

Analiza wpływu na budżet płatnika

Lorviqua[®] (lorlatynib)

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

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 sierpnia 2022 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze	13
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy	14
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lorviqua oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3 Oszacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku	18
3.1 Epidemiologiczne oszacowanie potencjału rynkowego dla lorlatynibu	18
3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie wyników badania <i>OncoZoom 2020</i> 28	
3.3 Prognoza liczebności populacji stosujących leczenie celowane anty ALK w pierwszej linii leczenia systemowego.....	32
4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	40
5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	41
6 Modelowanie przepływu populacji	42
7 Udziały rynkowe TKI ALK w porównywanych scenariuszach	43
7.1 Scenariusz istniejący	44
7.2 Scenariusz nowy	45
8 Analiza kosztów	47
9 Założenia wariantów analizy wrażliwości	52
10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	54
11 Podsumowanie danych wejściowych modelu.....	55
12 Wyniki analizy wpływu na budżet	56

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
ALE	Alektynib
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BRY	Brygatynib
BRY	Brygatynib
CER	Cerytynib
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNS	Ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	Dawka Dobowa Definiowana (z ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC-PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej (ang. <i>intracranial progression-free survival</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRY	Kryzotynib
LOR	Lorlatynib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NDRP ALK+	Niedrobnokomórkowy rak płuca z obecnością rearanżacji w genie ALK
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>new-generation sequencing</i>)

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Bez ustalonego typu histologicznego
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Czas przeżycia do progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PL	program lekowy
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Lat</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SZP	Świadczenia szpitalne
tab.	Tabletki
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i>)
UR	Uchwała Rady
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do MZ 22/08/2022)

- **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Lorviqua spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych [REDACTED]

W analizie przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji (2 lata). Zakładając, że produkt Lorviqua zostanie objęty refundacją we wskazaniu leczenia pierwszego rzutu NDRP ALK+ [REDACTED]

[REDACTED] Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając zarówno koszty ponoszone w okresie leczenia pierwszego rzutu (nabycie i podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych), jak i dalsze koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie (monitorowanie choroby po progresji, dalsze linie leczenia systemowego, koszty opieki końca życia).

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

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (liczba pacjentów włączanych na terapię celowaną anty-ALK). Przeprowadzono ponadto analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Lorviqua ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMIT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (MZ 08/01/2021). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał rynkowy leku Lorviqua w rozważanym wskazaniu) wynosi [REDACTED] po zakładanym objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Prognozowaną realną liczbę nowych pacjentów kwalifikowanych rocznie do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem inhibitorów ALK oszacowano na [REDACTED] w wariantcie podstawowym analizy.

Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Lorviqua wynosi kolejno [REDACTED] w wariantcie podstawowym.

Wpływ na budżet (z uwzględnieniem RSS dla Lorviqua)

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua we

wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED]

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Lorviqua w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno [REDACTED]

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED]

w pierwszych dwóch latach po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Lorviqua o pierwszą linię leczenia choroby zaawansowanej.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW realizacja scenariusza nowego wiąże się z [REDACTED] łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Lorviqua wynosiły [REDACTED] łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

Wpływ na budżet (bez uwzględnienia RSS dla Lorviqua)

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), podjęcia decyzji o objęciu refundacją

produktu Lorviqua w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED]

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy, [REDACTED]

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika [REDACTED]

w pierwszych dwóch latach po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Lorviqua o pierwszą linię leczenia choroby zaawansowanej.

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu leczenia pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji w genie ALK,

wydatki płatnika publicznego [REDACTED] (w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS), w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej [REDACTED]. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Lorviqua we wnioskowanej populacji wiąże się z [REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

Wnioskowane objęcie refundacją produktu Lorviqua w programie leczenia raka płuca pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii celowanych anty-ALK dostępnych w ramach I linii leczenia chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, a biorąc pod uwagę wyższą skuteczność lorlatynibu nad komparatorami, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły w Rozdziale 9).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019.

W modelu (arkusz MS Excel) wszystkie obliczenia dotyczące liczebności populacji oraz wydatków przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), w którym produkt Lorviqua (lorlatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej ALK trzeciej generacji) nie jest refundowany w pierwszej linii leczenia systemowego u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowane są inne inhibitory kinazy tyrozynowej ALK – alektynib, brygatynib, cerytynib (TKI drugiej generacji) oraz kryzotynib (TKI pierwszej generacji), finansowane w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do MZ 22/08/2022).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Lorviqua w pierwszej linii leczenia NDRP ALK+ spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych

2.2 Perspektywa analizy

Wyniki analizy oszacowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii NDRP (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego (w tym wnioskowaną interwencję), w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

2.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji (2 lata). [REDACTED]

W zapisach wymagań minimalnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii (MZ 08/01/2021). Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, przy czym horyzont nie powinien być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

Podobnie, wytyczne oceny technologii medycznych zalecają w analizie wpływu na budżet przyjęcie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku, tj. do osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów lub przedział czasu obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

Zgodnie z Ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2021 r. pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat (*Ustawa 2011*), zatem uwzględnienie dłuższego horyzontu wiązałoby się po pierwsze z założeniem, że po upływie obowiązywania decyzji refundacyjnej nastąpi jej automatyczne przedłużenie na kolejny okres, a po drugie, że nastąpi to na niezmiennych warunkach cenowych.

Modelowanie przepływu pacjentów w programie oraz wydatków płatnika publicznego przeprowadzono w miesięcznych (30-dniowych) cyklach, w których wyznaczano liczbę pacjentów rozpoczynających (nowo włączonych) oraz kontynuujących leczenie celowane z zastosowaniem inhibitorów ALK oraz cykliczne koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach (szczegóły w Rozdziale 6).

2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lorviqua oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

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

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

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Lorviqua 25 mg i Lorviqua 100 mg.

Nazwa i zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Lorviqua, tabl. powł., 25 mg x 90 szt.	05415062348147	16 310,65 zł	17 126,18 zł	17 126,18 zł	0 zł (bezpłatnie)
Lorviqua, tabl. powł., 100 mg x 30 szt.	05415062343531	21 747,53 zł	22 834,91 zł	22 834,91 zł	0 zł (bezpłatnie)

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu leczniczego Lorviqua ze środków publicznych w ramach programu lekowego o wskazanie leczenia pacjentów z NDRP i potwierdzoną rearanżacją w genie ALK niepoddawanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu (pierwsza linia leczenia systemowego zaawansowanego NDRP ALK+).

Lorviqua® (lorlatynib)

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

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

Wnioskowane warunki refundacji leku Lorviqua podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib).

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

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

⁴⁾ Według ceny zbytu netto.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Lorviqua obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS dla produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu (pierwsza linia leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji ALK).

3 Oszacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

W rozdziale 3.1 przedstawiono oszacowanie rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do zastosowania lorlatynibu we wnioskowanym wskazaniu (pierwsza linia leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z potwierdzoną rearanzacją genu ALK) w oparciu o wykonany przegląd epidemiologii. Celem walidacji otrzymanych liczebności, w rozdziale 3.2 przedstawiono niezależne oszacowanie oparte na wynikach syndykatowego badania rynku „OncoZoom. Rak płuca. Leczenie i diagnostyka niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)”, przygotowanego przez COGNOSCO [REDACTED] (*OncoZoom 2020*). Prognozę rzeczywistej liczby pacjentów włączanych do terapii celowanej anty-ALK w warunkach programu lekowego wykonano w rozdziale 3.3.

3.1 Epidemiologiczne oszacowanie potencjału rynkowego dla lorlatynibu

W epidemiologicznym oszacowaniu maksymalnej liczebności chorych (potencjału) kwalifikujących się do zastosowania produktu Lorviqua (lorlatynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz danymi z bazy Globocan dotyczącymi zachorowalności na raka płuca, analizami weryfikacyjnymi i analizami wnioskodawców dotyczącymi leków ubiegających się o refundację we wskazaniu obejmującym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (*AOTMiT Gavreto 2022, BIA Alunbrig 2020*) oraz badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu medycznych baz danych (Pubmed) oraz zasobów Internetu. W pierwszej kolejności korzystano z danych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku nieodnalezienia takich danych lub ich niskiej jakości korzystano ze źródeł zagranicznych.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego do leczenia lorlatynibem kwalifikują się dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca spełniający łącznie poniższe kryteria:

1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS);
2. Obecność rearanzacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridisation* - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new-generation sequencing* - NGS) z wykorzystaniem

zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;

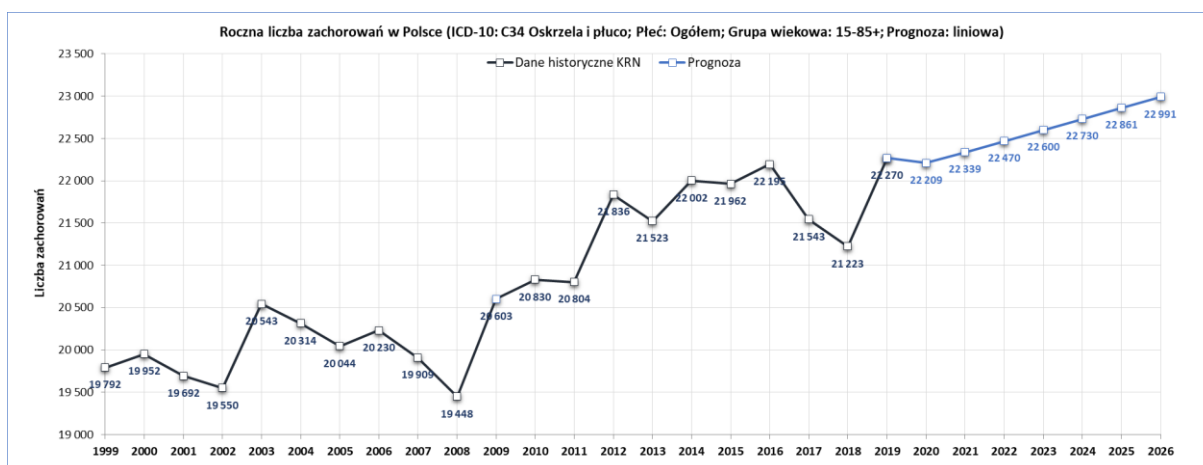
3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
4. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
5. Spełnienie pozostałych kryteriów kwalifikacji do otrzymania pierwszej linii leczenia (szczegółowa lista kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego została przedstawiona w *APD Lorviqua 2022*).

Szczegółowe omówienie kolejnych etapów oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

Liczba nowych zachorowań na raka płuca (C34) w Polsce

Zapadalność na raka płuca w Polsce analizowano na podstawie rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan (*KRN 2022; AOTMiT Gavreto 2022*). Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych chorych, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na raka płuca w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2019 r.). Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Liczbę nowych zachorowań na raka płuca przeliczono na lata obejmujące horyzont analizy wpływu na budżet (2023-2025) zakładając liniowy wzrost zachorowalności w latach 2020- 2025.

Wykres 1. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych KRN.



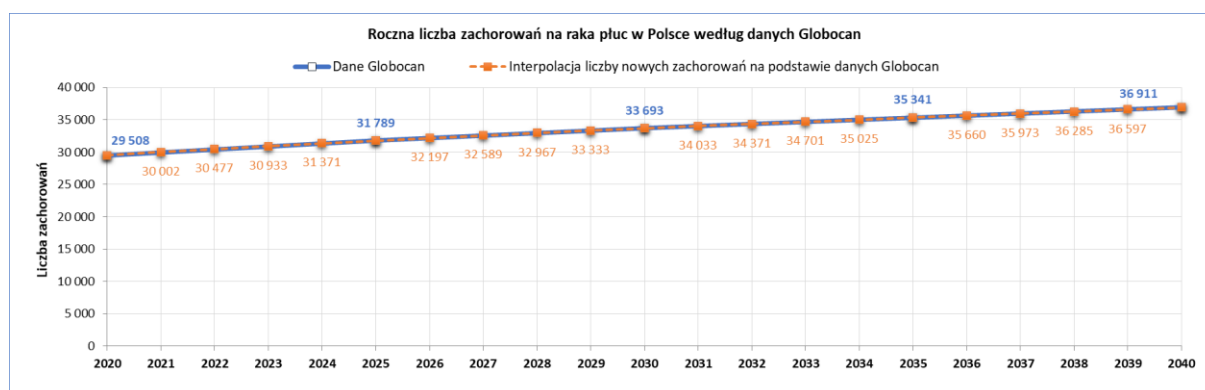
Lorviqua® (lorlatynib)

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

Prognozowana wg danych KRN liczba nowych zachorowań na raka płuca w latach 2023 -2025 w Polsce wynosi kolejno 22 600, 22 730 oraz 22 861.

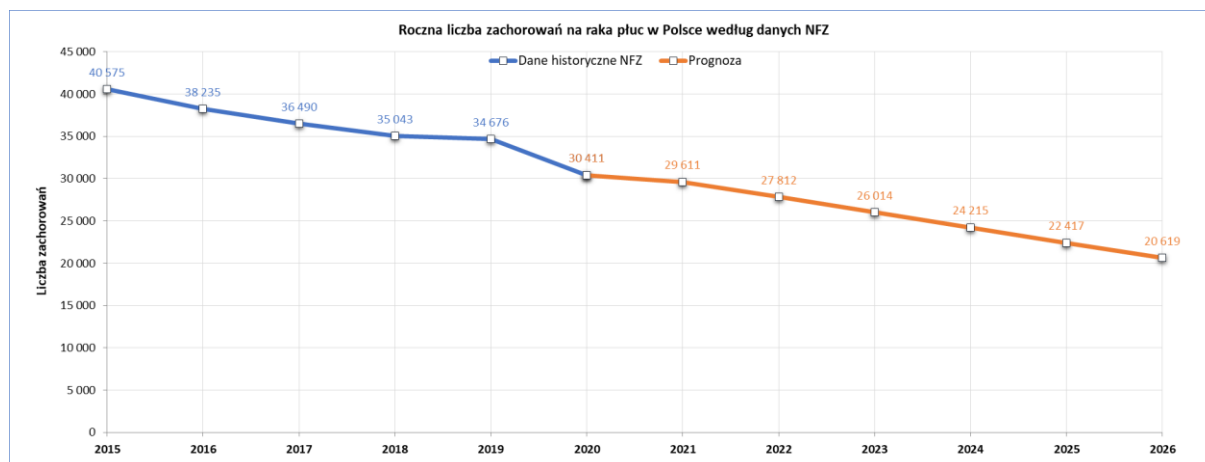
W poniższej tabeli przedstawiono dane Globocan dotyczące prognozowanej zapadalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuca (ICD-10: C.34) opracowane na potrzeby Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 dla leku Gavreto (pralsetynib) (AOTMiT Gavreto 2022, AOTMiT Retsevmo 2022). W oparciu o dane Globocan wyznaczono funkcję wielomianową (wielomian stopnia 3), charakteryzującą się najlepszym dopasowaniem do danych, które w dalszym etapie posłużyły do przeprowadzenia interpolacji liczby nowych zachorowań na NDRP na lata 2023–2025.

Wykres 2. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych Globocan.



Kolejnym źródłem danych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce jest progowa (ekstrapolacja liniowa, $R^2=0,9934$) wykonana na podstawie rzeczywistych danych NFZ przedstawionych w ramach Analizy weryfikacyjnej dla leku Tecentriq (AWA Tecentriq 2022).

