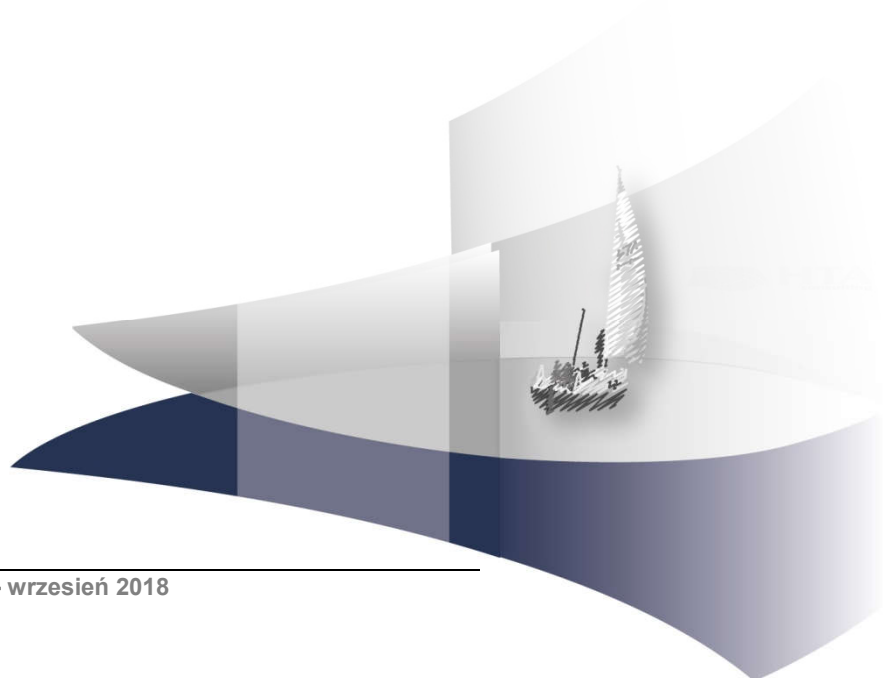


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ALEKTYNIB (ALECENSA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z UPRZEDNIO NIELECZONYM SYSTEMOWO, ZAAWANSOWANYM, ALK-DODATNIM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

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]

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
CIS	Cisplatyna
CPFS	Krzywa przeżycia wolnego do progresji przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (<i>Central nervous system progression free survival</i>)
CRB	Karboplatyna
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>)
GEM	Gemcytabina
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>)
PAC	Paklitaksel
P-CTH	Chemioterapia skojarzona zawierająca związki platyny (<i>Platinum-based chemotherapy</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
PMX	Pemetreksed
[REDACTED]	[REDACTED]
WIN	Winorelbina

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 w monoterapii u dorosłych pacjentów:

- których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym,
- z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) 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.

■ Metodyka

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

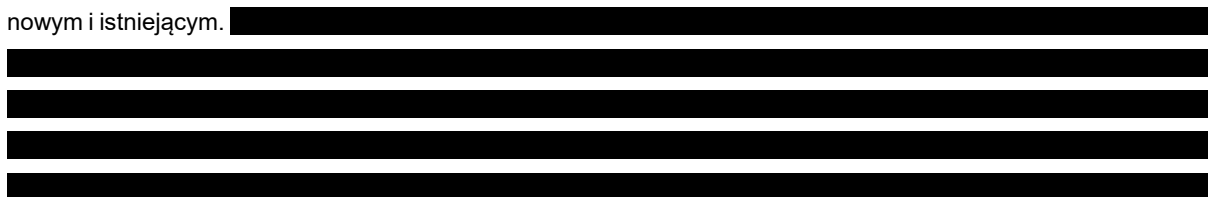
Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego, których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym. Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując odnalezione dane epidemiologiczne oraz dane Krajowego Rejestru Nowotworów odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuc w Polsce.

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 ośrodkowego układu nerwowego.

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 text]

Wyniki

Populacja

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text] Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym.

Alektynib jest skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w rozważanej populacji pacjentów chemioterapia standardowa, a także niż lek o podobnym mechanizmie działania – kryzotynib. Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostępność skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w 1. 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 w monoterapii u dorosłych pacjentów:

- których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym,
- z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),
- i z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK+).

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: gruczołowy, 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 chorych na NDRP. Jej obecność w dużym stopniu jest związana z gruczołowym 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 prawdopodobieństwo 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 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 kryzotynibu 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 na NDRP finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach programów lekowych:
 - kryzotynib (CRZ) – 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 terapii) oraz dla pacjentów z mutacją 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 z uwzględnieniem tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano prognozując liczebność populacji docelowej w latach 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 [REDACTED]

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2018 roku

Rok	Liczebność populacji docelowej
2018	[REDACTED]

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Alektynib nie jest obecnie finansowany w rozważanym wskazaniu, w związku z czym obecnie płatnik publiczny nie ponosi wydatków związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej z jego zastosowaniem. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie NDRP w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2018 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziałach 2.6, 2.13).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie NDRP w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED]

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku

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

1.4. Interwencja oceniana

Wskazania do stosowania: Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Alecensa® w monoterapii jest wskazany również w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej leczonych kryzotyningiem [10].

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 3-letnim horyzoncie czasowym (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 tym roku.
- Uwzględniono możliwość stosowania II linii leczenia po przerwaniu terapii ALC, CRZ oraz P-CTH w związku z wystąpieniem progresji choroby. Rozważono ścieżki leczenia: ALC > P-CTH, CRZ > P-CTH oraz P-CTH > CRZ / CTH.
- Po wystąpieniu progresji na II linii leczenia uwzględniono wyłącznie monitorowanie stanu zdrowia pacjentów i leczenie przeciwbólowe (zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej).

Założenia dotyczące szacowania liczebności populacji docelowej

- Liczbę nowych zachorowań na niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) w latach 2019-2021 określono korzystając z danych Krajowego Rejestru Nowotworów [12] oraz odnalezionych

polskich danych epidemiologicznych dotyczących występowania NDRP pośród chorych na raka płuc (uzasadnienie rozdz. 2.6).

- Odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) wśród pacjentów z NDRP w Polsce wyznaczono w oparciu o średnią ważoną z 10 badań epidemiologicznych, odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego (uzasadnienie rozdz. 2.6).
- 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 obliczono na podstawie średniej ważonej z publikacji Barni 2015 [13] oraz Wójcik 2009 [14].
- Częstość występowania rearanzacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP określono w oparciu o średnią ważoną z 9 badań epidemiologicznych (uzasadnienie rozdz. 2.6).
- Odsetek chorych z zaawansowanym NDRP o sprawności w stopniu 0–2 wg kryteriów ECOG wyznaczono na podstawie publikacji Carrato 2014 [15], Ramlau 2015 [16] oraz Czwojda 2000 [17].
- W oszacowaniach liczebności populacji nie uwzględniono kilku spośród kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów je spełniających). Założenie ma charakter konserwatywny.

Założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii

- W scenariuszu istniejącym założono, że rozpowszechnienie preparatu Alecensa® w terapii NDRP będzie utrzymywać się na poziomie zerowym. Uwzględniono podział rynku pomiędzy leki stosowane w ramach P-CTH.
- W scenariuszu nowym założono, że w pierwszym roku refundacji ALC przejmie średnio 40% udziałów rynku, a w kolejnych latach rozpowszechnienie ALC utrzymywać będzie się na poziomie 80%.

Założenia dotyczące kosztów

- Wydatki oszacowano biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej w zakresie odsetków pacjentów pozostających w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu).
- Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, II linia leczenia, monitorowania stanu zdrowia oraz leków przeciwbólowych po wystąpieniu progresji choroby podczas II linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty związane z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.
- Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są co cykl dla pacjentów otrzymujących leczenie I linii, z uwzględnieniem tygodniowego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
- Odsetkowi pacjentów przerywających terapię I linii naliczane są koszty kolejnej linii z uwzględnieniem średniego czasu trwania leczenia (wyznaczonego na podstawie median PFS z badania PROFILE 1007 – CRZ przez ██████████ P-CTH / CTH przez ██████████) i kosztów jednostkowych (leki, ich podanie, monitorowanie leczenia).

