rearanżacji w genie ALK wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych. Wyznaczona średnia częstość występowania rearanżacji w genie ALK wyniosła 4,3%. W publikacjach Kutkowska 2017 [76] oraz Raporcie „Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce” [78] częstość występowania rearanżacji w genie ALK raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych.

Tabela 60.

Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP

Źródło danych	Odsetek
Płużański 2012 [60]	3-5%
Solomon 2009 [77]	3,77%
Analiza wpływu na budżet dla produktu Xalkori [74]	4,30%
Wytyczne ESMO 2016 [75]	5%
Kutkowska 2017 [76]	6%
Raport - Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce [78]	3-7%

Z uwagi na brak odnalezionych polskich danych, odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) wyznaczono w oparciu o zagraniczne publikacje z przeglądów systematycznych opisanych w doniesieniu Solomon 2009 [77] oraz w analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori [74]. Do analizy włączono te publikacje, które dotyczyły pacjentów rasy kaukaskiej z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub o nieustalonym podtypie (NOS). W analizie przyjęto średnią ważoną wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Bergethon 2012 [30], Dai 2012 [31], Martelli 2009 [33], Rodig 2009 [35], Salido 2011 [36], Sanders 2011 [37], Sequist 2011 [38], Shaw 2009 [39] oraz Boland 2009 [40], wynoszącą ██████████

Tabela 61.
Odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z rearanżacją w genie ALK	Odsetek
Bergethon 2012 [30]	753	16	2,12%
Dai 2012 [31]	1 011	38	3,76%
Martelli 2009 [33]	66	3	4,55%
Rodig 2009 [35]	358	20	5,59%
Salido 2011 [36]	77	3	3,90%
Sanders 2011 [37]	39	5	12,82%
Sequist 2011 [38]	487	27	5,54%
Shaw 2009 [39]	94	16	17,02%
Boland 2009 [40]	185	5	2,70%
	██████████		██████████

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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwie publikacje (Ramlau 2015 [79], Czwojda 2000 [72]), w których raportowano odsetek chorych z zaawansowanym NDRP o sprawności w stopniu 0 - 2 wg kryteriów ECOG. W doniesieniu Czwojda 2000 [72] raportowano dane dla populacji polskiej, natomiast publikacja Ramlau 2015 [79] dotyczyła populacji z Europy Środkowej, w tym z Polski. Z uwagi na małą liczebność próby w badaniu Czwojda 2000, jedyne badania, które dotyczyło wyłącznie populacji polskiej, dokonano przeszukania niesystematycznego sieci Internet. W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Carrato 2014 [80], które dotyczyło pacjentów z NDRP z 8 krajów europejskich. W analizie przyjęto średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Carrato 2014, Czwojda 2000, Ramlau 2015, wynoszącą ██████████

Tabela 62.
Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-2 wg skali ECOG

Źródło danych	N	n	Odsetek
Carrato 2014 [80]	3 326	2 999	90,17%
Czwojda 2000 [72]	112	77	68,75%
Ramlau 2015 [79]	1 785	1 387	77,70%

A.2.2.7 Pozostałe kryteria włączenia do I linii leczenia ALC

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

A.3. Oszacowanie liczebności populacji, u której można zastosować preparat Alecensa®

A.3.1.1 Zachorowalność

Dane dotyczące liczby nowych przypadków rozpoznania raka płuca i oskrzela w latach 1999–2015 w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów. Na podstawie danych raportowanych w rejestrze metodą regresji liniowej dokonano prognozy na lata 2016–2021. Wykorzystane dane oraz oszacowane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

Populacja docelowa obejmuje pacjentów dorosłych. Jednocześnie dane raportowane przez KRN są prezentowane przy uwzględnieniu 5-letnich grup wiekowych (i grupy 85+). W związku z tym w dalszej analizie uwzględniono skumulowane dane dla kodu ICD-10: C34 i grup wiekowych z zakresu 15-85+ w kolejnych latach 1999-2015 jako najbardziej zbliżone do liczby dorosłych pacjentów z rakiem oskrzela i płuca, zdiagnozowanych w tych latach. Przyjęte podejście ma charakter konserwatywny – alektynib jest droższy od alternatywnych schematów leczenia, a jednocześnie ze względu na znacznie wyższą zapadalność na raka płuc w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 63.
Liczba nowych zachorowań na nowotwory oskrzela i płuca (ICD-10: C34) – dane KRN