Wykres 3. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych NFZ.



Na podstawie danych NFZ oszacowano, że prognozowana liczba zachorowań na raka płuca w latach 2023-2025 wyniesie odpowiednio 27 812, 26 014 oraz 24 215 pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono prognozowaną zachorowalność na raka płuca w Polsce na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych:

- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów;
- dane z bazy danych Globocan opublikowane w dokumencie *AOTMiT Gavreto 2022*;
- dane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia opublikowane w *AWA Tecentriq 2022*.

Tabela 3. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.

	2023	2024	2025	2026
KRN	22 600	22 730	22 861	22 991
Globocan	30 933	31 371	31 792	32 197
NFZ	26 014	24 215	22 417	20 619

Prognoza wykonana na podstawie danych NFZ wykazuje tendencje malejącą w liczbie nowych rozpoznanych raków płuca. W porównaniu z prognozą w oparciu o dane rzeczywiste KRN oraz z bazy Globocan tendencja ta jest niespójna - według prognoz wykonanych w oparciu o KRN i Globocan wykazano trend wzrostowy. Poza tym wydaje się, że interpretując dane o zachorowalności NFZ za 2020 r. możliwe było pominięcie przejściowego, negatywnego wpływu pandemii COVID na wykrywalność nowotworów, co poddaje w wątpliwość założenie rzeczywistego trendu malejącego w najbliższych latach. Dane NFZ zostały przedstawione przez Agencję jako źródło zapadalności na raka płuca w analizie weryfikacyjnej dla leku Tecentriq (*AWA Tecentriq 2022*). Natomiast dane KRN były wielokrotnie wykorzystywane do

oszacowania zapadalności na raka płuca w Polsce na potrzeby najnowszych analiz wpływu na budżet płatnika, w ocenie Agencji były uznane za wiarygodne (*BIA Alunbrig 2020, BIA Alunbrig 2019*). Z kolei w oszacowaniu liczebności populacji wykonanym przez Agencję na potrzeby raportów oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 (dla leków Gavreto – pralsety-nib oraz Retsevmo - selperkatynib), wykorzystano prognozy oparte zarówno na danych KRN jak i Globocan. Z uwagi na znaczne różnice między wynikami oszacowań na podstawie danych baz KRN i Globocan w tych opracowaniach za wariant podstawowy przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych, oszacowa-nych dla kolejnych lat w oparciu o prognozę na podstawie KRN i Globocan (*AOTMiT Gavreto 2022, AOT-MiT Retsevmo 2022*).

Zarówno dane KRN jak i Globocan wskazują na trend wzrostowy liczby chorych na raka płuca, [REDACTED]

Tabela 4. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.

	2023	2024	2025	2026
KRN	22 600	22 730	22 861	22 991
Globocan	30 933	31 371	31 792	32 197
Średnia: KRN, Globocan	26 767	27 050	27 326	27 594

Prognozowana liczba nowych chorych na raka płuca w 2023 roku wyniesie 22 600, w 2024 roku – 22 730, a w 2025 roku 22 861 pacjentów.

Udział chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego do leczenia lorlatynibem będą kwalifikować się chorzy z rozpoznaniem histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórko-wego raka płuca z przewagą tkanki gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomór-kowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS). Najczęściej rozpoznawane są 4 typy hi-stologiczne raka płuca: rak gruczolowy, rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielko-komórkowy, a pozostałe typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuc (*Krzakowski 2022*). W związku z tym, w analizie przyjęto, że populację docelową sta-nowią ogólnie chorzy na niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego rak płuca.

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Udział pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród pacjentów z rakiem płuca zaczerpnięto ze zidentyfikowanych na stronach AOTMiT analiz dla leków Gavreto oraz Alunbrig (*AOTMiT Gavreto 2022, BIA Alunbrig 2020*). Autorzy tych analiz wykonali obszerne wyszukiwanie danych literaturowych dotyczących udziału chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wśród wszystkich chorych na raka płuca. Zgodnie ze zidentyfikowanymi źródłami danych rak niedrobnokomórkowy jest grupą nowotworów płuca rozpoznaną u 80-95% przypadków (*AOTMiT Gavreto 2022, BIA Alunbrig 2020*).

W niniejszej analizie przyjęto, że odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi 85,2% na podstawie polskich danych zidentyfikowanych w ramach analizy *BIA Alunbrig 2020* (*Sukiennicki 2019, Wolny-Rokicka 2018*), co jest również zgodne z danymi przedstawionymi w *Krzakowski 2022* (ok. 85%).

Tabela 5. Udział pacjentów z NDRP wśród chorych na raka płuca.

Źródło	Liczba chorych na raka płuca	Liczba chorych na NDRP	Odsetek
<i>Sukiennicki 2019</i>	192	163	84,9%
<i>Wolny-Rokicka 2018</i>	72	62	86,1%
		Średnia ważona*	85,2%

* Waga: liczebność próby

Zgodnie z oficjalnymi danymi z raportu *Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca* pod patronatem Narodowego Instytutu Onkologii, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Patologów u 60% chorych z NDRP w Polsce występuje niepłaskonabłonkowy rak płuca (w tym gruczolowy, wielokomórkowy, inne) a u pozostałych 40% występuje płaskonabłonkowy NDRP (*Innowo 2021*).

Stadium zaawansowania choroby

Do wnioskowanego programu lekowego będą kwalifikowali się chorzy w stadium zaawansowania miejscowego (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub w stadium uogólnionym (stopień IV).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie dla leku Gavreto, 70% przypadków raka płuca stanowi nowotwór w stadium zaawansowanym (*AOTMiT Gavreto 2022*). Natomiast w analizie wpływu na budżet dla brygatynibu (Alunbrig) odsetek pacjentów w stadium zaawansowania choroby IIIB lub IV w populacji pacjentów z NDRP przyjęto na poziomie 67,20% - wartość ta została oszacowana jako średnia z badań *Barni 2015* oraz *Wójcik 2009* (*BIA Alunbrig 2020*).

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Tabela 6. Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV.

Źródło	Udział chorych w stadium IIIB/IV	Uwagi
<i>AOTMiT Gavreto 2022</i>	70%	-
<i>Barni 2015</i>	70,8% (= 325/ 459)	uwzględniono pacjentów z NDRP o typie gruczolowym i bez ustalonego typu histologicznego
<i>Wójcik 2009</i>	29,5% (= 13 /44)	uwzględniono pacjentów z NDRP o typie gruczolowym
<i>BIA Alunbrig 2020</i> (<i>Barni 2015 x Wójcik 2009</i>)	67,2%	-

Wartość oszacowana na podstawie dostępnych danych literaturowych (67,2%) jest spójna z informacjami zawartymi w opracowaniu analitycznym dla pralsetynibu (70%). W związku z czym w epidemiologicznym oszacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto udział chorych w zaawansowanym stadium zaawansowania równą 67,2 % (*Barni 2015, Wójcik 2009*).

Testowanie na obecność mutacji w genie ALK

Polskie wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 u chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy (*Krzakowski 2022*). Ponieważ oszacowanie epidemiologiczne ma na celu ustalenie maksymalnego potencjału dla rozważanej technologii, tj. populacji chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia lorlatynibem w idealnym scenariuszu braku ograniczeń związanych z testowaniem genetycznym, niezasadne byłoby jej ograniczanie poprzez założenie o braku testu diagnostycznego u części chorych, tym bardziej, że wraz z rozpowszechnieniem nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie, jak również wprowadzeniem metod sekwencjonowania nowej generacji (NGS), w najbliższych latach spodziewany jest systematyczny wzrost odsetka badanych. W związku z powyższym założono, że genetyczne badania diagnostyczne będą wykonywane u wszystkich chorych (100%).

Obecność rearanżacji genu ALK

W poniższej tabeli zaprezentowano źródła danych dotyczące udziału chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkanka gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS) z obecnością rearanżacji w genie ALK, które zostały zidentyfikowane w analizach wpływu na budżet dla leku Alunbrig oraz dodatkowo zidentyfikowane w wyniku niesystematycznego przeglądu baz informacji medycznych (*BIA Alunbrig 2020*).

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Tabela 7. Odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.

Źródło	Populacja	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów		Udział pacjentów z rearanżacją w genie ALK
			bez rearanżacji w genie ALK	Z rearanżacją w genie ALK	
<i>Bergethon 2012</i>	IA-IV, NDRP o typie gruczołowym i bez ustalonego typu histologicznego, USA	753	737	16	2,12%
<i>Boland 2009</i>	NDRP o typie gruczołowym, USA	185	180	5	2,70%
<i>Dai 2012</i>	NDRP o typie gruczołowym, USA	1 011	973	38	3,76%
<i>El Naderi 2020</i>	NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, Liban	152	146	6	3,95%
<i>Griesinger 2021</i>	IIIb/c/IV, niepłaskonabłonkowy NDRP Niemcy	2 152*	2 049	103	4,79%
<i>Kerr 2018</i>	I-III, NDRP o typie gruczołowym, USA	944	897	47	4,98%
<i>Lamy 2022</i>	Przerzutowy lub zaawansowany NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, Francja	4 521	4 333	188	4,16%
<i>Lee 2018</i>	IIIb/IV NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, Włochy, Hiszpania, Niemcy	108^	100	5	4,63%
<i>Martelli 2009</i>	I-IV, NDRP o typie niepłaskonabłonkowym lub wielkokomórkowym, Włochy, Hiszpania	66	63	3	4,55%
<i>Mc Keage 2020</i>	I-IV, NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, Nowa Zelandia	407	373	34	8,35%
<i>McKay 2016</i>	I-IV, NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, USA	4 861	4 739	122	2,51%
<i>Rodig 2009</i>	I-IV, NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, USA	358	338	20	5,59%
<i>Salas 2021</i>	Przerzutowy lub zaawansowany NDRP o typie gruczołowym lub NOS, Hiszpania	2 520	2 432	85	3,37%
<i>Salido 2011</i>	I-IV, NDRP o typie gruczołowym, wielkokomórkowym i oskrzelikowo-pęcherzykowy lub NOS, Hiszpania	77	74	3	3,90%
<i>Sanders 2011</i>	NDRP o typie niepłaskonabłonkowym lub wielkokomórkowym	39	34	5	12,82%
<i>Sequist 2011</i>	I-IV, NDRP o typie niepłaskonabłonkowym lub wielkokomórkowym, USA	487	460	27	5,54%
<i>Shaw 2009</i>	I-IV, NDRP o typie niepłaskonabłonkowym lub wielkokomórkowym lub NOS, USA	94	78	16	17,02%
Średnia ważona (waga: liczebność prób)					3,86%

* u 15 pacjentów nieznan status mutacji ALK;

^ u 3 pacjentów nieznan status mutacji ALK

Udział pacjentów chorych na NDRP (o typie niepłaskonabłonkowym i/lub wielkokomórkowym i/lub NOS), u których potwierdzono rearanżację w genie ALK wynosił od 2,12% do 17,02%. Wydaje się, że odnaleziony zakres udziału pacjentów, u których występuje rearanżacja w genie ALK jest bardzo szeroki, jednak należy zauważyć, że wartość 17,02% oraz kolejny co do wielkości udział 12,82% dotyczą niewielkich prób pacjentów (N = 94 w badaniu *Shaw 2009* oraz N= 39 w badaniu *Sanders 2011*) co mogło mieć wpływ na otrzymany wynik (im mniej liczna próba w badaniu tym niższą wiarygodność ma otrzymany wynik). Wobec tego do oszacowania liczebności populacji docelowej obliczono średnią ważoną, gdzie za wagę przyjęto liczebność badanej próby. Uśredniony odsetek chorych na NDRP, u których potwierdzono rearanżację w genie ALK oszacowano na 3,86%.

Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-2

Kolejnym kryterium jakie muszą spełnić chorzy kwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego jest sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG. W celu odnalezienia danych dotyczących udziału chorych w stopniu 0-2 wg ECOG w pierwszej kolejności zweryfikowano publikacje zidentyfikowane w ramach analiz dla leku Alunbrig oraz dodatkowo przeprowadzono szybki przegląd zasobów Internetu (*BIA Alunbrig 2020*). Poszukiwano badań, w których populację docelową stanowili chorzy na niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium zaawansowana III/IV lub IV kwalifikujący się do leczenia farmakologicznego.

Tabela 8. Udział chorych na NDRP ze stopniem sprawności 0-2 wg ECOG

Źródło	Populacja	Liczba pacjentów z określonym ECOG	Liczba pacjentów z ECOG 0-2	Odsetek chorych z ECOG 0-2
<i>Carrato 2014</i>	I-IV NDRP (typ: gruczołowy, oskrzelikowo-pęcherykowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy, NOS, płaskonabłonkowy, wielkokomórkowy, inny)	3 177	299	94,40%
<i>Chabowski 2018</i>	I-IV NDRP	185	175	94,59%
<i>Czwojda 2000[^]</i>	Bd.	112	77	68,75%
<i>Peters 2017</i>	IIIB/IV NDRP	2 158	1 695	78,54%
<i>Ramlau 2015</i>	I-IV, NDRP (typ: gruczołowy, płaskonabłonkowy, wielkokomórkowy, inny)	1 453	1 387	95,46%
<i>Schuetz 2015</i>	IIIB/IV NDRP (typ: gruczołowy, płaskonabłonkowy, wielkokomórkowy, inny)	3 729	3 540	94,93%
	Średnia ważona	9873	10814	91,30%

[^] na podstawie *BIA Alunbrig 2020*

Ze względu na brak badań odpowiadających ściśle ocenianej populacji, w oszacowaniu podstawowym przyjęto średni ważony odsetek spośród zidentyfikowanych badań (91,3%).

Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej **chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii (chorzy z mutacją w genie ALK wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) przy wykorzystaniu substancji czynnej lorlatynib**, w pierwszych dwóch latach od zakładanej daty objęcia refundacją produktu Lorviqua w rozważanym wskazaniu.

W oszacowaniu uwzględniono następujące kryteria kwalifikacji do leczenia lorlatynibem w ramach wnioskowanego programu:

- Liczba nowych corocznych zachorowań na raka płuca (C34) w Polsce;
- Udział chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w populacji chorych na raka płuca;
- Udział pacjentów w IIIb / IV stadium zaawansowania choroby;
- Udział pacjentów poddanych testowaniu na obecność mutacji w genie ALK;
- Udział pacjentów, u których występuje rearanżacji genu ALK;
- Udział pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-2.

Nie zawężono populacji docelowej względem pozostałych kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego – jest to podejście konserwatywne przypuszczalnie mające wpływ na przeszacowanie liczebności populacji docelowej. Poza tym uwzględnienie zbyt dużej liczby parametrów ograniczających populację mogłoby wpłynąć na obniżenie wiarygodności oszacowania w związku z czym uwzględniono wyłącznie kluczowe parametry zawężające populację docelową.

Tabela 9. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej (maksymalna liczba pacjentów, u których lorlatynib mógłby być zastosowany we wnioskowanym wskazaniu).