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
	Liczba nowych rozpoznań raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34)	Dane KRN	[12]
	Odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z nowotworami płuc	Durda 2017, Radwan-Rohrenscheff 2012, Suwinski 2012, Wrona 2010, Wójcik 2009, Chmielewska 2001, Opozda 2000, Radzikowska 2000, Słowik 2000	[14, 18–25]
Dane populacyjne	Odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)	Durda 2017, Krawczyk 2015, Powróżek 2014, Opoka 2013, Szumera-Cieckiewicz 2013, Suwinski 2012, Wójcik 2009, Chmielewska 2001, Czwojda 2000, Radzikowska 2000	[14, 17, 19, 20, 22, 24, 26–29]
	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	Barni 2015, Wójcik 2009	[13, 14]
	Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP	Bergethon 2012, Dai 2012, Martelli 2009, Rodig 2009, Salido 2011, Sanders 2011, Sequist 2011, Shaw 2009, Boland 2009	[30–38]
	Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-2 wg skali ECOG	Czwojda 2000, Ramlau 2015, Carrato 2014	[15–17]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie P-CTH oraz CRZ w scenariuszu istniejącym	Analiza problemu decyzyjnego	[8]
	Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym	Analiza weryfikacyjna dla produktu Xa kori [®] , założenie	[39]
Udziały	Udziały terapii w ramach 1 linii P - CTH	Analiza weryfikacyjna dla produktu Xalkori [®] , Schnabel 2012	[39, 40]
	Udziały terapii w ramach 2 linii po niepowodzeniu P - CTH	Analiza weryfikacyjna dla produktu Xalkori [®] , Schnabel 2012	[39, 40]
Zużycie zasobów	Dawkowanie ALC	ChPL	[10]
	Dawkowanie P - CTH, CTH	Analiza problemu decyzyjnego, Analiza ekonomiczna	[8, 41]
	Czas trwania leczenia	Analiza ekonomiczna	[41]
Koszty	Leki	Dane dostarczone przez Zamawiającego, Portal IKAR pro, Obwieszczenie MZ	[11, 42]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[41]

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 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 objętych leczeniem preparatem Alecensa®. W kolejnych latach analizy założono, że 80% pacjentów kwalifikujących się do proponowanego PL zostanie do niego włączonych.
4. Określono schematy dawkowania i jednostkowe koszty ALC oraz leków stosowanych w terapii opcjonalnymi schematami leczenia. Uwzględniono koszty podania leków, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby (w tym II linii terapii) oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.
5. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem ALC, CRZ oraz P-CTH oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej uwzględniono dane z analizy ekonomicznej [41] 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 istniejącego 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 H). 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 umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [43], 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 [44] 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 [45], 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 kryzotyningiem. 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.

[Redacted text block]

2.6. Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

1. Oszacowano liczbę pacjentów, u których po raz pierwszy diagnozowany jest rak oskrzela i płuca w kolejnych latach w Polsce.

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). Populacja docelowa obejmuje pacjentów dorosłych. Jednocześnie dane raportowane przez KRN są prezentowane przy uwzględnieniu 5-letnich grup wiekowych (i grupy 85+). Ze względu na sposób prezentacji danych KRN przyjęto, że liczba nowych przypadków raka oskrzela i płuca w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać danym o zapadalności dla tej jednostki chorobowej dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne – ALC jest droższy od alternatywnych schematów leczenia, a ze względu na wyższą zapadalność na raka oskrzela i płuca w późniejszym wieku założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

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). Oszacowanie liczby nowych rozpoznań nowotworu głowy i szyi w latach 2016-2021 zamieszczono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Prognoza liczby nowych zachorowań na raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34) na lata 2016 – 2021 – na podstawie danych KRN

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

2. Oszacowano liczbę pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z rakiem oskrzela i płuca w Polsce.

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z rakiem oskrzela i płuca odnaleziono w 8 publikacjach: Radwan-Rohrenscheff 2012 [18], Suwinski 2012 [19], Wójcik 2009 [14], Chmielewska 2001 [20], Opozda 2000 [21], Radzikowska 2000 [22], Słowik 2000 [21] oraz Durda 2017 [24]. Szczegóły dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.2).

Średni, ważony liczebnością grup pacjentów z poszczególnych publikacji, odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) wśród pacjentów z nowotworem płuc oszacowano na [REDACTED]

W tabeli poniżej (Tabela 5) przedstawiono oszacowaną liczbę nowych rozpoznań NDRP w kolejnych latach w Polsce.

Tabela 5.
Liczba nowych rozpoznań NDRP

Liczba pacjentów	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3. Oszacowano liczbę pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) wśród osób z NDRP odnaleziono w 10 publikacjach: Krawczyk 2015 [26], Powrózek 2014 [28], Opoka 2013 [29], Szumera-Cieckiewicz 2013 [27], Suwinski 2012 [19], Wójcik 2009 [14], Chmielewska 2001 [20], Czwojda 2000 [17], Radzikowska 2000 [22] oraz Durda 2017 [24]. Szczegóły dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.3).

Średni, ważony liczebnością grup pacjentów z poszczególnych publikacji, odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) wśród pacjentów z NDRP oszacowano na [REDACTED]

W tabeli poniżej (Tabela 6) przedstawiono oszacowaną liczbę nowych rozpoznań NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w kolejnych latach w Polsce.

Tabela 6.
Liczba nowych rozpoznań NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)

Liczba pacjentów	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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 miąższu 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.

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów w stadium zaawansowania IIIB – IV wśród pacjentów z NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) odnaleziono w jednej polskiej publikacji – Wójcik 2009 [14]. Z uwagi na małą liczebność próby w badaniu Wójcik 2009, dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet w celu uzupełnienia danych dostępnych w rozważanym zakresie. Odnaleziono jedno zagraniczne badanie, w którym raportowano odpowiedni podział pacjentów względem stadiów zaawansowania raka – Barni 2015 [13] – oraz dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT [48, 49]. Szczegóły dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.4).

Na potrzeby analizy przyjęto średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Barni 2015 i Wójcik 2009, wynoszącą ██████████. Wg rekomendacji Prezesa AOTMiT stadia najbardziej zaawansowane, stanowią ok. 60-80% nowo rozpoznanych przypadków NDRP [49], zatem oszacowana wartość jest spójna z rekomendacją.

W tabeli poniżej (Tabela 7) przedstawiono oszacowaną liczbę nowych rozpoznań NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV w kolejnych latach w Polsce.

Tabela 7.
Liczba nowych rozpoznań NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV

Liczba pacjentów	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	██████	██████	██████

5. Zawężono oszacowaną powyżej populację, uwzględniając wyłącznie pacjentów z obecnością rearanżacji w obrębie genu ALK

Dane dotyczące częstości występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów NDRP odnaleziono wyłącznie w publikacji Płużański 2012 [50]. W ramach przeglądu pełnej publikacji Płużański 2012 zidentyfikowano przegląd systematyczny Solomon 2009 [51]. Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania, w którym częstość występowania rearanżacji w genie ALK raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych, dodatkowo dokonano przeszukania niesystematycznego sieci Internet.

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu odnaleziono analizę wpływu na budżet dla produktu „Xalkori® (kryzotyrib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK”, ocenianą przez AOTMiT [52], wytyczne ESMO 2016 (ang. *Oncology Clinical Practice Guidelines*) [53], publikacje Kutkowska 2017 [54] oraz Raport „Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce” [55]. W analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori [52] w celu oszacowania częstości występowania rearanżacji w genie ALK przeprowadzono przegląd systematyczny badań klinicznych. Wyznaczona średnia częstość występowania rearanżacji w genie ALK wyniosła 4,3%. W publikacjach Kutkowska 2017 [54] częstość występowania rearanżacji w genie ALK raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. Szczegóły dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.5).

Z uwagi na brak odnalezionych polskich danych, odsetek pacjentów z ALK-dodatnim rakiem gruczołowym lub wielkokomórkowym lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka lub z NOS wyznaczono w oparciu o zagraniczne publikacje z przeglądów systematycznych w doniesieniu Solomon 2009 [51] oraz w analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori [52]. Do analizy włączono te publikacje, które dotyczyły pacjentów rasy kaukaskiej z ALK-dodatnim rakiem gruczołowym lub wielkokomórkowym lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka. W analizie przyjęto średnią ważoną wartość odsetka uzyskaną na podstawie danych z publikacji: Bergethon 2012 [30], Dai 2012 [31], Martelli 2009 [32], Rodig 2009 [33], Salido 2011 [34], Sanders 2011 [35], Sequist 2011 [36], Shaw 2009 [37] oraz Boland 2009 [38], wynoszącą ██████████

W tabeli poniżej (Tabela 8) przedstawiono oszacowaną liczbę nowych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV w kolejnych latach w Polsce.