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
1999	15 808	3 984	19 792
2000	15 701	4 251	19 952

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
2001	15 451	4 241	19 692
2002	15 171	4 379	19 550
2003	15 762	4 781	20 543
2004	15 704	4 610	20 314
2005	15 248	4 796	20 044
2006	15 156	5 074	20 230
2007	14 659	5 250	19 909
2008	14 129	5 319	19 448
2009	14 703	5 900	20 603
2010	14 794	6 036	20 830
2011	14 522	6 282	20 804
2012	15 176	6 660	21 836
2013	14 608	6 915	21 523
2014	14 680	7 322	22 002
2015	14 459	7 503	21 962

Zestawienie liczby nowych zachorowań na nowotwory oskrzela i płuca w latach 2016-2021 uzyskanych w wyniku przeprowadzonych obliczeń zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Prognoza liczby nowych zachorowań na oskrzela i płuca (ICD-10: C34) na lata 2016 - 2021 – na podstawie danych KRN

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Trend liniowy	■	■	■	■	■	■

A.3.1.2 Odsetek pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z nowotworami płuc

W wyniku przeprowadzonych przeszukań do analizy włączono 19 badań, w których raportowano odsetek NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca (Tabela 65).

Tabela 65.
Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród chorych na raka płuc

Autor	Odsetek
Borek 2016 [54]	80%
Asamura 2015 [55]	92%
Brenner 2015 [56]	84%
Osowiecka 2015 [57]	80-85%
Jassem 2014 [58]	85%
Prusko 2014 [59]	80%

Autor	Odsetek
Płużański 2012 [60]	70-80%
Radwan-Rohrenscheff 2012 [22]	80%
Suwinski 2012 [23]	74%
Kowalski 2011 [61]	85%
Duchnowska 2010 [62]	85%
Wrona 2010 [63]	84%
Wójcik 2009 [24]	86%
Ramlau 2007 [64]	85%
Chmielewska 2001 [25]	84%
Opozda 2000 [26]	68%
Radzikowska 2000 [27]	84%
Słowik 2000 [65]	77%
Durda 2017 [28]	92%

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z nowotworami płuc w 8 publikacjach: Radwan-Rohrenscheff 2012 [22], Suwinski 2012 [23], Wójcik 2009 [24], Chmielewska 2001 [25], Opozda 2000 [26], Radzikowska 2000 [27], Słowik 2000 [65] oraz Durda 2017 [28]. W publikacjach Wrona 2010 [63], Asamura 2015 [55] oraz Brenner 2015 [56] prezentowano dane międzynarodowe, które obejmowały również populację polską. W publikacjach Jassem 2014 [58], Płużański 2012 [60], Duchnowska 2010 [62], odsetki chorych z rakiem niedrobnokomórkowym raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. W pozostałych publikacjach tj. Borek 2016 [54], Osowiecka 2015 [57], Kowalski 2011 [61] oraz Pruszko 2014 [59] odsetki chorych z rakiem niedrobnokomórkowym przedstawiono z odwołaniem do zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. W doniesieniu Ramlau 2007 [64] odsetek chorych z rakiem drobnokomórkowym raportowano z odwołaniem do publikacji Jassem 2014 [61].

W analizie uwzględniono dane pochodzące z badań, które obejmowały tylko populację polską. Średni ważony liczebnością poszczególnych publikacji odsetek oszacowano na ████████ (Tabela 66). Wartość ta jest spójna z danymi z rekomendacji nr 38/2011 Prezesa AOTM w sprawie utworzenia programu lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” [66] oraz najnowszymi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych [67], w których odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w Polsce (stadium IIIB i IV) określono na poziomie 80–85%. W związku z tym w analizie przyjęto, że ████████ pacjentów z rakiem płuca ma typ niedrobnokomórkowy.