Kryterium	Rok 1	Rok 2
Liczba nowych zachorowań na raka płuca (KRN)	22 665	22 796
<i>Udział chorych z NDRP (Sukiennicki 2019, Wolny-Rokicka 2018)</i>	85,2%	
Liczba nowych zachorowań na NDRP	19 317	19 428
<i>Udział pacjentów z npNDRP (Innowo 2021)</i>	60,0%	

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kryterium	Rok 1	Rok 2
Liczba pacjentów z npNDRP	11 590	11 657
<i>Udział pacjentów w stadium zaawansowania IIIb/IV</i>		67,2%
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania IIIb/IV	7 788	7 833
<i>Udział pacjentów testowanych na obecność mutacji ALK</i>		100%
Liczba pacjentów testowana na obecność mutacji ALK	7 788	7 833
<i>Udział pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK</i>		3,86%
Liczba pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK	301	302
<i>Udział pacjentów z ECOG 0-2</i>		91,3%
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-2	275	276
Liczebność populacji docelowej	275	276

Maksymalna liczba pacjentów, u których produkt Lorviqua mógłby być zastosowany we wnioskowanym wskazaniu wynosi 275 i 276 w pierwszych dwóch latach po zakładanym wprowadzeniu lorlatynibu do programu leczenia pierwszej linii zaawansowanego NDRP ALK+.

3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie wyników badania *OncoZoom 2020*

Badanie syndykatowe *OncoZoom 2020* zostało przeprowadzone w listopadzie 2020 roku

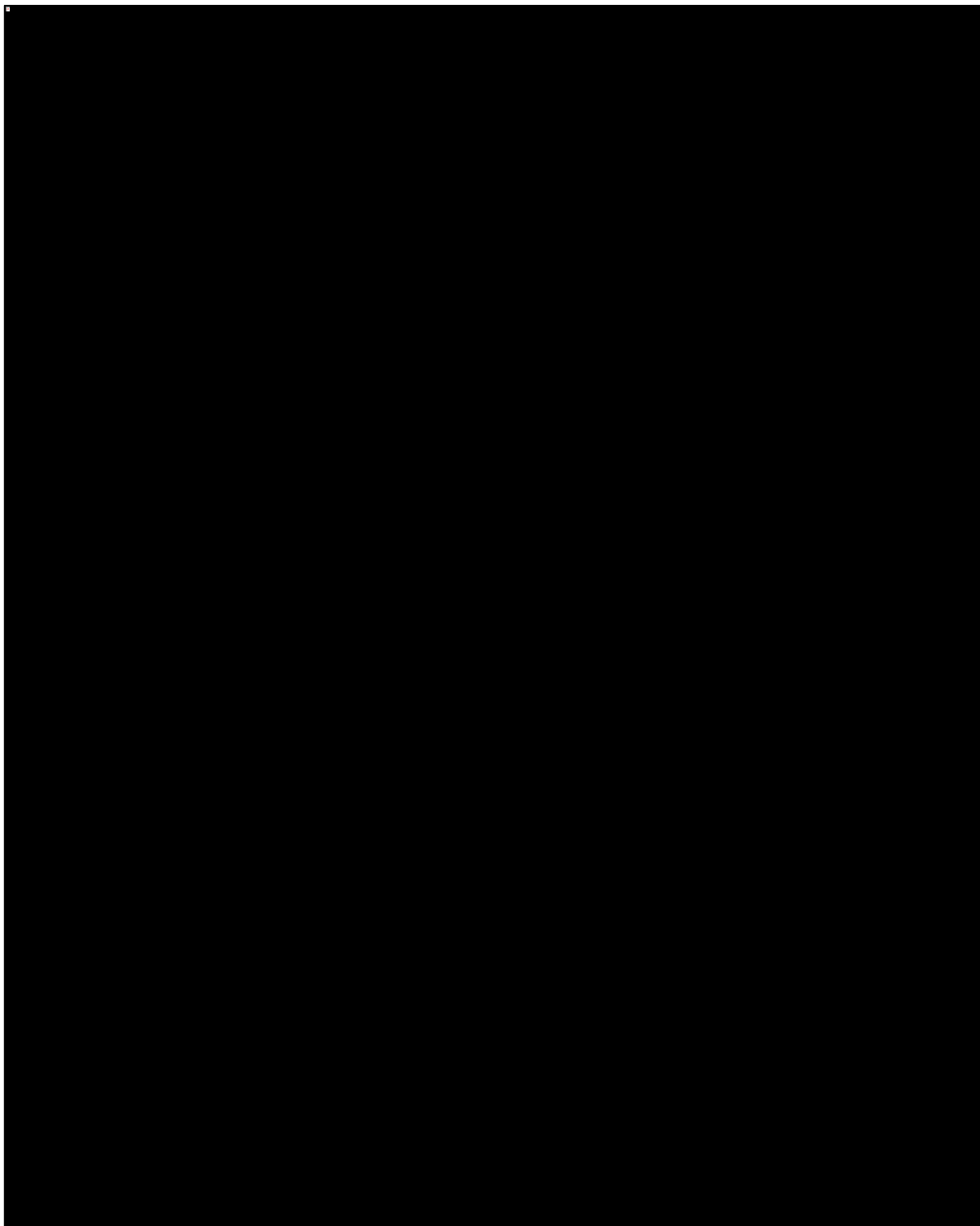
[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej dorosłych chorych na NDRP kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego do leczenia lorlatynibem na podstawie wyników badania *OncoZoom 2020* wykorzystano następujące dane:

1. Liczba chorych na NDRP w populacji chorych na raka płuca
2. Liczba chorych na NDRP w stadium III i IV (chorzy z chorobą wtórnie i pierwotnie zaawansowaną)
3. Liczba chorych na raka niepłaskonabłonkowego lub NOS otrzymujących paliatywne leczenie przyczynowe
4. Liczba chorych na raka niepłaskonabłonkowego lub NOS otrzymujących paliatywne leczenie przyczynowe poddanych diagnostyce EGFR, u których nie wykryto mutacji EGFR
5. Liczba chorych na raka niepłaskonabłonkowego lub NOS otrzymujących paliatywne leczenie przyczynowe bez mutacji EGFR, u których potwierdzono rearanżację w genie ALK
6. Liczba chorych na zaawansowany gruczołowy lub z przewagą utkania gruczołowego NDRP z potwierdzoną rearanżacją ALK, którzy otrzymują pierwszą linię terapią anty ALK.

Na podstawie powyższych liczb chorych [REDACTED] oszacowano udziały pacjentów spełniających kolejne kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia lorlatynibem. Wyjściową zachorowalność na raka płuca w raporcie oszacowano na podstawie danych KRN w 2017 r.; na potrzeby niniejszej analizy, oszacowanie populacji zaktualizowano o prognozy zachorowalności KRN na lata 2023-2025. Na poniższym wykresie przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej na rok 2023 wykonane w oparciu o wyniki badania *OncoZoom 2020*. Szczegółowe wyniki badania *OncoZoom 2020*, które zostały wykorzystane w niniejszym oszacowaniu przedstawiono w Załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Wykres 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na 2023 r. w oparciu o wyniki badania *Onco-Zoom 2020 i KRN 2022*.



Lorviqua® (lorlatynib)

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

Oszacowana liczebności populacji docelowej kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia celowanego anty ALK w 2023 r. wynosi [REDAKTOWANE]. Analogiczne obliczenia wykonano dla horyzontu czasowego analizy ([REDAKTOWANE]), które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o wyniki badania OncoZoom 2020 [REDAKTOWANE].

Parametry oszacowania		Rok 1 [REDAKTOWANE]	Rok 2 [REDAKTOWANE]
Zapadalność na raka płuca (prognoza KRN)		22 665	22 796
Udział chorych na NDRP		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba chorych na NDRP		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udział chorych z chorobą pierwotnie zaawansowaną		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udział chorych z chorobą wtórnie zaawansowaną		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba chorych z zaawansowanym NDRP		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udział chorych otrzymujących paliatywne leczenie przyczynowe	Rak gruczołowy lub rak z przewagą utkania gruczołowego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rak wielkokomórkowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rak NOS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba chorych otrzymujących paliatywne leczenie przyczynowe	Rak gruczołowy lub rak z przewagą utkania gruczołowego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rak wielkokomórkowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rak NOS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udział pacjentów poddawanych diagnostyce EGFR w wyniku której potwierdzono brak mutacji EGFR		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba pacjentów z EGFR(-)	Rak wielkokomórkowy lub NOS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rak gruczołowy lub z przewagą utkania gruczołowego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udział pacjentów poddawanych diagnostyce ALK w wyniku której potwierdzono rearanżację w genie ALK		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba pacjentów EGFR(-) i potwierdzoną rearanżacją ALK	Rak wielkokomórkowy lub NOS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Rak gruczołowy lub z przewagą utkania gruczołowego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba pacjentów z zaawansowanym gruczołowym lub z przewagą utkania gruczołowego NDRP lub wielkokomórkowy lub NOS NDRP z potwierdzoną re-aranżacją ALK		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udział pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia terapią anty-ALK		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba pacjentów z zaawansowanym gruczołowym lub z przewagą utkania gruczołowego NDRP lub wielkokomórkowym lub NOS NDRP z potwierdzoną rearanżacją ALK, otrzymujących pierwszą linię leczenia terapią anty-ALK		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Niezależne oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia celowanego anty ALK, zaczerpnięte z badania rynku *OncoZoom 2020* [REDACTED]

[REDACTED]).

3.3 Prognoza liczebności populacji stosujących leczenie celowane anty ALK w pierwszej linii leczenia systemowego

W chwili obecnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022), finansowaniem ze środków publicznych w I linii leczenia u chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu objęte są następujące inhibitory ALK: u chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub *ROS1* – kryzotynib (inhibitor ALK I generacji), a u chorych z rearanżacją w genie *ALK* – alektynib, brygatynib, cerytynib (inhibitory ALK II generacji). Ponadto, kryzotynib jest finansowany ze środków publicznych w II lub III linii leczenia u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, jak również w leczeniu pacjentów z rearanżacją genu *ROS1*. Natomiast substancje czynne alektynib, cerytynib oraz brygatynib można stosować w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.

Lorlatynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego.

W poniższej tabeli przedstawiono historię finansowania inhibitorów ALK w ramach programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*” z uwzględnieniem podziału na linię leczenia.

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Tabela 11. Historia finansowania inhibitorów ALK w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

Substancja czynna	Data rozpoczęcia refundacji						
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
Program lekowy B.6.: 1 linia leczenia systemowego							
kryzotynib				01.2019 r. *			
alektynib				07.2019 r.			
cerytynib					01.2020 r.		
brygatynib						07.2021 r.	
lorlatynib							
Program lekowy B.6.: 2-3 linia leczenia systemowego							
kryzotynib	11.2016 r.						
alektynib				07.2019 r.			
cerytynib					01.2020 r.		
brygatynib					09.2020 r.		
lorlatynib						07.2021 r.	

* w tym samym czasie wprowadzono również refundację kryzotynibu (w pierwszej i dalszych liniach) u pacjentów z rearanżacją genu ROS1

Zgodnie z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej algorytmem diagnostycznym, wszyscy chorzy na NDRP powinni być kierowani na odpowiednie testy w kierunku wykrycia mutacji genu EGFR oraz oceny stanu genów ALK i ROS1. Z tego względu nie należy przypuszczać, że w chwili obecnej w Polsce pacjenci z wykrytą już rearanżacją genu ALK, spełniający kryteria kwalifikacji do programu z zastosowaniem refundowanych leków z grupy ALK TKI, w dalszym ciągu leczenia są z zastosowaniem chemioterapii klasycznej. W konsekwencji, jako technologie opcjonalne wobec lorlatynibu w rozważanym wskazaniu należy przyjąć wyłącznie inne zarejestrowane do stosowania w I linii leczenia oraz refundowane w Polsce inhibitory kinazy tyrozynowej ALK – alektynib, brygatynib, cerytynib oraz kryzotynib. Z tego względu, prognozę wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach wykonano w populacji chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenia systemowego leczenie celowane anty ALK.

Przedstawione w poprzednich rozdziałach 3.1 i 3.2 oszacowania liczebności populacji należy traktować jako maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii, tj. docelową liczbę pacjentów włączanych na terapię celowaną anty ALK w sytuacji braku ograniczeń w testowaniu molekularnym oraz w dostępie do leczenia. W rzeczywistości należy oczekiwać, że ze względu na stosunkowo krótki czas od wprowadzenia refundacji inhibitorów ALK w leczeniu pierwszej linii (kryzotynib i alektynib - 2019 r., cerytynib – 2020 r., brygatynib – 2021 r.), nie nastąpiło jeszcze wysycenie rynku terapii anty ALK w rozważanym wskazaniu.

Lorviqua® (lorlatynib)

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

W celu zweryfikowania tej hipotezy, na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia podjęto próbę oszacowania rocznej liczby pacjentów nowo włączanych do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem inhibitorów ALK w latach 2019-2021, po czym oszacowania te zestawiono z oszacowaniem epidemiologicznym maksymalnego potencjału TKI ALK (ok. 275 pacjentów/rok).

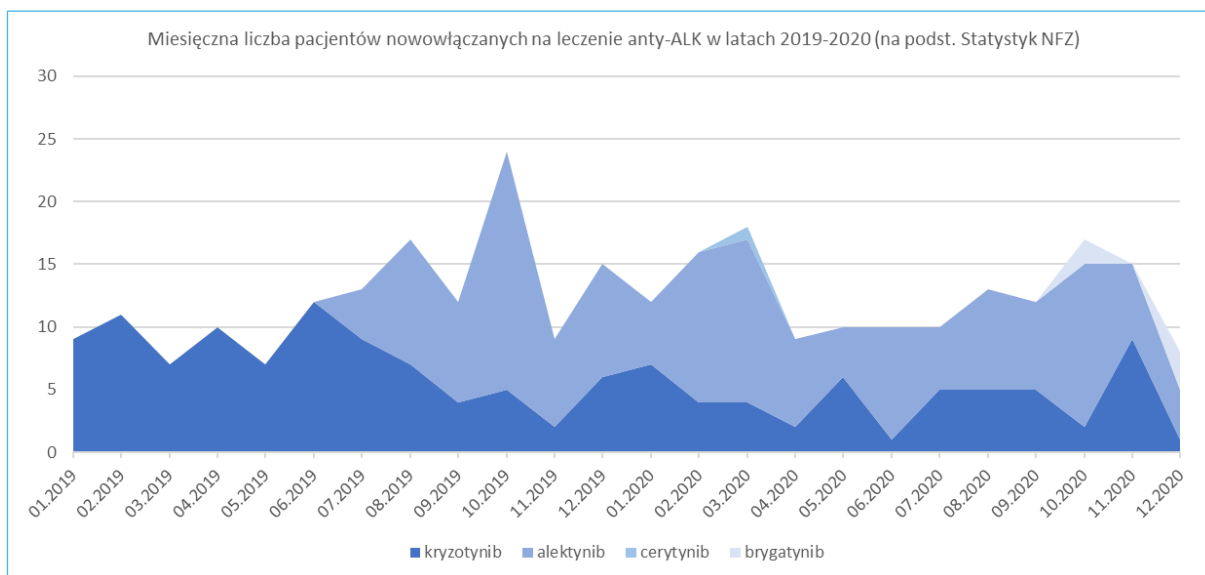
Publikowane dane DGL NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.6 są dostępne w podziale na substancje czynne, jednak bez możliwości wyszczególnienia wskazania (w tym linii leczenia). Z tego względu, historyczne liczby leczonych inhibitorami ALK obejmowały (w sytuacji, kiedy refundowanych było jednocześnie kilka wskazań) zarówno pierwszą jak i kolejne linie leczenia, a w przypadku kryzotynibu dodatkowo pacjentów z rearanżacją w genie ROS1 (wskazanie wprowadzone do programu w styczniu 2019 roku). Z uwagi na powyższe ograniczenia, podjęto próbę pozyskania bardziej szczegółowych danych Funduszu, pozwalających na wyszczególnienie linii leczenia wśród pacjentów włączanych na leczenie TKI ALK. [REDACTED]

[REDACTED]

W związku z brakiem możliwości pozyskania danych pozwalających na wyodrębnienie pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorami ALK, oszacowanie liczby pacjentów włączanych na terapię pierwszoliniową przeprowadzono w oparciu o dane NFZ bez podziału na szczegółowe wskazania, raportowane w załącznikach do Uchwał Rady NFZ, oraz dodatkowe założenia oparte na danych epidemiologicznych oraz wskazaniach refundacyjnych poszczególnych substancji czynnych na przestrzeni trwania programu (zob. Tabela 3).