Tabela 8.
Liczba nowych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV

Liczba pacjentów	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	████	████	████

6. Oszacowano liczbę pacjentów o sprawności 0-2 wg kryteriów ECOG z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwie publikacje Ramlau 2015 [16] oraz Czwojda 2000 [17], w których raportowano odsetek chorych z zaawansowanym NDRP o sprawności w stopniu 0 - 2 wg kryteriów ECOG. W doniesieniu Czwojda 2000 [17] raportowano dane dla populacji polskiej, natomiast publikacja Ramlau 2015 [16] dotyczyła populacji z Europy Środkowej, w tym z Polski. Z uwagi na małą liczebność próby w badaniu Czwojda 2000, jedyne badanie które dotyczyło wyłącznie populacji polskiej, dokonano przeszukania niesystematycznego sieci Internet. W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Carrato 2014 [15], które dotyczyło pacjentów

z NDRP z 8 krajów europejskich. Szczegóły dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2).

Średni, ważony liczebnością grup pacjentów z poszczególnych publikacji, odsetek pacjentów o sprawności 0-2 wg kryteriów ECOG wśród osób z NDRP oszacowano na [REDACTED]

W tabeli poniżej (Tabela 9) przedstawiono oszacowaną liczbę nowych pacjentów o sprawności 0-2 wg kryteriów ECOG (z ALK-dodatnim NDRP z rakiem gruczołowym lub wielkokomórkowym lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka lub z NOS w stadium IIIB i IV) z w kolejnych latach w Polsce

Tabela 9.

Liczba nowych pacjentów o sprawności 0-2 wg kryteriów ECOG (z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV)

Liczba pacjentów	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Nie uwzględniono pozostałych kryteriów 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:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nieuwzględnienie tych kryteriów wynika z braku danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów je spełniających. Zastosowane podejście jest konserwatywne (wpływa potencjalnie na przeszacowanie liczebności populacji docelowej).

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono poszczególne parametry oraz kroki uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji docelowej ([REDACTED]).

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

Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaniami poszczególnych parametrów wykorzystanych do wyznaczenia liczebności populacji docelowej, w ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne założenia. W analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori® (kryzotynib) [39], przedstawiono opinie ekspertów, którzy wskazali że liczebność populacji dla kryzotynibu w PL w I linii leczenia może wynosić ok. 250 -300 osób. Kryteria kwalifikacji dla CRZ stosowanego w I linii terapii ALK+ NDRP (zawarte w projekcie programu lekowego) są bardzo zbliżone do proponowanego PL dla ALC. [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 kryzotynibem.

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 (rozdz. A.2.2.1). Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z rakiem oskrzela i płuca odnaleziono w 8 publikacjach: Radwan-Rohrenscheff 2012 [18], Suwinski 2012 [19], Wójcik 2009 [14], Chmielewska 2001 [20], Opozda 2000 [21], Radzikowska 2000 [22], Słowik 2000 [21] oraz Durda 2017 [24]. Szczegóły dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2.2). Średni, ważony liczebnością grup pacjentów z poszczególnych publikacji, odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) wśród pacjentów z nowotworem płuc oszacowano na [REDACTED]. Parametry dotyczące liczby pacjentów, u których po raz pierwszy diagnozowany jest rak oskrzela i płuca oraz odsetka osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca wyznaczono z wykorzystaniem tych samych danych oraz metodyki obliczeń, co w przypadku szacowania liczebności populacji docelowej (rozdz. 2.6). Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z odsetka pacjentów w stadium zaawansowania IIIB – IV wśród pacjentów z NDRP odnaleziono w dwóch polskich publikacjach Wójcik 2009 [14], Chmielewska 2001 [20] oraz w badaniu Barni 2015 [13], które dotyczyło włoskiej populacji. Na potrzeby analizy przyjęto średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji: Barni 2015, Chmielewska 2001 i Wójcik 2009, wynoszącą [REDACTED] (Tabela 12).

Tabela 12.
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 [14]	200	105	52,50%
Barni 2015 [13]	680	455	66,91%
Chmielewska 2001 [20]	803	358	44,58%

a) odsetek wśród ogółu pacjentów z NDRP

Liczbę nowych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP oszacowano w oparciu o zagraniczne publikacje z przeglądów systematycznych opisanych w doniesieniu Solomon 2009 [51] oraz w analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori [52]. 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 [56], Martelli 2009 [32], Perner 2008 [57], Rodig 2009 [33], Salido 2011 [34], Sanders 2011 [35], Sequist 2011 [36], Shaw 2009 [37] oraz Boland 2009 [38], wynoszącą [REDACTED] (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczba pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z rearanzacją w genie ALK	Odsetek
Bergethon 2012 [30]	1073	31	2,9%
Dai 2012 [31]	1387	49	3,5%
Kwak 2010 [56]	1500	82	5,5%
Martelli 2009 [32]	120	9	7,5%
Perner 2008 [57]	603	9	1,5%
Rodig 2009 [33]	358	20	5,6%
Salido 2011 [34]	107	3	2,8%
Sanders 2011 [35]	55	5	9,1%
Sequist 2011 [36]	552	27	4,9%
Shaw 2009 [37]	141	19	13,5%
Boland 2009 [38]	335	6	1,8%

W poniższej tabeli zestawiono poszczególne parametry oraz kroki uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana ([REDACTED]).

ustabilizowaniu się jego udziałów). Kryteria kwalifikacji do projektu programu lekowego dla CRZ w I linii terapii są bardzo zbliżone do proponowanego PL dla ALC, a oba leki należą do tej samej grupy leków (inhibitory ALK) i charakteryzują się wyższą skutecznością niż dostępne obecnie opcje terapeutyczne. W związku z tym na potrzeby analizy założono, że po wprowadzeniu finansowania ALC ze środków publicznych, jego rozpowszechnienie w I linii leczenia, po ustabilizowaniu się sytuacji na rynku wynosić będzie 80%. Założono, że udziały ALC ustabilizują się na wspomnianym poziomie od początku drugiego roku refundacji, a w pierwszym roku refundacji ALC przejmie średnio 40% udziałów rynku.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant maksymalny, w którym ALC przejmie 100% udziałów rynku, w całym horyzoncie czasowym analizy (lata 2019-2021). Dodatkowo, w wariacie analizy zakładającym refundację CRZ w scenariuszu istniejącym, założono, że ALC (jako lek o wyższej skuteczności niż CRZ) przejmie 50% udziałów rynku w pierwszym roku refundacji ALC oraz 100% udziałów w kolejnych latach.

2.8.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 15) zestawiono zakładane w analizie rozpowszechnienie poszczególnych opcji terapeutycznych dla rozważanych wariantów analizy.

Tabela 15.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszach istniejącym oraz nowym – założenia analizy

Interwencja	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Wariant podstawowy						
ALC	0%	0%	0%	40%	80%	80%
P-CTH	100%	100%	100%	60%	20%	20%
CRZ	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Wariant B1 (maksymalne rozpowszechnienie ALC)						
ALC	0%	0%	0%	100%	100%	100%
P-CTH	100%	100%	100%	0%	0%	0%
CRZ	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Wariant B2 (refundacja CRZ)						
ALC	0%	0%	0%	40%	80%	80%
P-CTH	20%	20%	20%	20%	20%	20%
CRZ	80%	80%	80%	40%	0%	0%

2.9. Szczegółowe udziały w I i II linii terapii

P-CTH w I i II linii terapii (po niepowodzeniu ALC i CRZ)

Częstość stosowania schematów wchodzących w skład terapii P-CTH oszacowano na podstawie danych zawartych w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori® [39] oraz publikacji Schnabel 2012 [40]. W publikacji Schnabel 2012 opisano wyniki międzynarodowego badania przeprowadzonego w latach 2009–2011 w różnych państwach europejskich.

Udział PMX przyjęto zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori® w pierwszej linii terapii ALK-dodatniego NDRP [39], z których wynika że obecny udział PMX wśród stosowanych w Polsce schematów chemioterapii może wynosić co najmniej 40% (ok. 20% wg danych z Schnabel 2012), i wykazuje trend wzrostowy. Założono, że udziały pozostałych schematów stosowanych w ramach P-CTH ulegną proporcjonalnemu zmniejszeniu względem danych prezentowanych w publikacji Schnabel 2012. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów przedstawione w najnowszej analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori® (stosowanego u pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ROS-1) [59], tj. 60-70% rozpowszechnienie schematu PMX + CIS w I linii terapii, przyjęte w analizie założenie odnośnie rozpowszechnienia PMX ma charakter konserwatywny.