Tabela 66.
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca – uwzględniony w analizie

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z NDRP	Odsetek
Durda 2017 [28]	358	328	92%
Radwan-Rohrenscheff 2012 [22]	40	32	80%
Suwinski 2012 [23]	123	91	74%
Wójcik 2009 [24]	233	200	86%
Chmielewska 2001 [25]	2330	1948	84%
Opozda 2000 [26]	309	209	68%
Radzikowska 2000 [27]	5404	4544	84%
Słowik 2000 [65]	1383	1065	77%

A.3.1.3 Stadium zaawansowania choroby

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie (Wójcik 2009 [24] oraz Chmielewska 2001 [25]), w którym raportowano dane umożliwiające wyznaczenie odsetka pacjentów w stadium zaawansowania IIIB – IV wśród pacjentów z NDRP. Ze względu na niewielką liczebność populacji uwzględnionej w badaniu Wójcik 2009 oraz badanie prezentowane w doniesieniu Chmielewska 2001 było przeprowadzone w latach 1990 – 1995, dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet w celu uzupełnienia danych dostępnych w rozważanym zakresie w analizie. Odnaleziono jedno zagraniczne badanie, w którym raportowano odpowiedni podział pacjentów względem stadiów zaawansowania raka – Barni 2015 [29]. W analizie uwzględniono średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Barni 2015, Chmielewska 2001 i Wójcik 2009, wynoszącą

Tabela 67.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB i IV

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów w stadium IIIB i IV	Odsetek
Wójcik 2009 [24]	200	105	52,50%
Barni 2015 [29]	680	455	66,91%
Chmielewska 2001 [25]	803	358	44,58%

a) odsetek wśród ogółu pacjentów z NDRP

A.3.1.4 Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP

Dane dotyczące częstości występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP odnaleziono w publikacji Płużański 2012 [60]. W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo analizę wpływu na budżet dla produktu „Xalkori® (kryzotyning) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją

w genie ALK”, ocenianą przez AOTMiT [74], wytyczne ESMO 2016 (ang. *Oncology Clinical Practice Guidelines*) [75], publikacje Kutkowska 2017 [76], Solomon 2009 [77] oraz Raport „Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce” [78].

W publikacji Płuzański 2012 [60] częstość występowania rearanżacji w genie ALK raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. W ramach przeglądu pełnego tekstu publikacji Płuzański 2012 zidentyfikowano przegląd systematyczny Solomon 2009 [77]. W analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori [74] w celu oszacowania częstości występowania rearanżacji w genie ALK wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych. Wyznaczona średnia częstość występowania rearanżacji w genie ALK wyniosła 4,3%. W publikacjach Kutkowska 2017 [76] oraz Raporcie „Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce” [78] częstość występowania rearanżacji w genie ALK raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych.

Tabela 68.
Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP

Źródło danych	Odsetek
Płuzański 2012 [60]	3-5%
Solomon 2009 [77]	3,77%
Analiza wpływu na budżet dla produktu Xalkori [74]	4,30%
Wytyczne ESMO 2016 [75]	5%
Kutkowska 2017 [76]	6%
Raport - Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce [78]	3-7%

Z uwagi na brak odnalezionych polskich danych, odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP wyznaczono w oparciu o zagraniczne publikacje z przeglądów systematycznych opisanych w doniesieniu Solomon 2009 [77] oraz w analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori [74]. Do analizy włączono te publikacje, które dotyczyły pacjentów rasy kaukaskiej z ALK-dodatnim NDRP. W analizie przyjęto średnią ważoną wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Bergethon 2012 [30], Dai 2012 [31], Kwak 2010 [32], Martelli 2009 [33], Perner 2008 [34], Rodig 2009 [35], Salido 2011 [36], Sanders 2011 [37], Sequist 2011 [38], Shaw 2009 [39] oraz Boland 2009 [40], wynoszącą [REDACTED]

Tabela 69.
Liczba pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z rearanżacją w genie ALK	Odsetek
Bergethon 2012 [30]	1073	31	2,9%
Dai 2012 [31]	1387	49	3,5%
Kwak 2010 [32]	1500	82	5,5%
Martelli 2009 [33]	120	9	7,5%
Perner 2008 [34]	603	9	1,5%
Rodig 2009 [35]	358	20	5,6%

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z rearanżacją w genie ALK	Odsetek
Salido 2011 [36]	107	3	2,8%
Sanders 2011 [37]	55	5	9,1%
Sequist 2011 [38]	552	27	4,9%
Shaw 2009 [39]	141	19	13,5%
Boland 2009 [40]	335	6	1,8%