Oszacowania wykonano dla lat kalendarzowych 2019-2021, tj. od momentu objęcia refundacją pierwszego inhibitora ALK (kryzotynibu) we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego (styczeń 2019). Liczby pacjentów nowo włączanych na poszczególne inhibitory ALK w latach 2019 i 2020 (bez podziału na linie leczenia oraz rodzaj mutacji) obliczono na podstawie liczb pacjentów leczonych daną substancją czynną narastająco od startu programu, raportowanych w portalu Statystyki NFZ dla każdego miesiąca w okresie 2017-2020 (zob. Wykres 5).

Wykres 5. Miesięczna liczba pacjentów włączanych na leczenie poszczególnymi inhibitorami ALK w ramach programu B.6 (wszystkie wskazania z programu B.6).



Ze względu na brak dostępnych (na chwilę wykonywania analizy) danych ze Statystyk NFZ za 2021 r., liczbę nowych pacjentów na terapii celowanej ALK w 2021 r. oszacowano na podstawie załączników do

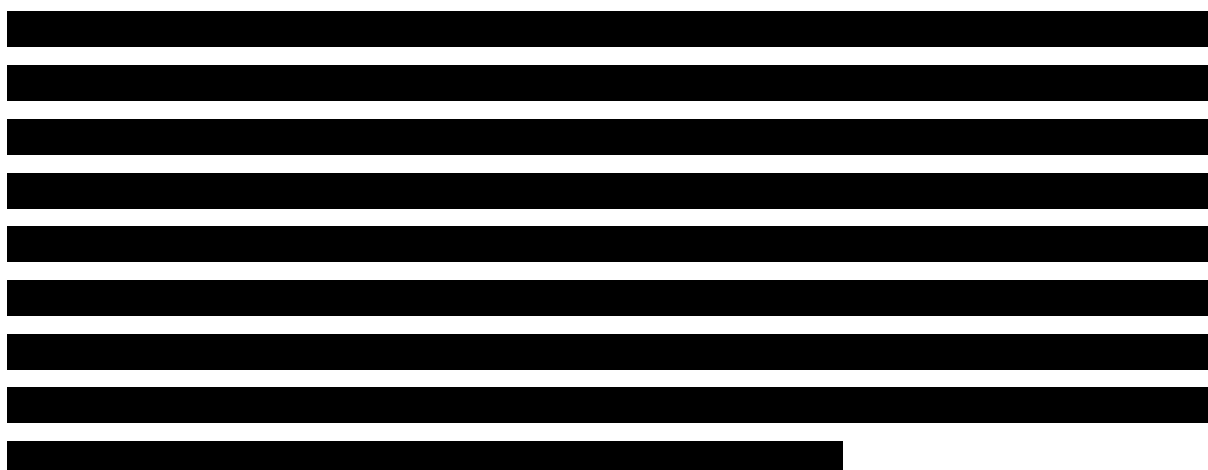
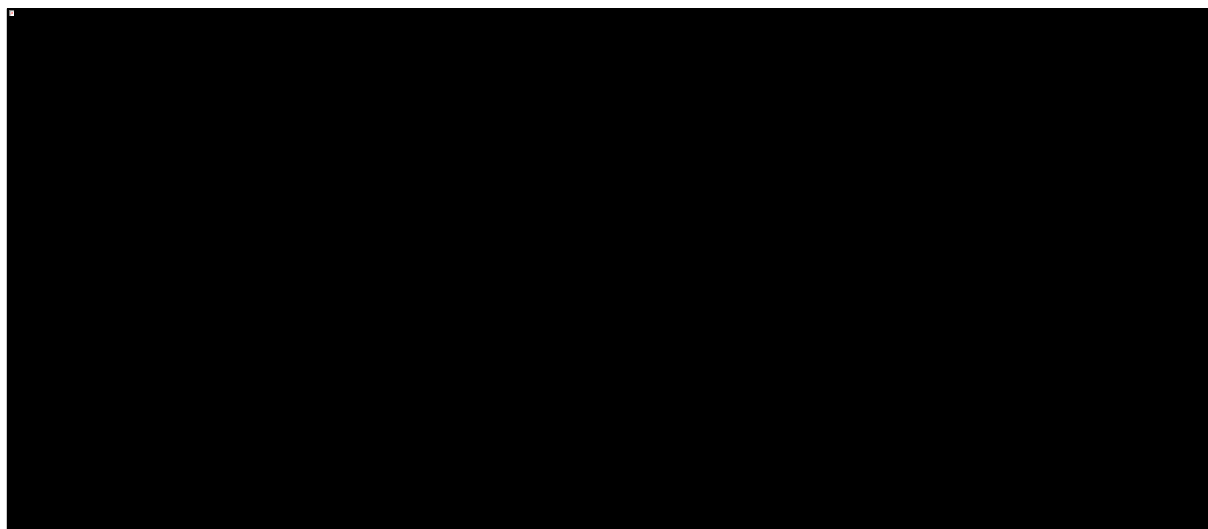
Szacunkowa liczba pacjentów rozpoczynających leczenie anty ALK w pierwszej linii, oszacowana na podstawie powyższych założeń oraz wskazań refundacyjnych poszczególnych leków na przestrzeni trwania programu B.6, wynosi kolejno [redacted] pacjentów w latach 2019-2021 (zob. Tabela 13). Szczegółowe kalkulacje są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym analizy załączonym do wniosku.

Tabela 13. Szacunkowa roczna liczba pacjentów włączonych na leczenie celowane anty-ALK w latach 2019-2021 r. (pierwsza linia leczenia, rearanżacja ALK).

Rok	Liczba nowych chorych (pierwsza linia leczenia celowanego, rearanżacja ALK)					łącznie
	ALE	BRI	CER	CRI	LOR	
2019	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2020	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2021	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Znając roczne liczby nowych chorych rozpoczynających pierwszą linię leczenia celowanego anty ALK w programie lekowym B.6, możliwe było wykonanie prognozy liczby nowych chorych na lata obejmujące horyzont analizy. W tym celu historyczne liczebności nowych chorych ekstrapolowano przy użyciu trendu logarytmicznego oraz trendu liniowego (zob. Wykres 6).

Wykres 6. Prognoza liczby nowych pacjentów zakwalifikowanych do pierwszej linii leczenia anty ALK (liniowa i logarytmiczna)



Prognozowana z założeniem wzrostu liniowego liczba nowych pacjentów włączanych do pierwszej linii leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów ALK wynosi [zamazane] (zob. Tabela 14), co stanowi – odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji – [zamazane] potencjału rynkowego dla inhibitorów ALK (tj. maksymalnej populacji epidemiologicznej, zob. Rozdział 3.1).

Tabela 14. Prognozowana liczba nowych chorych na NDRP kwalifikujących się do leczenia inhibitorami ALK w pierwszej linii.

	Rok [zamazane]	Rok 2 [zamazane]
Liczba leczonych inhibitorami ALK w ramach pierwszej linii (prognoza na podst. danych z programu B.6)	[zamazane]	[zamazane]

Lorviqua® (lorlatynib)

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

	Rok 1	Rok 2
% maksymalnej populacji epidemiologicznej włączany do programu lekowego	■	■

Podsumowując, w wariancie podstawowym analizy założono, że kolejno ■
■ rozpoczyna leczenie pierwszoliniowe z zastosowaniem inhibitorów ALK.

Ze względu na niepewność wykonanych prognoz, jak również rozbieżność między dotychczasową liczbą pacjentów włączanych do programu lekowego, a maksymalnym potencjałem rynkowym inhibitorów ALK, zgodnie z wytycznymi Agencji (*AOTMiT 2016*) oprócz wariantu podstawowego przetestowano dwa alternatywne warianty analizy: minimalny i maksymalny, skonstruowane w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii. W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto skrajne założenia związane z liczbą pacjentów włączanych do pierwszej linii leczenia TKI ALK, przyjmując kolejno:

- w wariantcie minimalnym: liczbę nowych pacjentów na ■
■
- w wariantcie maksymalnym: liczbę nowych pacjentów na ■
■
■

W obu wariantach przyjęto analogiczne jak w wariantcie podstawowym udziały rynkowe poszczególnych inhibitorów (zob. Rozdział 7).

Zestawienie liczebności populacji pacjentów włączanych do pierwszej linii leczenia inhibitorami ALK w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie pierwszej linii z zastosowaniem inhibitorów ALK w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Wariant	Rok 1	Rok 2
podstawowy	■	■
minimalny	■	■
maksymalny	■	■

Wyniki analizy w wariantach: minimalnym i maksymalnym przedstawiono w Rozdziałach 12.1 i 12.2.

4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Lorviqua jest refundowany od 1 lipca 2021 r. w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK, z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji.

Zgodnie z najbardziej aktualnymi (na dzień złożenia wniosku) publicznie dostępnymi danymi NFZ dotyczącymi liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych w zakresie „Leczenie szpitalne – programy lekowe” (załącznik do UR NFZ 03/2022), w okresie od stycznia do grudnia 2021 r. substancję czynną lorlatynib (produkt rozliczeniowy „5.08.09.0000204. LORLATINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG” zastosowano łącznie u 35 pacjentów. Należy zauważyć, że z uwagi na objęcie refundacją lorlatynibu dopiero od połowy 2021 r., całoroczna liczba leczonych produktem Lorviqua w bieżącym roku (2022 r.) będzie najprawdopodobniej wyższa.

Na podstawie informacji o wartości refundacji leków, przedstawionymi w najbardziej aktualnym Raportie refundacyjnym NFZ (DGL 02/08/2022), kwota refundacji produktu Lorviqua w okresie styczeń-maj 2022 r. wyniosła 1 599 058,27 zł. [REDACTED]

Tabela 16. Liczba chorych aktualnie leczonych lorlatynibem w ramach programu lekowego B.6. (UR NFZ 3/2022).

Okres	Liczba pacjentów leczonych lorlatynibem w B.6. *	Źródło
2021 r. (lipiec-grudzień)	35 * / 14 **	UR NFZ 03/2022
2022 r. (styczeń-maj)	[REDACTED] **	Oszacowanie własne na podst. DGL 02/08/2022

* liczba unikalnych pacjentów, u których rozliczono substancję czynną lorlatynib (produkt rozliczeniowy „5.08.09.0000204 LORLATINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG” w przedmiotowym okresie

** średniomiesięczna liczba leczonych lorlatynibem w rozważanym okresie.

Lorviqua® (lorlatynib)

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

5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z *ChPL Lorviqua 2022*, produkt leczniczy Lorviqua jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK oraz u pacjentów, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu innego inhibitora ALK. Biorąc pod uwagę, że pacjenci kwalifikujący się do zastosowania lorlatynibu w drugiej lub kolejnych liniach leczenia musieli otrzymać uprzednio inhibitor ALK, oraz nie jest możliwe zastosowanie produktu Lorviqua w różnych liniach leczenia u jednego pacjenta, należy uznać, że liczebność populacji oszacowaną dla pierwszej linii leczenia można traktować jako oszacowanie łącznej liczebności populacji obejmującej wszystkie wskazania (tj. zastosowanie lorlatynibu w dowolnej linii leczenia). Wskazanie rejestracyjne lorlatynibu (Lorviqua) w zakresie leczenia pierwszej linii może być nieco szersze niż wskazanie wnioskowane do programu lekowego. Wskazanie rejestracyjne umożliwia zastosowanie u pacjentów „wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK”, co w teorii może oznaczać możliwość leczenia także pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię jako jedyne leczenie systemowe na etapie choroby zaawansowanej. Jednocześnie wnioskowane wskazanie refundacyjne sformułowano z zachowaniem zgodności z brzmieniem zapisów aktualnego programu leczenia raka płuca (B.6, w zakresie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK+), gdzie w przypadku refundowanych terapii (alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib) mowa jest o pierwszej linii leczenia: „chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu”. Zatem program lekowy wyklucza wcześniejsze stosowanie chemioterapii (jest to leczenie systemowe), co oznacza możliwe zawężenie populacji rejestracyjnej. Wskazanie rejestracyjne nie zawiera również ograniczenia pacjentów ze względu na stopień sprawności w skali WHO/ECOG (0-2 punkty), które z kolei pojawia się w zapisach proponowanego programu lekowego. Stąd wydaje się, że przedstawione w Rozdziale 3.1 oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych (literaturowych) pozwala przybliżyć poszukiwaną liczbę wszystkich chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie lorlatynibu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Co istotne, w oszacowaniu tym z powodu braku danych nie uwzględniono kryterium wykluczającego chorych otrzymujących chemioterapię w pierwszej linii leczenia. Pomijając ostatni etap zawężenia populacji (odsetek chorych z ECOG 0-2 – 91,3%), wielkość populacji, w której lorlatynib może być zastosowany wyniosłaby w analizowanym horyzoncie czasowym 301 chorych (Rok 1) i 302 chorych (Rok 2).

Tabela 17. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Lorviqua.