Dodatkowo uwzględniono warianty analizy, w których wszyscy pacjenci w ramieniu P-CTH stosują w I linii leczenia schemat DCT+CIS lub PMX+CIS, tj. najtańszy oraz najdroższy z dostępnych schematów chemioterapii, który może zostać zastosowany w ramach P-CTH.

Tabela 16.
Częstość stosowania schematów leczenia wchodzących w skład P-CTH

Schemat	Wariant podstawowy	Wariant minimalny (C1)	Wariant maksymalny (C2)
DCT + CIS	0,00%	100,00%	0,00%
WIN + CIS	48,66%	0,00%	0,00%
GEM + CIS	9,33%	0,00%	0,00%
PAC + CRB	2,01%	0,00%	0,00%
PMX + CIS	40,00%	0,00%	100,00%

II linia terapii po niepowodzeniu P-CTH

Jak wspomniano wcześniej, w II linii leczenia po niepowodzeniu P-CTH uwzględniono stosowanie CRZ lub chemioterapii (CTH) w formie monoterapii z wykorzystaniem leków II generacji tj. DCT i PMX.

Rozpowszechnienie CRZ stosowanego w ramach PL w II 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). Biorąc pod uwagę, że CRZ jest lekiem z wyboru w rozważanej populacji pacjentów, jego rozpowszechnienie już w okresie początkowych miesięcy finansowania jest stosunkowo wysokie, a opinie ekspertów wskazują

na 80-100% docelowe rozpowszechnienie leku (informacje przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori® [39]), w analizie podstawowej przyjęto, że CRZ stosowany będzie u 80% pacjentów w II linii terapii po niepowodzeniu P-CTH. W ramach analizy wrażliwości przetestowano maksymalny wariant, w którym udziały CRZ wynoszą 100% oraz wariant, w którym CRZ ma mniejsze udziały od tych wskazywanych przez ekspertów.

Tabela 17.
Udziały terapii w ramach drugiej linii po niepowodzeniu P-CTH

Substancja	Wariant podstawowy	Wariant D1	Wariant D2
CRZ	80%	60%	100%
CTH	20%	40%	0%

Nie zidentyfikowano polskich danych pozwalających na oszacowanie udziałów DCT i PMX w ramach CTH w II linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Odnaleziono informacje w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori®, gdzie przedstawiono opinie ekspertów, z których wynika że obecny udział PMX wśród stosowanych w Polsce schematów chemioterapii skojarzonych z pochodnymi platyny w I linii leczenia z populacji z ALK-dodatnim NDRP może wynosić ok. 40% - 100%, i wykazuje trend wzrostowy. W związku z powyższym założono, że PMX oraz DCT w II linii leczenia mają taki sam udział. (Tabela 18).

Tabela 18.
Częstość stosowania schematów leczenia wchodzących w skład CTH

Substancja	Wartość
DCT	50%
PMX	50%

2.10. Dawkowanie

Schemat dawkowania ALC, CRZ oraz leków stosowanych w ramach P-CTH, CTH ustalono w oparciu o ChPL poszczególnych substancji, dawkowanie WIN ustalono na podstawie ChPL oraz wytycznych PTOK 2013, natomiast PAC – na podstawie wytycznych PTOK 2013. Schematy dawkowania przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Schematy dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania	Źródło
Alektynib	600 mg	2 razy na dobę codziennie	ChPL [10]
Kryzotynib	250 mg	2 razy na dobę codziennie	ChPL [60]
Docetaksel	75 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [60–62][59–61]
Pemetreksed	500 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [64–70]

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania	Źródło
Gemcytabina	1250 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co tydzień	ChPL [71–74]
Winorelbina	25-30 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co tydzień	ChPL [75–77], PTOK 2013 [78]
Paklitaksel	200 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	PTOK 2013 [78]
Cisplatyna	75 mg/m ² p.c. w skojarzeniu z DCT i PMX 100 mg/m ² p.c. w skojarzeniu z GEM i WIN	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL [79–81]
Karboplatyna	551 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	ChPL[82–85]

W przypadku stosowania DCT oraz PMX zaleca się podanie dodatkowej premedykacji. Założenia dotyczące dawkowania dodatkowych substancji pomocniczych związanych z premedykacją PMX oraz DCT przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [41]. Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym [41].

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

Tabela 20.
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)

2.10.1.1. Powierzchnia ciała pacjentów

Dawkowanie schematów wchodzących w skład terapii P-CTH oraz CTH zależy od powierzchni ciała pacjentów. W związku z tym wyznaczono średnią powierzchnię ciała pacjentów z analizowanej populacji. W tym celu skorzystano z wyników analizy ekonomicznej. W analizie ekonomicznej średnią powierzchnię ciała wyznaczono na podstawie danych z badania ALEX (masy ciała oraz wzrostu pacjentów) przy użyciu wzoru Du Bois na poziomie ██████████. Powierzchnia ciała pacjentów determinuje koszty P-CTH oraz CTH, w związku z tym zmianę wartości parametru przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Uwzględniono zmianę parametru o +/- 20% względem wartości uwzględnionej w analizie podstawowej (warianty E1 oraz E2).

Tabela 21.
Powierzchnia ciała pacjentów – założenia analizy

Wariant analizy	Powierzchnia ciała pacjentów
Wariant podstawowy	██████████
Wariant E1	██████████

Wariant analizy	Powierzchnia ciała pacjentów
Wariant E2	██████████

2.11. Czas trwania leczenia w I i II linii terapii

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem ALC, CRZ oraz P-CTH w I linii leczenia w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wymaga oszacowania czasu trwania terapii tymi lekami. Zgodnie z zapisami proponowanego PL oraz PL B.6 leczenie ALC i CRZ kontynuowane jest do chwili wystąpienia progresji [46]. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Czas trwania terapii P-CTH w pierwszej linii leczenia również oszacowano na podstawie danych z CUA dotyczących PFS.

██████████ W przypadku P-CTH, analogicznie jak w CUA, uwzględniono wyniki porównania pośredniego z ALC, a uzyskany współczynnik HR odniesiono do krzywej PFS dla ALC.

W ramach analizy wrażliwości rozważono rozkład kohorty z analizy ekonomicznej uzyskany przy uwzględnieniu alternatywnych założeń odnośnie do krzywych PFS testowanych w ramach tej analizy, przy czym uwzględniono wyłącznie warianty skrajne ze względu na wyniki uzyskiwane w zakresie całkowitych kosztów inkrementalnych dla porównania ALC z P-CTH (warianty F1, F2 i F3).

Tabela 22.
Czas trwania leczenia – wybór krzywych PFS – założenia analizy

Wariant analizy	Krzywa PFS dla ALC	Krzywa PFS dla CRZ	HR – P-CTH vs ALC
Wariant podstawowy	██████████	██████████	██████████
Wariant F1	██████████	██████████	██████████
Wariant F2	██████████	██████████	██████████
Wariant F3	██████████	██████████	██████████

a) w oparciu o wartości współczynnika HR odpowiadające oszacowanym w analizie ekonomicznej granicom przedziału ufności dla HR

Dodatkowo przetestowano wariant analizy (testowany również w ramach analizy ekonomicznej), w którym czas trwania leczenia ALC i CRZ modelowany jest w oparciu o krzywe TTOT (wariant G1).

W przypadku P-CTH, ze względu na brak odpowiednich danych, czas trwania leczenia modelowany jest zawsze w oparciu o dane dotyczące PFS.

Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.

W analizie przyjęto, że pacjenci stosujący ALC i CRZ w I linii terapii, po wystąpieniu progresji choroby otrzymują P-CTH, natomiast pacjenci otrzymujący P-CTH w I linii terapii, po wystąpieniu progresji choroby mogą otrzymać CTH lub CRZ. Koszty II linii leczenia naliczane są odsetkowi pacjentów, u których wystąpiła progresja na I linii terapii, z uwzględnieniem czasu trwania terapii P-CTH, CTH oraz CRZ, wyznaczonych na podstawie danych z badania PROFILE 1007 [86].

Tabela 23.
Czas trwania II linii leczenia dla poszczególnych terapii

Interwencja	Czas [tyg.]
CTH	■
P-CTH	■
CRZ	■

2.12. Przeżycie całkowite pacjentów

W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem pacjentów po wystąpieniu progresji choroby konieczne jest uwzględnienie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (opisanych powyżej) i przeżycia całkowitego pacjentów – liczba pacjentów w stanie „progresja” wyznaczana jest jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów w stanie OS i PFS. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane z analizy ekonomicznej [41] dotyczące rozkładu kohorty pacjentów w kolejnych cyklach wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Szczegółowe dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w tym zakresie przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane”.

■ W przypadku P-CTH, analogicznie jak w CUA, uwzględniono wyniki porównania pośredniego z ALC, a uzyskany współczynnik HR odniesiono do krzywej OS dla ALC. Założenia dotyczące krzywych PFS przedstawiono w poprzednim rozdziale.

Tabela 24.
Przeżycie pacjentów – krzywe OS – założenia analizy

Zakres danych	Założenia
Krzywa OS dla ALC	■
Krzywa OS dla CRZ	■
HR - P-CTH vs ALC	■

Koszty II linii terapii naliczane są wszystkim pacjentom opuszczającym stan PFS w sposób uproszczony, tj. z uwzględnieniem średniego czasu trwania leczenia II linii – koszty rozłożone równomiernie na kolejne cykle, począwszy od chwili wystąpienia progresji. Dane dotyczące OS

zaimplementowane w analizie nie są zatem bezpośrednio uwzględniane przy szacowaniu kosztów II linii terapii.

Po wystąpieniu progresji na II linii terapii w analizie uwzględniane jest wyłącznie monitorowanie stanu zdrowia pacjentów oraz leczenie przeciwbólowe (zgodnie z założeniami CUA). Ze względu na konstrukcję modelu (szczegóły powyżej), nie ma możliwości wyodrębnienia momentu, w którym występuje progresja u pacjentów poddawanych II linii terapii. W związku z tym koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów oraz leczenie przeciwbólowego naliczane są wszystkim pacjentom od chwili wystąpienia progresji na I linii terapii do zgonu. Tym samym wydatki związane z omawianą kategorią kosztów są przeszacowane (naliczane również w okresie, dla którego uwzględnione są koszty II linii terapii, w tym monitorowanie stanu zdrowia pacjentów). Przyjęte założenie ma charakter konserwatywny. Jednocześnie, biorąc pod uwagę stosunkowo niewielkie koszty jednostkowe monitorowania stanu zdrowia pacjentów oraz leczenia przeciwbólowego, przyjęte założenie nie ma istotnego wpływu na uzyskiwane wyniki analizy.

Ze względu na znikomy wpływ zmiany założeń odnośnie do OS na wyniki analizy (założenia determinujące wyłącznie wielkość kosztów po progresji na II linii), w analizie nie uwzględniono alternatywnych założeń odnośnie do OS, uwzględnianych w ramach analizy ekonomicznej.

2.13. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii (obejmujące również koszt kwalifikacji, w tym diagnostyki molekularnej nieprawidłowości w genie ALK),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji (koszty II linii leczenia, koszty po progresji na II linii),
- koszty leczenia przerzutów do OUN (uwzględnione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości).

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*[45].

Alektynib nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.

[Redacted Table]

2.13.1.2. Koszty pozostałych interwencji

Zgodnie z podejściem uwzględnionym w analizie ekonomicznej w opcji analizy [Redacted] koszty pozostałych interwencji 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. [42]. Dodatkowo, w ramach opcji [Redacted] w ramach 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.

Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym [41].

Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena za mg	
	WLR	DGL
Docetaksel	3,72 zł	0,77 zł
Pemetreksed	5,53 zł	2,97 zł
Gemcytabina	0,10 zł	0,05 zł
Winorelbina	2,27 zł	2,18 zł
Paklitaksel	0,80 zł	0,36 zł
Cisplatyna	0,77 zł	0,49 zł
Karboplatyna	0,26 zł	0,23 zł
Kryzotyn b	1,82 zł	0,68 zł

WLR – Wykaz leków refundowanych

Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP oszacowano zgodnie z analizą ekonomiczną [41]. Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym [41].

Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
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 28.
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+CIS	0,00 zł	0,00 zł	32,86 zł	37,38 zł
PMX+CIS	0,00 zł	3,75 zł	16,43 zł	28,06 zł

Przed podaniem paklitakselu u wszystkich pacjentów również należy zastosować premedykację, która powinna składać się z kortykosteroidów (deksametazon), leków przeciwhistaminowych (difenhydramina) oraz antagonistów receptora H₂ (cymetydyna lub ranitydyna). Zgodnie z ChPL wszystkie substancje podawane są we wlewie dożylnym 30 do 60 minut przed podaniem paklitakselu.

W związku z tym koszt substancji (również koszt podania) ponosi świadczeniodawca i jest on wliczonych w koszt hospitalizacji związanej z podaniem paklitakselu.

2.13.1.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono koszty poszczególnych schematów terapii w zależności od przyjętych założeń analizy (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszt poszczególnych terapii leczenia na cykl – uwzględnione w analizie

Schemat	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjent	
Terapie uwzględnione w I linii leczenia				
ALC				
CRZ (wyłącznie w AW)	2 379,65 zł	6 374,46 zł	2 379,65 zł	6 374,46 zł
P-CTH w 1 cyklu* (wariant podstawowy)	1 228,03 zł	2 186,31 zł	1 234,19 zł	2 192,46 zł
P-CTH w kolejnych cyklach* (wariant podstawowy)	1 228,03 zł	2 186,31 zł	1 232,69 zł	2 190,96 zł
P-CTH w 1 cyklu* (wariant C1)	195,82 zł	615,41 zł	200,35 zł	619,93 zł
P-CTH w kolejnych cyklach* (wariant C1)	195,82 zł	615,41 zł	200,35 zł	619,93 zł
P-CTH w 1 cyklu* (wariant C2)	2 653,20 zł	4 905,98 zł	2 668,58 zł	4 921,36 zł
P-CTH w kolejnych cyklach* (wariant C2)	2 653,20 zł	4 905,98 zł	2 664,83 zł	4 917,61 zł
Terapie uwzględnione w II linii leczenia				
CRZ	2 379,65 zł	6 374,46 zł	2 379,65 zł	6 374,46 zł
P-CTH w 1 cyklu	409,34 zł	728,77 zł	411,40 zł	730,82 zł
P-CTH w kolejnych cyklach	409,34 zł	728,77 zł	410,90 zł	730,32 zł
CTH w 1 cyklu	453,84 zł	886,92 zł	457,16 zł	890,24 zł
CTH w kolejnych cyklach	453,84 zł	886,92 zł	456,53 zł	889,61 zł

*Koszt 3 tygodniowy

2.13.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Założenia dotyczące pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [41]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej przy szacowaniu kosztów podania, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów leczenia przerzutów do OUN (uwzględnionymi wyłącznie w ramach analizy wrażliwości) są również założeniami tej analizy. Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym. W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów leczonych w ramach I linii terapii, w II linii leczenia pacjentom naliczane

są, oprócz kosztów leków, również koszty związane podaniem leków oraz monitorowaniem stanu zdrowia. Po wystąpieniu progresji u pacjentów poddawanych terapii II linii naliczane są wyłącznie koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta oraz stosowaniem leków przeciwbólowych.

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 krzywą 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 [41].

Zestawienie wartości uwzględnionych w analizie wpływu na budżet zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	ALC	CRZ	P-CTH
Koszty podania leków na cykl	0,00 zł	0,00 zł	598,07 zł ^{a)} / 378,56 zł ^{b)} / 378,56 zł ^{c)}
Koszty monitorowania terapii na cykl	■	61,95 zł	31,09 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (koszt na pacjenta leczonego daną interwencją) na cykl	■	■	■
Koszty leczenia po progresji choroby na II linii terapii (na cykl)	NFZ	55,96 zł	
	NFZ + pacjent	71,72 zł	
Koszty leczenia przerzutów do OUN ^{d)}		4 610,38 zł	

*3 tygodniowy koszt w przypadku terapii P-CTH, a) wariant podstawowy, b) wariant C1, c) wariant C2, d) 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: udziały terapii w pierwszej linii leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym,
- wariant C: udziały terapii wchodzących w skład P-CTH w I linii terapii,
- wariant D: udziały terapii w II linii leczenia po niepowodzeniu P-CTH,
- wariant E: powierzchnia ciała pacjentów,
- wariant F: efektywność interwencji z CUA (wyłącznie założenia odnośnie PFS),
- wariant G: czas trwania leczenia I linii terapii ALC i CRZ,
- wariant H: koszty leczenia przerzutów do OUN.