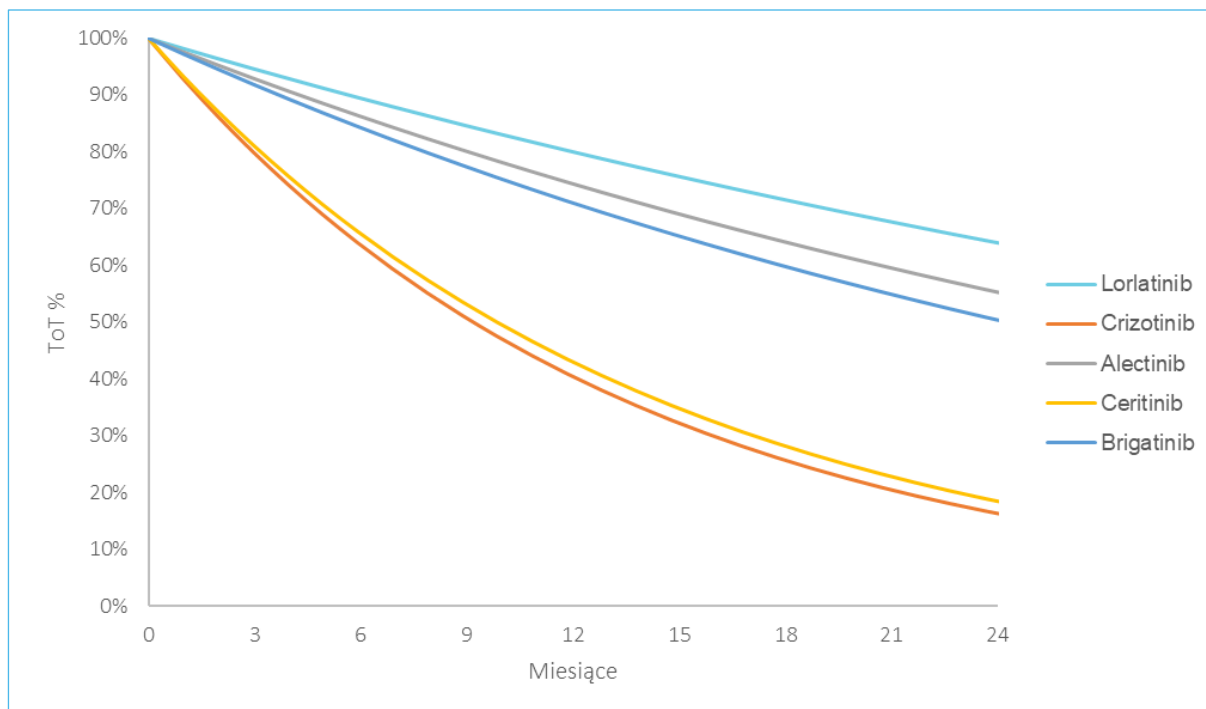
	Rok 1	Rok 2
Populacja, w której lorlatynib może być zastosowany	301	302

6 Modelowanie przepływu populacji

W modelu wpływu na budżet założono, że pacjenci są włączani do leczenia w programie równomiernie w każdym miesiącu danego roku (założono, że rok składa się z dwunastu 30-dniowych cykli obliczeniowych modelu kosztów-użyteczności; *AE Lorviqua 2022*), co jest uzasadnione tym, że chorzy są diagnozowani na bieżąco. W każdym miesiącu od rozpoczęcia leczenia pacjenci mają naliczane cykliczne koszty (zob. załącznik 16.2), zaczerpnięte w równoległej przeprowadzonej analizie ekonomicznej leku Lorviqua (*AE Lorviqua 2022*).

W szczególności, koszty związane z leczeniem pierwszej linii z zastosowaniem lorlatynibu i kryzotynibu w programie modelowano zgodnie z przebiegiem krzywych czasu leczenia w badaniu rejestracyjnym *CROWN*, natomiast koszty leczenia inhibitorami drugiej generacji (alektynib, brygatynib, cerytynib) – zgodnie z krzywymi czasu z rejestracyjnych badań RCT dla poszczególnych leków (szczegóły w *AE Lorviqua 2022*). Na wykresie poniżej przedstawiono graficzny przebieg podstawowego rozkładu czasu do zakończenia pierwszej linii leczenia inhibitorem ALK w dwuletnim horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Wykres 7. Krzywe czasu do zakończenia pierwszej linii leczenia inhibitorami ALK w horyzoncie dwóch lat.



Należy podkreślić, że przyjęcie w modelu dłuższego czasu leczenia wnioskowaną interwencją w porównaniu z opcjonalnymi inhibitorami ALK stanowi podejście konserwatywne, tj. prowadzące do wyższych wydatków inkrementalnych związanych z rozszerzeniem finansowania produktu Lorviqua o pierwszą linię leczenia NDRP ALK+. Zastosowane podejście jest jednak zgodne z dowodami klinicznymi wskazującymi na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu lorlatinibu, zarówno w bezpośrednim porównaniu z kryzotynibem, jak i w porównaniu pośrednim z inhibitorami ALK drugiej generacji (zob. *AKL Lorviqua 2022*).

Koszty po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu TKI ALK, w tym koszty kolejnych linii aktywnego leczenia z zastosowaniem inhibitorów ALK lub chemioterapii, modelowano zgodnie z krzywymi przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, przyjętych w wariancie podstawowym analizy kosztów użyteczności; szczegóły przedstawiono w *AE Lorviqua 2022*.

7 Udziały rynkowe TKI ALK w porównywanych scenariuszach

W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu

Lorviqua® (lorlatinib)

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

z powodu zaawansowanego nowotworu, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Lorviqua w pierwszej linii leczenia NDRP ALK+ i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Lorviqua zostaje objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu).

7.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnej praktyki klinicznej w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu leczenia pierwszoliniowego. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci otrzymują monoterapię z zastosowaniem jednego z opcjonalnych leków celowanych z grupy inhibitorów ALK (alektynib, kryzotynib, brygatynib lub cerytynib). Wybór technologii opcjonalnych w analizie wrażliwości jest zgodny z wyborem komparatorów w równoległej przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności produktu Lorviqua (*AE Lorviqua 2022*).

Udziały rynkowe poszczególnych inhibitorów oszacowano na podstawie załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. (*UR NFZ 26/2021*) i IV kwartał 2021 r. (*UR NFZ 3/2022*), obliczając – poprzez odjęcie liczby pacjentów leczonych w I-II kwartale 2021 r. od liczby pacjentów leczonych w I-IV kwartale 2021 r. – liczbę pacjentów nowo włączanych na poszczególne leki w okresie od lipca do grudnia 2021 r. Wybór drugiego półrocza 2021 r. do oszacowania udziałów był uzasadniony faktem, że dopiero od 1 lipca 2021 r. (po wprowadzeniu brygatynibu w 1 linii) wszystkie technologie opcjonalne były refundowane w programie lekowym zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia.

Mając na uwadze, że udziały wg stanu z II półrocza 2021 r. mogą ulec zmianie w kolejnych latach wskutek prawdopodobnego dalszego przejmowania udziałów kryzotynibu przez nowocześniejsze inhibitory II generacji, jak również dalszego wzrostu udziału brygatynibu (uwzględniony okres obejmował pierwsze 6 mies. refundacji brygatynibu we wskazaniu pierwszej linii, stąd należy oczekiwać że udziały leku w tym okresie nie są docelowe), w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze struktury rynku w scenariuszu istniejącym, omówione w Rozdziale 9.

Tabela 18 przedstawia strukturę pacjentów leczonych inhibitorami ALK, w odsetku i liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie pierwszej linii w danym roku w scenariuszu istniejącym, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 18. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

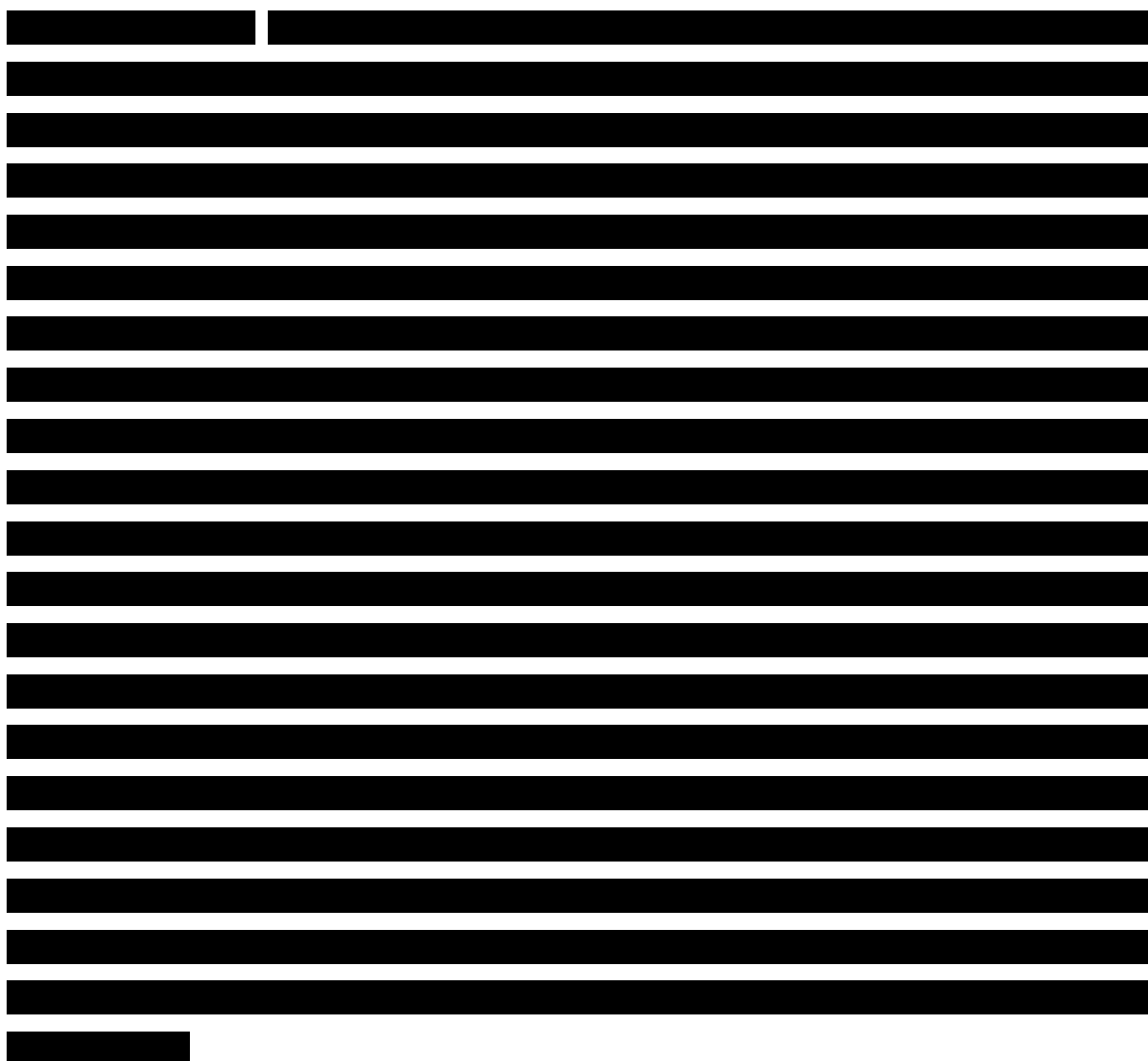
Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
Łącznie	■	■
Liczba nowych pacjentów		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
Łącznie	■	■

Strukturę rynku w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym – zamieszczono w załączniku 16.3.

Przedstawione liczebności oznaczają roczną liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie celowane anty-ALK w ciągu roku (równomiernie w każdym miesiącu roku). Liczba wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym miesiącu i roku (tj. suma pacjentów nowo włączonych oraz kontynuujących leczenie) stanowi wynik modelowania przepływu pacjentów w modelu wpływu na budżet w oparciu o założony rozkład czasu do zakończenia terapii (por. Rozdział 6).

7.2 Scenariusz nowy

Prognozę poziomu zastępowania dotychczas stosowanych w rozważanej populacji inhibitorów ALK pierwszej i drugiej generacji przez wnioskowaną technologię (lorlatynib) określono na podstawie założeń własnych opartych na analizie historycznych danych NFZ dotyczących zmian w rynku leczenia celowanego u pacjentów z zaawansowanym NDRP



Strukturę rynku w scenariuszu nowym, prognozowaną w oparciu o omówione założenia, przedstawia Tabela 19. Szczegółowe dane dotyczące historycznego podziału rynku [redacted], jak również z wersji elektronicznej modelu załączonej do wniosku.

Tabela 19. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
Łącznie	■	■
Liczba nowych pacjentów		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
Łącznie	■	■

W analizie założono, że objęcie refundacją kolejnego leku z klasy TKI ALK nie spowoduje wzrostu liczby pacjentów leczonych inhibitorami ALK w stosunku do scenariusza istniejącego, tj. alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib będą jedynymi technologiami zastępowanymi przez produkt Lorviqua. Założenie to jest uzasadnione faktem, że wszyscy chorzy, u których rozważa się zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie mogą już obecnie otrzymać jeden z czterech dostępnych w programie inhibitorów ALK (porównywalne kryteria włączenia do programu lekowego dla wszystkich TKI ALK), zatem pacjenci, u których nie stosuje się leczenia celowanego w scenariuszu istniejącym nie byłoby rozważani także do zastosowania lorlatynibu. W związku z tym dodanie nowego TKI ALK jako opcji pierwszej linii leczenia nie powinno dodatkowo zwiększyć puli kwalifikowanych do leczenia celowanego anty-ALK.

Alternatywne założenia dotyczące stopnia penetracji rynku przez lorlatynib testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 9).

8 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń wykonanych w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Lorviqua 2022*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne cykle (miesiące) leczenia mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika publicznego:

Lorviqua® (lorlatynib)

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

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

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

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022) w analizie uwzględniono trzy warianty rozliczania punktów dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r. przy czym w wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT i wybrany do realizacji przez Ministra Zdrowia. Pozostałe dwa warianty testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Tabela 20).

Tabela 20. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r.

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

Jedyną modyfikacją względem analizy ekonomicznej wprowadzono w sposobie naliczania kosztów dalszego aktywnego leczenia po progresji. W modelu kosztów użyteczności, całkowity średni koszt dalszego leczenia naliczono jednorazowo w cyklu, w którym pacjent przechodził do stanu progresji (AE Lorviqua 2022). O ile to upraszczające podejście nie miało istotnego wpływu na dożywotnie koszty w CUA (gdyż powodowało jedynie przesunięcie kosztów w czasie), naliczenie całkowitego kosztu dalszych linii leczenia jednorazowo w miesiącu wystąpienia progresji prowadziłoby do istotnego przeszacowania kosztów w horyzoncie analizy wpływu na budżet, gdyż w rzeczywistości koszty te są rozłożone w czasie na wiele miesięcy. W związku z tym, w kalkulacjach wydatków wpływu na budżet całkowity koszt dalszych linii rozłożono równomiernie na liczbę miesięcy odpowiadającą średniemu czasowi trwania kolejnych linii leczenia w modelu ekonomicznym (14 cykli 30-dniowych), uzyskując bardziej realistyczny przepływ kosztów dalszych linii w czasie. Należy zaznaczyć, że zastosowana modyfikacja stanowi podejście konserwatywne, gdyż prowadzi do zmniejszenia oszczędności w kosztach dalszego leczenia w ramieniu lorlatynibu. Wariant analizy z naliczaniem kosztów dalszych linii jednorazowo w miesiącu wystąpienia progresji testowano w ramach analizy wrażliwości.