We wszystkich wariantach jednokierunkowej analizie wrażliwości obliczono 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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 zmieniają 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 uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Tabela 47.
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.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie alektynib 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 genu ALK uprzednio nieleczeni systemowo nie mają dostępu do leczenia celowanego. Finansowanie preparatu Alecensa® pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonej potrzeby pacjentów jaką jest dostęp do celowanego skutecznego leczenia w I linii leczenia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted] Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym. Alektynib ponadto jest skuteczniejszy niż

aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia standardowa, a także niż lek o podobnym mechanizmie działania – kryzotynib.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest dostępność skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w 1. linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK.

6. OGRANICZENIA

- 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 kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym oraz rozpowszechnienie CRZ po niepowodzeniu I linii terapii P-CTH wyznaczono w oparciu dane prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori® (kryzotynib) [39], które pochodziły z opinii ekspertów, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania. Biorąc po uwagę krótki czas finansowania ze środków publicznych produktu Xalkori® jest to najlepsze źródło danych.
- Rozpowszechnienie PMX w ramach CTH w II linii leczenia oszacowano w oparciu o dane dotyczące I linii leczenia PMX w połączeniu z pochodnymi platyny [39], co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania.
- W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.
- Koszty II linii terapii naliczane są w analizie w sposób uproszczony, tj. wszystkim pacjentom opuszczającym stan PFS (na I linii terapii) przez okres odpowiadający zakładanemu średniemu czasowi trwania terapii II linii. Nie jest zatem uwzględniane zróżnicowanie czasu trwania terapii II linii u poszczególnych pacjentów.
- Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów oraz leczenie przeciwbólowego naliczane są wszystkim pacjentom od chwili wystąpienia progresji na I linii terapii do zgonu. Tym samym wydatki związane z omawianą kategorią kosztów są przeszacowane (naliczane również w okresie, dla którego uwzględnione są koszty II linii terapii, w tym monitorowanie stanu zdrowia pacjentów). Przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet było 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 u dorosłych pacjentów, których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym, 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.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie ogólnodostępnych danych KRN oraz danych epidemiologicznych. Część parametrów oszacowano na podstawie zagranicznych danych ze względu na brak odnalezionych polskich źródeł, a uzyskane wartości są zbliżone do danych przedstawianych w rekomendacjach Prezesa AOTMiT. Dodatkowo w oszacowaniach liczebności populacji nie uwzględniono kilku spośród kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów je spełniających; założenie konserwatywne). Pomimo, iż wielkość populacji docelowej zależy od niepewnych parametrów, analiza wrażliwości pozwala na oszacowanie niepewności związanej z wielkością populacji.

Założenia dotyczące udziałów poszczególnych schematów chemioterapii w ramach P-CTH, udziałów CRZ w II linii leczenia po niepowodzeniu P-CTH, a także udziałów PMX i DCT w ramach CTH w II linii leczenia po niepowodzeniu P-CTH ustalono tak, by jak najbardziej realnie oszacować wydatki ponoszone w warunkach polskich. W konsekwencji poszczególne założenia odbiegają od odpowiednich założeń analizy ekonomicznej, w której dane dobrano tak, by zachować spójność danych klinicznych i kosztowych.

Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym określono w oparciu o dane prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori® (kryzotynib). [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym zasadne jest przyjęcie założenia, że analogiczne jak w przypadku CRZ – udziały ALC po ustabilizowaniu się sytuacji na rynku wynosić będą 80%.

[REDACTED] Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w monoterapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, których nie leczono uprzednio systemowo o charakterze paliatywnym. Alektynib ponadto jest skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia standardowa, a także niż lek o podobnym mechanizmie działania – kryzotynib.

Pozytywna decyzja o refundacji alektynibu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów, jaką jest dostępność skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie w 1. linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK.

25. Wrona A, Jassem J. (2009) The new TNM classification in lung cancer. *Oncology in Clinical Practice* 5(6):250–260.
26. Krawczyk P, Ramlau R, Chorostowska-Wynimko J, Powrózek T, Lewandowska MA, Limon J, Wasąg B, Pankowski J, Kozielski J, Kalinka-Warzocha E, Szczęsa 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.
27. Szumera-Ciećkiewicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, Kowalski DM, Głogowski M, Krzakowski M, Siedlecki JA, Wągradzki 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.
28. 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.
29. Opoka L, Szolkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bistry 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.
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. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Boland JM, Erdogan S, Vasmatazis 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.
39. AOTMiT. (2013) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) 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_\[kryzotynib\]_29.06.2017_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf).
40. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
41. ██████████. Analiza ekonomiczna. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. HTA Consulting 2017.
42. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (6.9.2017).
43. 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).

44. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (6.9.2017).
45. 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).
46. [REDACTED]
47. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377(9):829–838.
48. 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).
49. 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://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=420> (30.10.2017).
50. Płużański A, Piórek A, Krzakowski M. (2012) Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 16(6):480–484.
51. 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.
52. 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).
53. Clinical Practice Guidelines on Lung Cancer | ESMO. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours> (30.10.2017).
54. 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.
55. Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce.pdf. Dostęp: http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/Rak%20p%C5%82uca_standardy%20diagnostyki%20i%20leczenia%20w%20Polsce.pdf (30.10.2017).
56. 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.
57. 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.
58. Rekomendacja nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia Refundacją produktu leczniczego: Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twarde, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twarde, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/REK/RP_Xalkori_45_2017.pdf.
59. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_ROS1_2018.01.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_ROS1_2018.01.05.pdf) (15.1.2018).
60. Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136171/anx_136171_pl.pdf (9.8.2017).
61. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord (docetaxel). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (6.9.2017).
62. Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel - Ebewe (docetaxel). Dostęp: <http://bazalekow.info/docetaxel-ebewe-5909990777006> (6.9.2017).
63. Charakterystyka produktu leczniczego Camitotic (docetaxel). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-05_Camitotic_SPC_V03_V04_V05_V06_final_21042011.pdf (6.9.2017).
64. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta (pemetreksed). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200409208268/anx_8268_pl.pdf (23.11.2017).
65. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150918132811/anx_132811_pl.pdf.

66. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Alvogen (pemetreksed). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160211000000-299_D-20160324000711.pdf.
67. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135286/anx_135286_pl.pdf.
68. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark (pemetreksed). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Pemetrexed_Glenmark.pdf.
69. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Zentiva (pemetreksed). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-PemetrexedZentiva.pdf>.
70. Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Adamed (pemetreksed). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/pemetreksed-adamed>.
71. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabine Accord (gemcytabina). Dostęp: <https://bazalekow.info/gemcitabine-accord-5909990924868> (27.10.2017).
72. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord (gemcytabina). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabinumaccord_0.pdf (27.10.2017).
73. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcit (gemcytabina). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2010-08-26_23.08.2010_Gemcit_SPC.pdf (27.10.2017).
74. Charakterystyka produktu leczniczego Gemsol (gemcytabina). Dostęp: <https://bazalekow.info/gemsol-5909990870998> (27.10.2017).
75. Charakterystyka produktu leczniczego Navirel (winorelbina). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-22_20110212_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf (27.10.2017).
76. Charakterystyka produktu leczniczego Neocitec (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20059> (27.10.2017).
77. Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Accord (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37020> (27.10.2017).
78. 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%20opłucnej.pdf (30.10.2017).
79. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Teva (cisplatyna). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/cisplatin-teva/> (4.12.2017).
80. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc25619/cisplatin-ebewe-dokument.pdf> (4.12.2017).
81. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/cisplatinum_accord_spc_0.pdf (4.12.2017).
82. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (6.12.2017).
83. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-04-04_pl_carboplatin_pfizer_lpd_4.2_4.3_6.6_final_clean.pdf (6.12.2017).
84. Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-09-21_SPC_PL_clean_Carboplatin.pdf (6.12.2017).
85. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-20_carboplatin-ebewe_chpl.pdf (6.12.2017).
86. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu Y-L, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, i in. (2013) Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 368(25):2385–2394.
87. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (6.9.2017).
88. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (30.10.2017).
89. Borek E, Poborski W, Tomiczek A, Kanarkiewicz M, Skowron A. (2016) Farmakoekonomiczna ocena II rzutu chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. *72(5):275–285*.
90. 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.
91. Brenner DR, Amos CI, Brhane Y, Timofeeva MN, Caporaso N, Wang Y, Christiani DC, Bickeböller 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.
92. 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 in Olsztyn between 2003 and 2006. *Nowotwory. Journal of Oncology* 65(1):14–22.

93. 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.
94. Pruszko C. (2014) Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. 10(2):63–67.
95. 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.
96. Duchnowska R. (2010) Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. 78(6):439–444.
97. Ramlau R, Płużańska A, Szczęsna A, Karnicka-Młodkowska H, Wojtukiewicz M, Oklek K, Folcik K, Gałęba A, Spychalski 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.

9. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba nowych rozpoznań NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomorkowym lub z przewaga utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku	12
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	15
Tabela 4.	Prognoza liczby nowych zachorowań na raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34) na lata 2016 – 2021 – na podstawie danych KRN	19
Tabela 5.	Liczba nowych rozpoznań NDRP	20
Tabela 6.	Liczba nowych rozpoznań NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomorkowym lub z przewaga utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS)	20
Tabela 7.	Liczba nowych rozpoznań NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomorkowym lub z przewaga utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV	21
Tabela 8.	Liczba nowych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomorkowym lub z przewaga utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV	22
Tabela 9.	Liczba nowych pacjentów o sprawności 0-2 wg kryteriów ECOG (z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomorkowym lub z przewaga utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV)	23
		24
		25
Tabela 12.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB i IV	26
Tabela 13.	Liczba pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomorkowym rakiem płuca	26
		27
Tabela 15.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszach istniejącym oraz nowym – założenia analizy	28
Tabela 16.	Częstość stosowania schematów leczenia wchodzących w skład P-CTH	29
Tabela 17.	Udziały terapii w ramach drugiej linii po niepowodzeniu P-CTH	30
Tabela 18.	Częstość stosowania schematów leczenia wchodzących w skład CTH	30
Tabela 19.	Schematy dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie	30
Tabela 20.	Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie	31
Tabela 21.	Powierzchnia ciała pacjentów – założenia analizy	31
Tabela 22.	Czas trwania leczenia – wybór krzywych PFS – założenia analizy	32
Tabela 23.	Czas trwania II linii leczenia dla poszczególnych terapii	33
Tabela 24.	Przeżycie pacjentów – krzywe OS – założenia analizy	33
		35
Tabela 26.	Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie	36
Tabela 27.	Koszty jednostkowe substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP	36
Tabela 28.	Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP	36
Tabela 29.	Koszt poszczególnych terapii leczenia na cykl – uwzględnione w analizie	37
Tabela 30.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	38
		40
		40
		41
		41
		42
		43
		43
		44
		45
		45



	46
	46
	47
	48
	48
	48
Tabela 47.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu alektynibu ze środków publicznych	50
Tabela 48.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	65
Tabela 49.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	67
	68
	69
	69
	70
	71
	71
	72
	72
Tabela 58.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed	74
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	75
Tabela 60.	Liczba nowych zachorowań na nowotwory oskrzela i płuca (ICD-10: C34) – dane KRN ..	77
Tabela 61.	Prognoza liczby nowych zachorowań na oskrzela i płuca (ICD-10: C34) na lata 2016 - 2021 – na podstawie danych KRN	77
Tabela 62.	Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród chorych na raka płuca	78
Tabela 63.	Odsetek pacjentów z NDRP w populacji pacjentów z rakiem płuca – uwzględniony w analizie	79
Tabela 64.	Odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS).....	79
Tabela 65.	Odsetek pacjentów z NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) w stadium IIIB i IV.....	81
Tabela 66.	Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP	81
Tabela 67.	Odsetek pacjentów z ALK-dodatnim NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS).....	82
Tabela 68.	Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-2 wg skali ECOG.....	83

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

Tabela 48.

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. 25
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. 40
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. 40
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. 3.2	str. 40
7. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	str. 46
8. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1	str. 67
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. 27 - 34

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. 27 - 34
11. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.13.1.1	
§ 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 str. 25
§ 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. 34
§ 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. 34
§ 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. 8	str. 58
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 oszacowano 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 49.
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	■	■	■		
Udziały terapii w I linii leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym	Wariant B0	Scenariusz istniejący	100% P-CTH	100% P-CTH	100% P-CTH	Rozdział 2.8 strona 27
		Scenariusz nowy	40% ALC 60% P-CTH	80% ALC 20% P-CTH	80% ALC 20% P-CTH	
	Wariant B1	Scenariusz istniejący	100% P-CTH	100% P-CTH	100% P-CTH	
		Scenariusz nowy	100% ALC	100% ALC	100% ALC	
	Wariant B2	Scenariusz istniejący	20% P-CTH 80% CRZ	20%P-CTH 80%CRZ	20%P-CTH 80%CRZ	
		Scenariusz nowy	40% ALC 20% P-CTH 40% CRZ	80% ALC 20% P-CTH	80 %ALC 20% P-CTH	
Udziały P-CTH w I linii leczenia	Wariant C0	WIN + CIS - 49%, PMX + CIS - 40%, GEM + CIS – 9%, PAC + CRB – 2%			Rozdział 2.9 str. 29	
	Wariant C1	DCT+CIS – 100%				
	Wariant C2	PMX+CIS – 100%				
Udziały w II linii terapii po niepowodzeniu P-CTH	Wariant D0	CRZ – 80%, CTH – 20%			Rozdział 2.9 str. 29	
	Wariant D1	CRZ – 60%, CTH – 40%				
	Wariant D2	CRZ – 100%				
Powierzchnia ciała pacjentów	Wariant E0	■			Rozdział 2.10.1.1 strona 31	
	Wariant E1	■				
	Wariant E2	■				

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2019	2020	2021	
Efektywność interwencji z CUA (wybór krzywych PFS)	Wariant F0	[redacted]			Rozdział 2.11 strona 32
	Wariant F1	[redacted]			
	Wariant F2	[redacted]			
	Wariant F3	[redacted]			
Czas trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH	Wariant G0	Krzywa PFS			Rozdział 2.11 strona 32
	Wariant G1	Krzywa TTOT			
Koszty leczenie przerzutów do OUN	Wariant H0	Koszty nieuwzględnione			Rozdział 2.13.2 str. 37
	Wariant H1	Koszty uwzględnione (krzywe PFS dla przerzutów jak w wariantcie CNS analizy ekonomicznej)			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

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

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

	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 text]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów,
- Badania epidemiologiczne.

Szczegółowe omówienie wymienionych źródeł danych przedstawiono w dalszej części tego rozdziału, zaś analizę zaczerpniętych z nich danych przedstawiono w rozdziale A.2.2.

Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN)

Baza Krajowego Rejestru Nowotworów zawiera informacje dotyczące między innymi zachorowań oraz zgonów na choroby onkologiczne (wg kodu ICD-10) w Polsce. Na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na raka płuc w Polsce określono liczbę nowych przypadków nowotworów płuc (ICD-10: C34) [12].

Badania epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeszukano bazę PubMed [87] (w tym MEDLINE) oraz Główną Bibliotekę Lekarską (GBL) [88]. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 58, Tabela 59). Przeszukanie przeprowadzono 4 grudnia 2017 roku.

Tabela 58.
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
#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

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
Data przeszukania: 4 grudnia 2017		