Zestawienie parametrów kosztowych podstawowej analizy użyteczności kosztów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Cena zbytu netto opakowania Lorviqua 30 tab. a 100 mg		
Cena zbytu netto opakowania Lorviqua 90 tab. a 25 mg		
Dawka dobową lorlatynibu	Zmienna tabelaryczna – zgodnie z rozkładem dawek (szczegóły w AE Lorviqua)	Badanie CROWN

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
	2022); [REDACTED]	
Planowa dawka dobową kryzotynibu	500 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6
Planowa dawka dobową alektynibu	1 200 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6
Planowa dawka dobową brygatynibu	90 mg (dni 1-7), następnie 180 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6
Planowa dawka dobową cerytynibu	450 mg	Zgodnie z ChPL / programem B.6
Intensywność dawkowania kryzotynibu	[REDACTED]	Badanie CROWN
Intensywność dawkowania alektynibu	95,6%	NICE TA536/Peters et al. (2017)
Intensywność dawkowania brygatynibu	85,5%	TA670
Intensywność dawkowania cerytynibu	92,2%	ASCEND-8; Loong (2020)
Cena punktu dla świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego – programy lekowe i chemioterapia	1,35 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny, monitorowanie skuteczności CTH)	1,35 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- wartości hospitalizacji do grup JGP	1,59 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- katalog produktów odrębnych (np. hospitalizacja do RTH)	1,59 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – SZP- katalog radioterapii	1,29 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – AOS- świadczenia ambulatoryjne (np. wizyty W11, W12)	1,54 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Cena punktu – ASDK- diagnostyka obrazowa (badania med. nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,34 zł	Zgodnie z wariantem 2 rekomendowanym przez AOTMiT (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022)
Wycena punktowa wizyty związanej z wydaniem inhibitorów ALK	108,16 pkt	zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL
Częstość wizyt związanych z wydaniem leków / monitorowaniem leczenia inhibitorami ALK	Co 4 tygodnie	Założenie własne, zgodne z wnioskowanym i istniejącym programem lekowym B.6
Wycena punktowa hospitalizacji w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 pkt	zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL
Wycena punktowa hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu CTH	390 pkt	zał. 1 do NFZ 44/2022/DGL

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Wycena punktowa rocznego ryczaftu diagnostycznego w programie lekowym raka płuca	3 927 pkt	zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL
Wycena punktowa okresowej oceny skuteczności chemioterapii	270,40 pkt	zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL
Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	oszacowanie własne na podstawie częstości AEs z badań RCT i założonych kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Koszty monitorowania choroby po zakończeniu leczenia 1 linii / cykl 30-dn.	[REDACTED]	Obliczenia własne na podstawie przyjętego zużycia zasobów i cen jednostkowych świadczeń i leków, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu lorlatynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu alektynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu brygatynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu cerytynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Struktura dalszego leczenia po zastosowaniu kryzotynibu w 1 linii	[REDACTED]	obliczenia własne na podstawie danych z badania CROWN, badania rynku OncoZoom 2020 i założeń opartych na kryteriach programu B.6, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Koszt dalszej linii leczenia: lorlatynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Koszt dalszej linii leczenia: alektynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia, szczegóły w AE Lorviqua 2022
Koszt dalszej linii leczenia: brygatynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia, szczegóły w AE Lorviqua 2022

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt dalszej linii leczenia: cerytynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia, szczegóły w <i>AE Lorviqua 2022</i>
Koszt dalszej linii leczenia: kryzotynib	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia, szczegóły w <i>AE Lorviqua 2022</i>
Koszt dalszej linii leczenia: chemioterapia	[REDACTED]	Na podstawie kosztów jednostkowych leków i świadczeń, zużycia i czasu trwania leczenia, szczegóły w <i>AE Lorviqua 2022</i>
Koszt opieki końca życia (jednorazowy)	[REDACTED]	Na podstawie <i>AE Tecentriq 2018</i> , z aktualizacją o CPI
Krzywe przeżycia (OS, PFS, IC-PFS, ToT), na podstawie których wyznaczano rozkład kohorty do stanów zdrowotnych	Zgodnie z modelem ekonomicznym	szczegóły w <i>AE Lorviqua 2022</i>

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Lorviqua 2022*).

Średnie koszty porównywanych opcji leczenia w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia pierwszoliniowego, przedstawiono w załączniku 16.2.

9 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 22. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena produktu Lorviqua niższa o 5%	[REDACTED]	Zgodnie z <i>AOTMIT 2016</i> zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	Cena produktu Lorviqua wyższa o 5%	[REDACTED]	Zgodnie z <i>AOTMIT 2016</i> zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Wzrost liczby leczonych inhibitarami ALK	Logarytmiczny (roczna liczba nowych pacjentów: [REDACTED])	W oparciu o alternatywną (względem podstawowego trendu liniowego) prognozę; zob. Rozdział 3.3
AW 4	Pominięcie kosztów po progresji choroby	Pominięcie kosztów po progresji choroby	Wariant mający na celu oceny wpływu na budżet wyłącznie w ramach programu pierwszej linii leczenia

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 5	Jednorazowe naliczanie łącznych kosztów dalszych linii po progresji	jednorazowe naliczanie łącznych kosztów dalszych linii po progresji	Sposób naliczania kosztów dalszych linii zgodny z modelem CUA, zob. Rozdział 8.
AW 6	Minimalny udział rynkowy lorlatynibu	Rok 1: [REDACTED] Rok 2: [REDACTED]	Alternatywne oszacowanie własne na podstawie historycznych udziałów afatynibu w rynku TKI EGFR
AW 7	Maksymalny udział rynkowy lorlatynibu	Rok 1: [REDACTED] Rok 2: [REDACTED]	Alternatywne oszacowanie własne na podstawie historycznych udziałów afatynibu w rynku TKI EGFR
AW 8	Alternatywna struktura rynku w scenariuszu istniejącym	Rok 1 i Rok 2: [REDACTED]	Alternatywne oszacowanie w oparciu o średniomiesięczną liczbę leczonych inhibitorami ALK w okresie styczeń-maj 2022, oszacowanymi na podstawie wartości refundacji publikowanej w raporcie refundacyjnym <i>DGL 02/08/2022</i>
AW 9	Alternatywna struktura rynku w scenariuszu istniejącym z założeniem wzrostu udziału BRY	Rok 1 / Rok 2 [REDACTED]	Wariant uzasadniony krótką obecnością brygatynibu w programie leczenia 1 linii i stąd prawdopodobnego dalszego wzrostu udziału; założono arbitralnie, że brygatynib przejmie kolejno 10 i 20% udziału ALE oraz udział kryzotyynibu (do poziomu zrównania się udziału kryzotyynibu z cerytynibem)
AW 10	Cena brygatynibu z przetargów	[REDACTED]	Cena jednostkowa substancji czynnej brygatynibu oszacowana na podstawie danych z przetargów na dostawy leków z 2022 r., odnalezione w portalu Platforma zakupowa Open Nexus
AW 11	Planowe dawki inhibitorów ALK	RDI = 100% dla wszystkich TKI ALK	Wariant z założeniem zalecanych dawek TKI ALK (bez modyfikacji dawek i przerw w leczeniu)
AW 12	Krzywa Weibulla czasu leczenia lorlatynibem	Krzywa Weibulla	Alternatywne dopasowanie do danych z modelu <i>CROWN</i> (zob. <i>AE Lorviqua 2022</i>)
AW 13	Struktura dalszego leczenia wg badań RCT	Struktura dalszego leczenia wg badań RCT	Alternatywne źródło danych, zgodne ze źródłem wyników klinicznych w modelu ekonomicznym
AW 14	Ceny punktu rozliczeniowego-aktualne (2022 r.) bez wsp. korygujących	Zob. Tabela 20	Alternatywna wycena punktów na podstawie raportu <i>AOTMiT 07/2022</i>
AW 15	Ceny punktu rozliczeniowego-Wariant 1 AOTMiT	Zob. Tabela 20	Alternatywna wycena punktów na podstawie raportu <i>AOTMiT 07/2022</i>
AW 16	Alternatywny punkt odcięcia danych z <i>CROWN</i>	Punkt odcięcia danych z <i>CROWN</i> – wrzesień 2021	Szczegółowe wyjaśnienie w <i>AE Lorviqua 2022</i>

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 12.3.

10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu ekonomicznego (w tym analizy przeżycia oraz kosztów) analogicznej do przedstawionej w ramach scenariusza istniejącego, po przyjęciu prognozowanej liczebności populacji włączanej do leczenia inhibitorami ALK w 2022 roku, wynoszącej [REDACTED]. Oszacowanie uwzględnia pacjentów, którzy w ciągu roku rozpoczynają leczenie pierwszej linii, a zatem nie obejmuje pacjentów włączonych do programu we wcześniejszych latach i kontynuujących leczenie pierwszoliniowe w 2022 r. (zob. Tabela 23).

Tabela 23. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (oszacowanie na 2022 r.)

Kategoria wydatków	Wydatki w 2022 r.
Inhibitory ALK (1 linia)	[REDACTED]
Podanie leków w PL (1 linia)	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	[REDACTED]
Diagnostyka/monitorowanie	[REDACTED]
Dalsze linie leczenia	[REDACTED]
Opieka terminalna	[REDACTED]
łącznie	[REDACTED]

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej w 2022 roku oszacowano na kwotę [REDACTED]

W związku z brakiem refundacji ze środków publicznych lorlatynibu, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu (leczenie pierwszego rzutu choroby zaawansowanej) wynoszą 0 zł.

11 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (zob. Rozdziały 2-8).

Tabela 24. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie celowane I linii anty-ALK (Rozdział 3.3)	Rok 1: [REDACTED] Rok 2: [REDACTED]	Prognoza na podst. danych ze Statystyk NFZ (lata 2019-2020) oraz załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. (UR NFZ 26/2021) i IV kwartał 2021 r. (UR NFZ 3/2022)), uzupełniona o założenia własne; szczegółowe omówienie w Rozdziale 3.3
Struktura rynku TKI ALK w scenariuszu istniejącym (Rozdział 7.1)	Rok 1 i Rok 2: [REDACTED]	Zgodnie ze stanem aktualnym, na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (załączniki do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. (UR NFZ 26/2021) i IV kwartał 2021 r. (UR NFZ 3/2022))
Struktura rynku TKI ALK w scenariuszu nowym (Rozdział 7.2)	Rok 1 / Rok 2 [REDACTED]	Prognoza udziału lorlatynibu- założenie własne na podstawie [REDACTED]
Struktura rynku TKI ALK w scenariuszu nowym	Równomiernie w każdym miesiącu danego roku analizy	Założenie własne, uzasadnione faktem, że chorzy diagnozowani są na bieżąco oraz kwalifikowani do leczenia bezpośrednio po diagnozie choroby zaawansowanej (dostępna w programie pierwsza linia leczenia celowanego), w związku z tym w momencie objęcia refundacją lorlatynibu nie będzie również występować populacja oczekująca na leczenie (zastana)
Miesięczne koszty poszczególnych technologii (Rozdział 2.4)	Zmienna tabelaryczna (załącznik 16.2; Tabela 39, Tabela 40, Tabela 41, Tabela 42, Tabela 43, Tabela 44)	Zgodnie z modelem kosztów użyteczności (AE Lorviqua 2022); parametry kosztów przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 8 (Tabela 21)
Horyzont czasowy (Rozdział 2.3)	2 letni okres obejmujący [REDACTED]	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Perspektywa analizy (Rozdział 2.2)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Ministerstwo Zdrowia)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

12 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalnym elementem analizy, [REDACTED].

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji produktu leczniczego Lorviqua w ramach leczenia pierwszej linii (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny leku Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua w ramach leczenia pierwszej linii (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu.

12.1 Wariant podstawowy

12.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

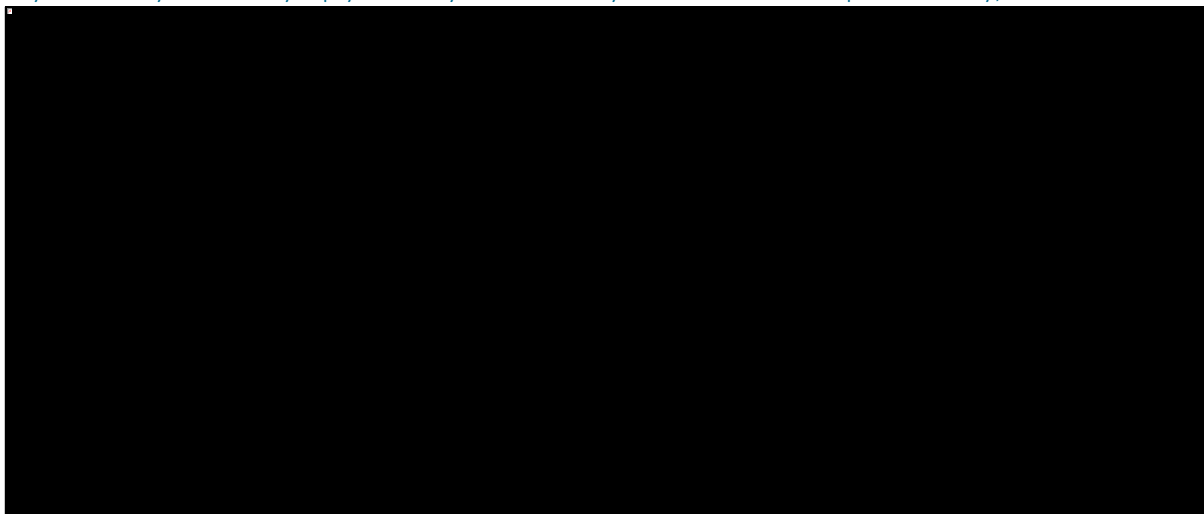
Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Lorviqua [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Lorviqua 100 mg	██████████	██████████
Lorviqua 25 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██	██
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Lorviqua 100 mg	██████████	██████████
Lorviqua 25 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii ██████████

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi ██████████

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 8).

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
łącznie, w tym:		
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:		
Lorviqua 100 mg		
Lorviqua 25 mg		
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:		
Alektynib (Alecensa)		
Brygatynib (Alunbrig)		
Cerytynib (Zykadia)		
Kryzotynib (Xalkori)		
Podanie leków w PL (1 linia)		
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)		
Diagnostyka/monitorowanie		
Dalsze linie leczenia		
Opieka terminalna		
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
łącznie, w tym:		
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:		

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Lorviqua 100 mg	████████	████████
Lorviqua 25 mg	████████	████████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Alektynib (Alecensa)	████████	████████
Brygatynib (Alunbrig)	████████	████████
Cerytynib (Zykadia)	████████	████████
Kryzotynib (Xalkori)	████████	████████
Podanie leków w PL (1 linia)	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	██████	██████
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Łącznie, w tym:	████████	████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██	██
Lorviqua 100 mg	██	██
Lorviqua 25 mg	██	██
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Alektynib (Alecensa)	████████	████████
Brygatynib (Alunbrig)	████████	████████
Cerytynib (Zykadia)	████████	████████
Kryzotynib (Xalkori)	████████	████████
Podanie leków w PL (1 linia)	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	██████	██████

Tabela 27 przedstawia prognozy zużycia leku Lorviqua w ramach leczenia pierwszej linii w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii pierwszego rzutu lekiem Lorviqua,

średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Lorviqua w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 27. Prognoza zużycia Lorviqua w leczeniu pierwszej linii w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Zużycie zasobów związanych z produktem Lorviqua (I linia leczenia)	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Lorviqua 100 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Lorviqua 25 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Lorviqua w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno ■■■■■■

12.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	■■■■■	■■■■■
Scenariusz istniejący	■■■■■	■■■■■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■■■■■	■■■■■
Wydatki na refundację produktu Lorviqua [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	■■■■■	■■■■■
Lorviqua 100 mg	■■■■■	■■■■■
Lorviqua 25 mg	■■■■■	■■■■■
Scenariusz istniejący	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■■■■■	■■■■■
Lorviqua 100 mg	■■■■■	■■■■■
Lorviqua 25 mg	■■■■■	■■■■■

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu [REDAKTOWANE].