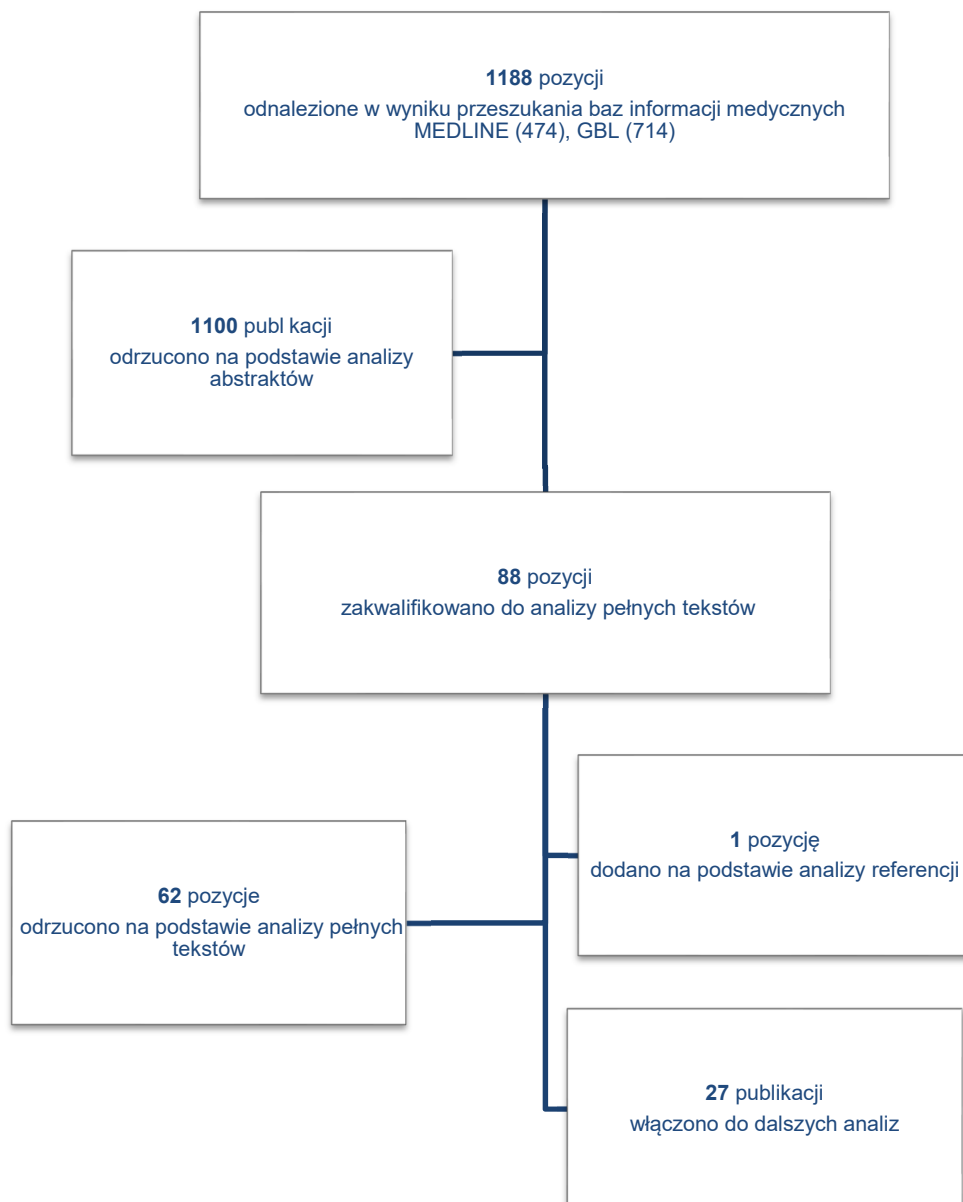
Tabela 59.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

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 1 188 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). Do analizy włączono 27 badań.

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

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 60).

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 60.
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 61).

Tabela 61.
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 62).

Tabela 62.
Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród chorych na raka płuc

Autor	Odsetek
Borek 2016 [89]	80%
Asamura 2015 [90]	92%
Brenner 2015 [91]	84%
Osowiecka 2015 [92]	80-85%
Jassem 2014 [93]	85%
Pruszko 2014 [94]	80%
Płużański 2012 [50]	70-80%
Radwan-Rohrenscheff 2012 [18]	80%
Suwinski 2012 [19]	74%
Kowalski 2011 [95]	85%
Duchnowska 2010 [96]	85%
Wrona 2010 [25]	84%
Wójcik 2009 [14]	86%
Ramlau 2007 [97]	85%
Chmielewska 2001 [20]	84%
Opozda 2000 [21]	68%
Radzikowska 2000 [22]	84%
Słowik 2000 [23]	77%
Durda 2017 [24]	92%

Polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród osób z nowotworami płuc w 8 publikacjach: Radwan-Rohrenscheff 2012 [18], Suwinski 2012 [19], Wójcik 2009 [14], Chmielewska 2001 [20], Opozda 2000 [21], Radzikowska 2000 [22], Słowik 2000 [23] oraz Durda 2017 [24]. W publikacjach Wrona 2010 [25], Asamura 2015 [90] oraz Brenner 2015 [91] prezentowano dane międzynarodowe, które obejmowały również populację polską. W publikacjach Jassem 2014 [93], Płużański 2012 [50], Duchnowska 2010 [96], odsetki chorych z rakiem niedrobnokomórkowym raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych. W pozostałych publikacjach tj. Borek 2016 [89], Osowiecka 2015 [92], Kowalski 2011 [95] oraz Pruszko 2014 [94] odsetki chorych z rakiem niedrobnokomórkowym przedstawiono z odwołaniem do zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. W doniesieniu Ramlau 2007 [97] 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 na ██████ (Tabela 63). 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®)” [49] oraz najnowszymi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych [78], 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 63.
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 [24]	358	328	92%
Radwan-Rohrenscheff 2012 [18]	40	32	80%
Suwinski 2012 [19]	123	91	74%
Wójcik 2009 [14]	233	200	86%
Chmielewska 2001 [20]	2330	1948	84%
Opozda 2000 [21]	309	209	68%
Radzikowska 2000 [22]	5404	4544	84%
Słowik 2000 [16]	1383	1065	77%
	██████		██████

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 64) zestawiono dane raportowane w analizowanym zakresie w odnalezionych badaniach.

Tabela 64.
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 [24]	Szczecin	2013-2016	308	155	50,32%

Autor	Obszar	Rok badania	N	n	Odsetek
Krawczyk 2015 [26]	Polska	bd.	2 450	2 333	95,22%
Powrózek 2014 [28]	Polska	bd.	143	120	83,92%
Opoka 2013 [29]	Warszawa	2008-2010	88	61	69,32%
Szumera-Cieckiewicz 2013 [27]	Warszawa	2009-2011	273	225	82,42%
Suwinski 2012 [19]	Polska	2006-2009	80	30	37,50%
Wójcik 2009 [14]	Polska	bd.	200	44	22,00%
Chmielewska 2001 [20]	Warszawa	1990-1995	780	218	27,91%
Czwojda 2000 [17]	Poznań	1990-1998	104	22	21,15%
Radzikowska 2000 [22]	Warszawa	1995	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 [48], w których podano że rak gruczołowy stanowi ok.40% wszystkich przypadków raka płuca. W związku z tym w analizie przyjęto, że [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 [14]), w którym raportowano dane umożliwiające wyznaczenie odsetka pacjentów w stadium zaawansowania IIIB – 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% [48, 49]. 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 [13] (Tabela 65).

Tabela 65.

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 [13]	459	325	70,81%
Wójcik 2009 [14]	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 ta jest spójna z rekomendacjami Prezesa AOTMiT [48, 49], 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 [50]. W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo analizę wpływu na budżet dla produktu „Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK”, ocenianą przez AOTMiT [52], wytyczne ESMO 2016 (ang. *Oncology Clinical Practice Guidelines*) [53], publikacje Kutkowska 2017 [54], Solomon 2009 [51] oraz Raport „Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce” [55].

W publikacji Płużański 2012 [50] 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 [51]. W analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori® [52] 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 [54] oraz Raporcie „Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce” [55] częstość występowania rearanżacji w genie ALK raportowano z odwołaniem do publikacji zagranicznych.

Tabela 66.

Częstość występowania rearanżacji w genie ALK wśród pacjentów z NDRP

Źródło danych	Odsetek
Płużański 2012 [50]	3-5%
Solomon 2009 [51]	3,77%
Analiza wpływu na budżet dla produktu Xalkori [52]	4,30%
Wytyczne ESMO 2016 [53]	5%
Kutkowska 2017 [54]	6%
Raport - Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce [55]	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 [51] oraz w analizie wpływu na budżet dla produktu Xalkori [52]. 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 [32], Rodig 2009 [33], Salido 2011 [34], Sanders 2011 [35], Sequist 2011 [36], Shaw 2009 [37] oraz Boland 2009 [38], wynoszącą ██████████

Tabela 67.

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 [32]	66	3	4,55%
Rodig 2009 [33]	358	20	5,59%
Salido 2011 [34]	77	3	3,90%
Sanders 2011 [35]	39	5	12,82%
Sequist 2011 [36]	487	27	5,54%
Shaw 2009 [37]	94	16	17,02%
Boland 2009 [38]	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 [16], Czwojda 2000 [17]), w których raportowano odsetek chorych z zaawansowanym NDRP o sprawności w stopniu 0 - 2 wg kryteriów ECOG. W doniesieniu Czwojda 2000 [17] raportowano dane dla populacji polskiej, natomiast publikacja Ramlau 2015 [16] 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 [15], 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 68.
Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-2 wg skali ECOG

Źródło danych	N	n	Odsetek
Carrato 2014 [15]	3 326	2 999	90,17%
Czwojda 2000 [17]	112	77	68,75%
Ramlau 2015 [16]	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).