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
łącznie, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 100 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 25 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Alektynib (Alecensa)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Brygatynib (Alunbrig)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cerytynib (Zykadia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kryzotynib (Xalkori)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Podanie leków w PL (1 linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Diagnostyka/monitorowanie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Dalsze linie leczenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Opieka terminalna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
łącznie, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 100 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 25 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Alektynib (Alecensa)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Brygatynib (Alunbrig)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

12.1 Wariant minimalny

12.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Lorviqua [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Lorviqua 100 mg	██████████	██████████
Lorviqua 25 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██	██
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Lorviqua 100 mg	██████████	██████████
Lorviqua 25 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii ██████████

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi ██████████

Tabela 31 przedstawia prognozy zużycia leku Lorviqua w scenariuszu nowym wariantu minimalnego, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Lorviqua, średniomiesięczną liczbę

leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Lorviqua w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 31. Prognoza zużycia Lorviqua w leczeniu pierwszej linii w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Zużycie zasobów związanych z produktem Lorviqua (I linia leczenia)	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Lorviqua 100 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Lorviqua 25 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Lorviqua w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno [REDACTED]

12.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■
Wydatki na refundację produktu Lorviqua [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	■	■
Lorviqua 100 mg	■	■
Lorviqua 25 mg	■	■
Scenariusz istniejący	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■	■
Lorviqua 100 mg	■	■
Lorviqua 25 mg	■	■

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [REDAKTOWANE] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu [REDAKTOWANE]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi [REDAKTOWANE]

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 16.5.

12.2 Wariant maksymalny

12.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki na refundację produktu Lorviqua [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 100 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 25 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 100 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lorviqua 25 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do

scenariusza istniejącego, kolejno [REDAKTOWANE] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi [REDAKTOWANE]

Tabela 34 przedstawia prognozy zużycia leku Lorviqua w scenariuszu nowym wariantu maksymalnego, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Lorviqua, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Lorviqua w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 34. Prognoza zużycia Lorviqua w leczeniu pierwszej linii w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Zużycie zasobów związanych z produktem Lorviqua (I linia leczenia)	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Średniomiesięczna liczba leczonych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba zrefundowanych opakowań Lorviqua 100 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba zrefundowanych opakowań Lorviqua 25 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Lorviqua w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno [REDAKTOWANE]

12.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki na refundację produktu Lorviqua [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:		
Lorviqua 100 mg		
Lorviqua 25 mg		
Scenariusz istniejący		
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:		
Lorviqua 100 mg		
Lorviqua 25 mg		

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED]

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 16.5.

12.3 Wyniki analizy wrażliwości

12.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 36, Wykres 9) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy		
AW 1: cena Lorviqua -5%		
AW 2: cena Lorviqua +5%		
AW 3: logarytmiczny wzrost liczby leczonych inhibitorami ALK		
AW 4: pominięcie kosztów po progresji choroby		
AW 5: jednorazowe naliczanie łącznych kosztów dalszych linii po progresji		

Lorviqua® (lorlatinib)

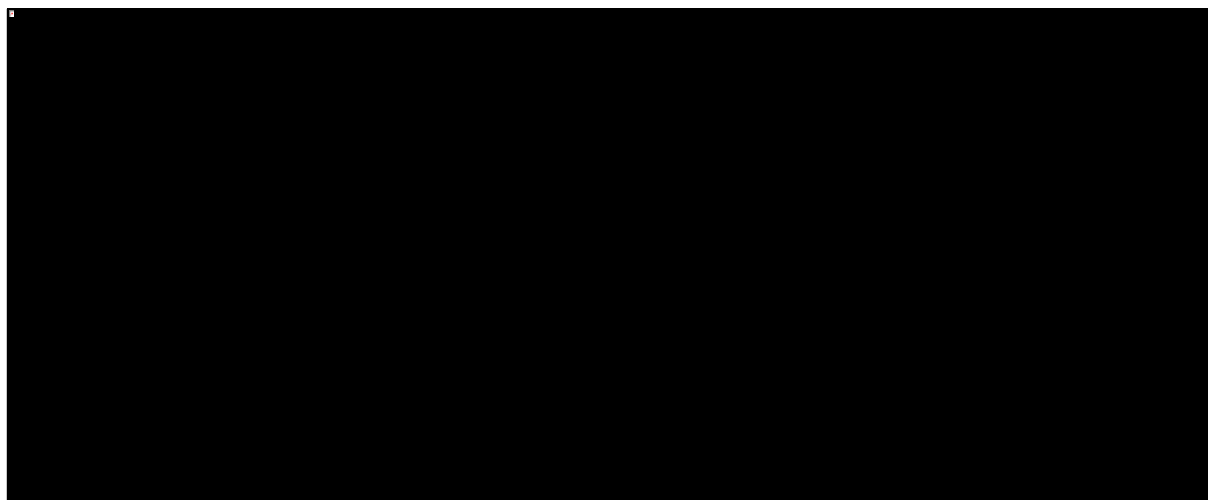
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 6: minimalny udział lorlatynibu		
AW 7: maksymalny udział lorlatynibu		
AW 8: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)		
AW 9: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)- wzrost BRY		
AW 10: cena brygatynibu z przetargów		
AW 11: planowe dawki inhibitorów ALK (RDI=100%)		
AW 12: alternatywna krzywa czasu leczenia lorlatynibem		
AW 13: struktura dalszego leczenia wg badań RCT		
AW 14: ceny punktu rozliczeniowego- aktualne (2022 r.) bez wsp. korygujących		
AW 15: ceny punktu rozliczeniowego- Wariant 1 AOTMiT		
AW 16: odcięcie danych z badania CROWN- wrzesień 2021		
Wydatki płatnika na refundację produktu Lorviqua [zł] (I linia leczenia)		
Podstawowy		
AW 1: cena Lorviqua -5%		
AW 2: cena Lorviqua +5%		
AW 3: logarytmiczny wzrost liczby leczonych inhibitorami ALK		
AW 4: pominięcie kosztów po progresji choroby		
AW 5: jednorazowe naliczanie łącznych kosztów dalszych linii po progresji		
AW 6: minimalny udział lorlatynibu		
AW 7: maksymalny udział lorlatynibu		
AW 8: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)		
AW 9: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)- wzrost BRY		
AW 10: cena brygatynibu z przetargów		
AW 11: planowe dawki inhibitorów ALK (RDI=100%)		
AW 12: alternatywna krzywa czasu leczenia lorlatynibem		
AW 13: struktura dalszego leczenia wg badań RCT		
AW 14: ceny punktu rozliczeniowego- aktualne (2022 r.) bez wsp. korygujących		
AW 15: ceny punktu rozliczeniowego- Wariant 1 AOTMiT		
AW 16: odcięcie danych z badania CROWN- wrzesień 2021		

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Lorviqua wiązało się z [zamazane] [zamazane] łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Lorviqua wynosiły [zamazane] w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

12.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 37, Wykres 10) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua.

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

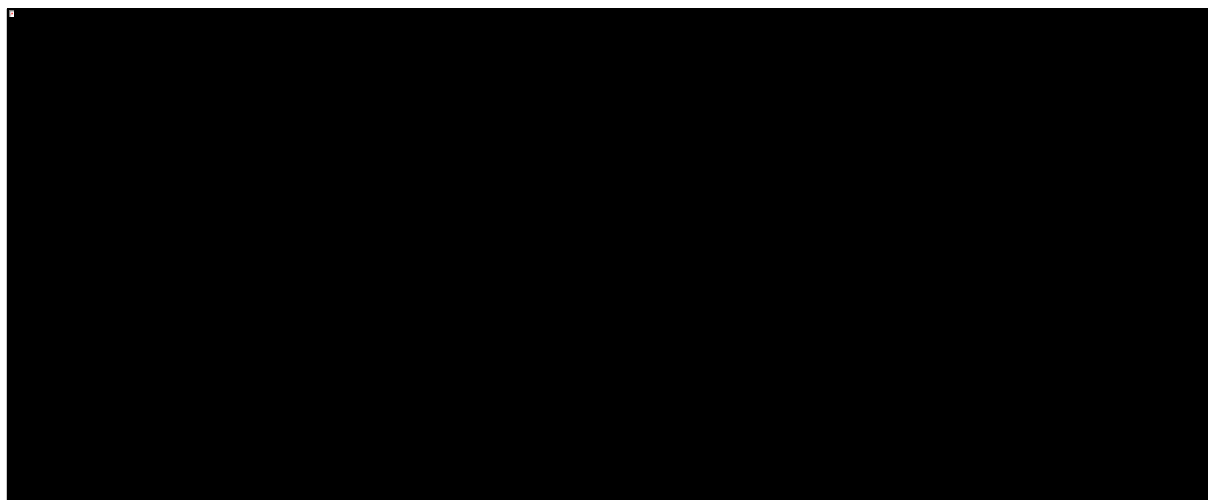
Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy	[zamazane]	[zamazane]
AW 1: cena Lorviqua-5%	[zamazane]	[zamazane]
AW 2: cena Lorviqua +5%	[zamazane]	[zamazane]
AW 3: logarytmiczny wzrost liczby leczonych inhibitorami ALK	[zamazane]	[zamazane]
AW 4: pominięcie kosztów po progresji choroby	[zamazane]	[zamazane]
AW 5: jednorazowe naliczanie łącznych kosztów dalszych linii po progresji	[zamazane]	[zamazane]
AW 6: minimalny udział lorlatynibu	[zamazane]	[zamazane]
AW 7: maksymalny udział lorlatynibu	[zamazane]	[zamazane]

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 8: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)		
AW 9: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)- wzrost BRY		
AW 10: cena brygatynibu z przetargów		
AW 11: planowe dawki inhibitorów ALK (RDI=100%)		
AW 12: alternatywna krzywa czasu leczenia lorlatynibem		
AW 13: struktura dalszego leczenia wg badań RCT		
AW 14: ceny punktu rozliczeniowego- aktualne (2022 r.) bez wsp. korygujących		
AW 15: ceny punktu rozliczeniowego- Wariant 1 AOTMiT		
AW 16: odcięcie danych z badania CROWN- wrzesień 2021		
Wydatki płatnika na refundację produktu Lorviqua [zł] (I linia leczenia)		
Podstawowy		
AW 1: cena Lorviqua-5%		
AW 2: cena Lorviqua +5%		
AW 3: logarytmiczny wzrost liczby leczonych inhibitorami ALK		
AW 4: pominięcie kosztów po progresji choroby		
AW 5: jednorazowe naliczanie łącznych kosztów dalszych linii po progresji		
AW 6: minimalny udział lorlatynibu		
AW 7: maksymalny udział lorlatynibu		
AW 8: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)		
AW 9: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022)- wzrost BRY		
AW 10: cena brygatynibu z przetargów		
AW 11: planowe dawki inhibitorów ALK (RDI=100%)		
AW 12: alternatywna krzywa czasu leczenia lorlatynibem		
AW 13: struktura dalszego leczenia wg badań RCT		
AW 14: ceny punktu rozliczeniowego- aktualne (2022 r.) bez wsp. korygujących		
AW 15: ceny punktu rozliczeniowego- Wariant 1 AOTMiT		
AW 16: odcięcie danych z badania CROWN- wrzesień 2021		

Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – zmiana dwuletnich wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego nie przekraczała [REDACTED]

13 Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o refundacji produktu leczniczego Lorviqua w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji w genie ALK nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Leczenie wnioskowaną technologią będzie się odbywać na takich samych zasadach jak refundacja lorlatynibu w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu, jak również innych obecnie dostępnych inhibitorów ALK finansowanych w istniejącym programie B.6. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Lorviqua ze środków publicznych w dodatkowym wskazaniu nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 38).

Tabela 38. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Lorviqua.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kryterium	Ocena
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	korzyść dla pacjentów z populacji docelowej
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

14 Dyskusja i ograniczenia

Analizę przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia wynikających z wnioskowanego objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu ALK.

W ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do MZ 22/08/2022) dostępne jest – w tych samych wskazaniach co wnioskowane dla Lorviqua – leczenie celowane z zastosowaniem innych inhibitorów ALK: dominującego obecnie w rynku TKI ALK alektynibu, jak również brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu. W związku z dostępnością w programie innych leków z tej samej klasy (TKI ALK), w tym samym wskazaniu oraz w takiej samej postaci (podanie doustne) zakłada się,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo przedsta-
wiono dwa niezależne oszacowania epidemiologiczne populacji docelowej dla inhibitorów ALK, wyko-
nane w oparciu o przegląd literatury oraz w oparciu o wyniki syndykatowego badania rynku OncoZoom

[REDACTED].

W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty ponoszone w okresie leczenia pierwszego rzutu (naby-
cie i podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie oraz koszty związane z lecze-
niem działań niepożądanych), jak również koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie (mo-
nitorowanie choroby po progresji, dalsze linie leczenia systemowego, koszty opieki końca życia), co jest
uzasadnione różnicami w zakresie czasu do progresji choroby między ocenianą interwencją a opcjonal-
nymi inhibitorami ALK, wykazanymi w analizie klinicznej (AKL *Lorviqua* 2022).

Analiza wpływu na budżet wykazała, że podjęcie decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we
wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP z rearanżacją w genie ALK będzie [REDACTED]
[REDACTED] zł w dwuletnim okresie obowiązywania
pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS). Analiza wariantów skraj-
nych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – we wszystkich wariantach
AW realizacja scenariusza nowego wiąże się z [REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- [REDACTED]

15 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu leczenia pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji w genie ALK (NDRP ALK+), wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do stanu istniejącego, [REDACTED] (w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS), w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej [REDACTED]. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Lorviqua we wnioskowanej populacji wiąże się z [REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

Wnioskowane objęcie refundacją produktu Lorviqua w programie leczenia raka płuca pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii celowanych anti-ALK dostępnych w ramach I linii leczenia chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, a biorąc pod uwagę wyższą skuteczność lorlatynibu nad komparatorami, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość.

Lorviqua® (lorlatynib)

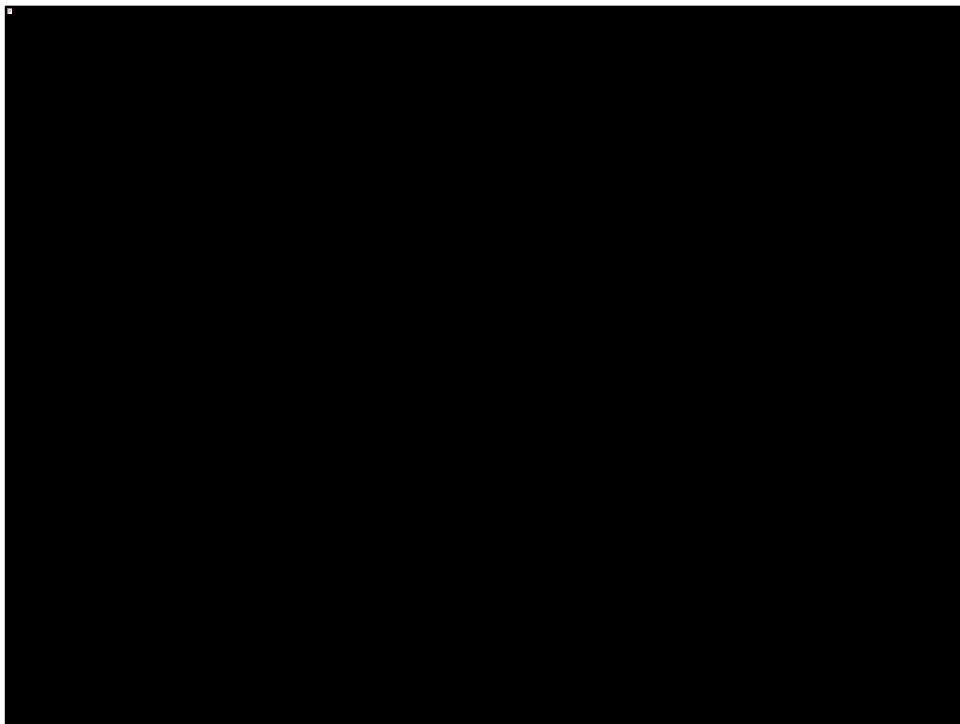
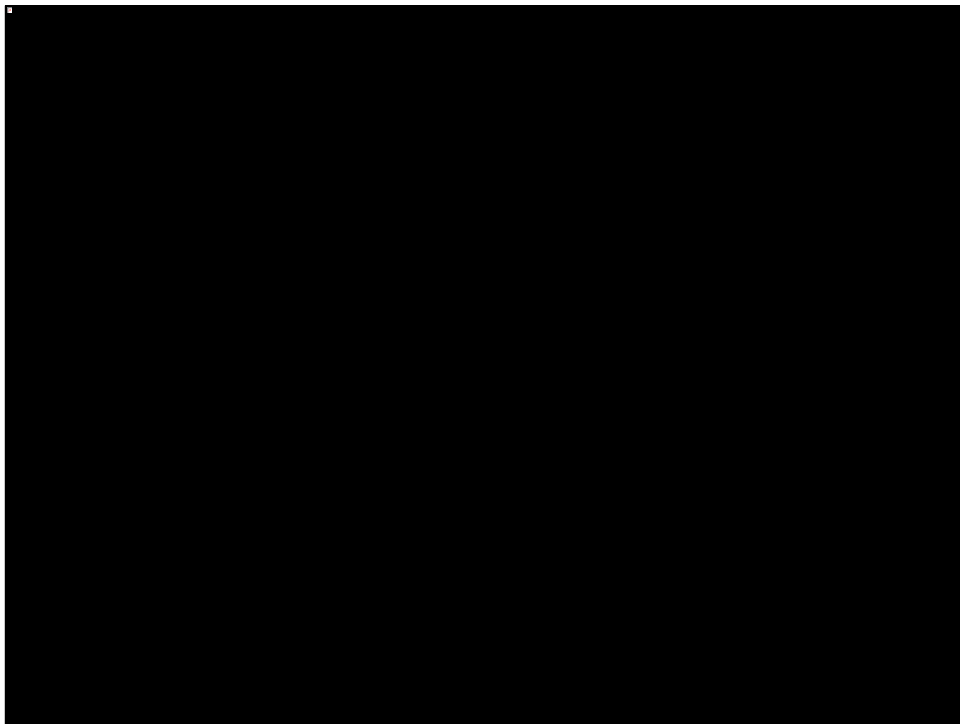
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

16 Załączniki

16.1

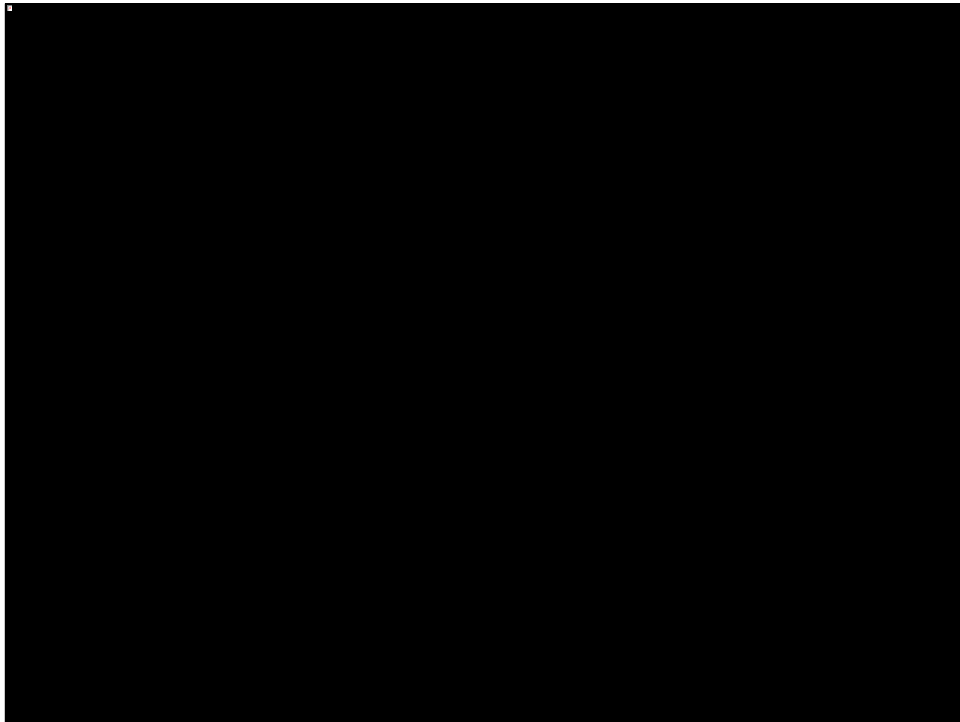
[Redacted]

[Redacted]



Lorviqua® (lorlatynib)

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



Lorviqua® (lorlatynib)

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

[Redacted]

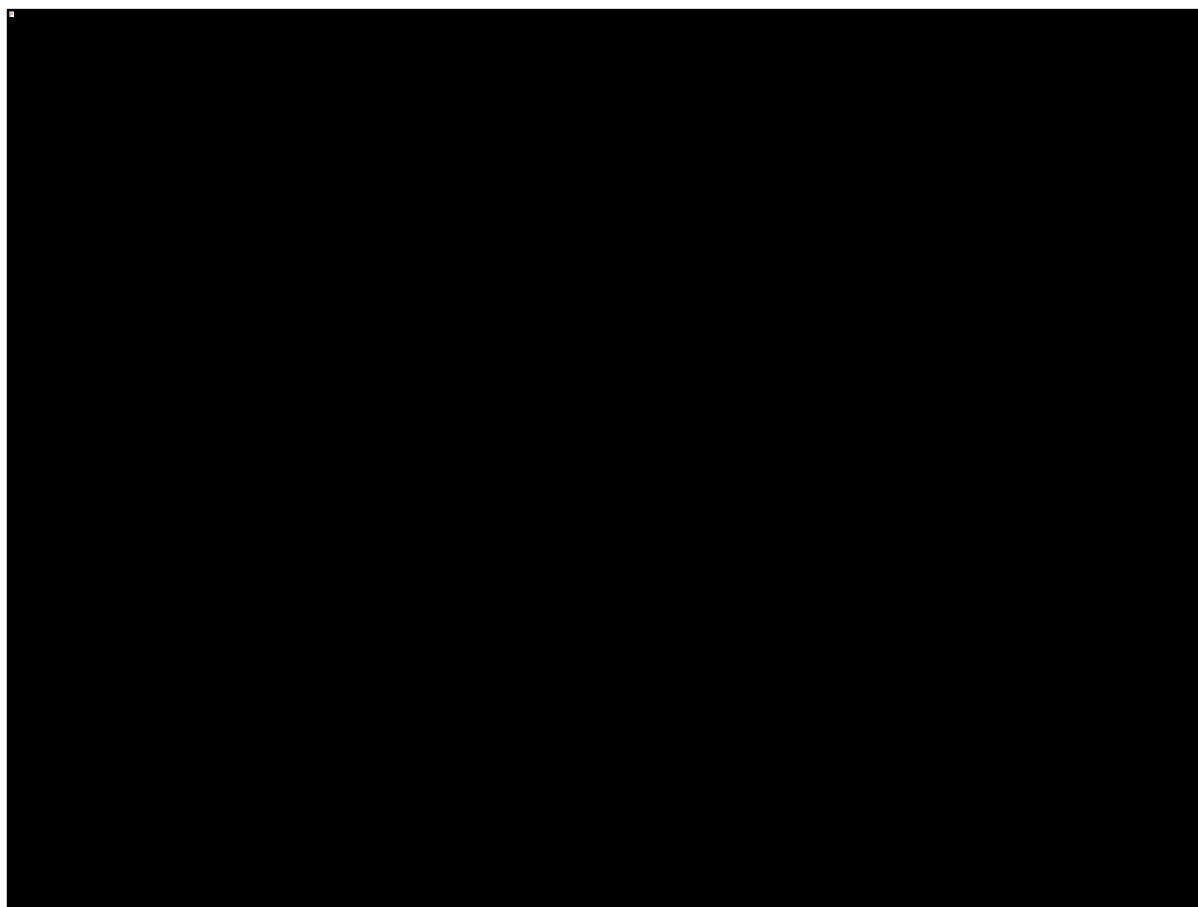
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Lorviqua® (lorlatynib)

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



16.2 Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej (*AE Lorviqua 2022*) przygotowano zestawienie oszacowań kosztów płatnika ponoszonych na leczenie jednego pacjenta w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia (w okresie do 2 lat, zgodnie z horyzontem BIA), w podziale na zastosowany inhibitor ALK w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej.

Tabela 39. Koszty miesięczne – lorlatynib (wariant z uwzględnieniem RSS).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diag./monit./koszty stacjonów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
1							
2							
3							
4							

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stacjonów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

Tabela 40. Koszty miesięczne – lorlatynib (wariant bez uwzględnienia RSS).

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stacjonów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stacjonów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

Tabela 41. Koszty miesięczne – kryzotyrib.

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stacjonów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stanów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

Tabela 42. Koszty miesięczne – alektynib.

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stanów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stacjonów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

Tabela 43. Koszty miesięczne – brygatynib.

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stacjonów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stanów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
21	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
22	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
23	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
24	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 44. Koszty miesięczne – cerytynib.

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia	Koszty miesięczne [zł]						
	interwencja - I linia	podanie	AEs	diagn./monit./koszty stanów	dalsze linie leczenia	Opieka terminalna	koszty - razem
1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
11	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
12	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
13	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
14	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
15	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
16	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
17	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
18	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
19	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
20	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
21	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
22	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
23	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
24	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

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

16.3 Struktura rynku w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym

Tabela 45. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant minimalny).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
łącznie	■	■
Liczba nowych pacjentów		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
łącznie	■	■

Tabela 46. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant maksymalny).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
łącznie	■	■
Liczba nowych pacjentów		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Łącznie	■	■

Tabela 47. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
Łącznie	■	■
Liczba nowych pacjentów		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
Łącznie	■	■

Tabela 48. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■
Łącznie	■	■
Liczba nowych pacjentów		
lorlatynib (Lorviqua)	■	■
alektynib (Alecensa)	■	■
brygatynib (Alunbrig)	■	■
cerytynib (Zykadia)	■	■
kryzotynib (Xalkori)	■	■

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Łącznie	■	■

16.4 Historyczne dane NFZ dotyczące liczby leczonych TKI EGFR w pierwszej linii leczenia NDRP w programie B.6

Tabela 49.

Strategia leczenia	Rok				
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
% udział w liczbie leczonych					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

16.5 Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym

Tabela 50. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Łącznie, w tym:	■	■
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	■	■
Lorviqua 100 mg	■	■
Lorviqua 25 mg	■	■
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	■	■
Alektynib (Alecensa)	■	■

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Brygatynib (Alunbrig)	████████	████████
Cerytynib (Zykadia)	████████	████████
Kryzotynib (Xalkori)	████████	████████
Podanie leków w PL (1 linia)	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	████████	████████
Diagnostyka/monitorowanie	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Łącznie, w tym:	████████	████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Lorviqua 100 mg	████████	████████
Lorviqua 25 mg	████████	████████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Alektynib (Alecensa)	████████	████████
Brygatynib (Alunbrig)	████████	████████
Cerytynib (Zykadia)	████████	████████
Kryzotynib (Xalkori)	████████	████████
Podanie leków w PL (1 linia)	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	████████	████████
Diagnostyka/monitorowanie	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	████████	████████
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Łącznie, w tym:	████████	████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	████	████
Lorviqua 100 mg	████	████
Lorviqua 25 mg	████	████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Alektynib (Alecensa)	████████	████████
Brygatynib (Alunbrig)	████████	████████
Cerytynib (Zykadia)	████████	████████
Kryzotynib (Xalkori)	████████	████████
Podanie leków w PL (1 linia)	████████	████████

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	██████	██████
Dalsze linie leczenia	██████	██████
Opieka terminalna	██████	██████

Tabela 51. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Łącznie, w tym:	██████	██████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██████	██████
Lorviqua 100 mg	██████	██████
Lorviqua 25 mg	██████	██████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	██████	██████
Alektynib (Alecensa)	██████	██████
Brygatynib (Alunbrig)	██████	██████
Cerytynib (Zykadia)	██████	██████
Kryzotynib (Xalkori)	██████	██████
Podanie leków w PL (1 linia)	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	██████	██████
Dalsze linie leczenia	██████	██████
Opieka terminalna	██████	██████
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Łącznie, w tym:	██████	██████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██████	██████
Lorviqua 100 mg	██████	██████
Lorviqua 25 mg	██████	██████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	██████	██████
Alektynib (Alecensa)	██████	██████
Brygatynib (Alunbrig)	██████	██████
Cerytynib (Zykadia)	██████	██████
Kryzotynib (Xalkori)	██████	██████
Podanie leków w PL (1 linia)	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Diagnostyka/monitorowanie	██████	██████
Dalsze linie leczenia	██████	██████
Opieka terminalna	██████	██████
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Łącznie, w tym:	██████	██████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██	██
Lorviqua 100 mg	██	██
Lorviqua 25 mg	██	██
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	██████	██████
Alektynib (Alecensa)	██████	██████
Brygatynib (Alunbrig)	██████	██████
Cerytynib (Zykadia)	██████	██████
Kryzotynib (Xalkori)	██████	██████
Podanie leków w PL (1 linia)	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	██████	██████
Dalsze linie leczenia	██████	██████
Opieka terminalna	██████	██████

Tabela 52. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Łącznie, w tym:	██████	██████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██████	██████
Lorviqua 100 mg	██████	██████
Lorviqua 25 mg	██████	██████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	██████	██████
Alektynib (Alecensa)	██████	██████
Brygatynib (Alunbrig)	██████	██████
Cerytynib (Zykadia)	██████	██████
Kryzotynib (Xalkori)	██████	██████
Podanie leków w PL (1 linia)	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	██████	██████

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Dalsze linie leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	██████	██████
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Łącznie, w tym:	████████	████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Lorviqua 100 mg	████████	████████
Lorviqua 25 mg	██████	██████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Alektynib (Alecensa)	████████	████████
Brygatynib (Alunbrig)	████████	████████
Cerytynib (Zykadia)	████████	████████
Kryzotynib (Xalkori)	████████	████████
Podanie leków w PL (1 linia)	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	██████	██████
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Łącznie, w tym:	████████	████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██	██
Lorviqua 100 mg	██	██
Lorviqua 25 mg	██	██
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	████████	████████
Alektynib (Alecensa)	████████	████████
Brygatynib (Alunbrig)	████████	████████
Cerytynib (Zykadia)	████████	████████
Kryzotynib (Xalkori)	████████	████████
Podanie leków w PL (1 linia)	████████	████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	████████	████████
Dalsze linie leczenia	████████	████████
Opieka terminalna	██████	██████

Tabela 53. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Łącznie, w tym:	██████████	██████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██████████	██████████
Lorviqua 100 mg	██████████	██████████
Lorviqua 25 mg	██████████	██████████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	██████████	██████████
Alektynib (Alecensa)	██████████	██████████
Brygatynib (Alunbrig)	██████████	██████████
Cerytynib (Zykadia)	██████████	██████████
Kryzotynib (Xalkori)	██████████	██████████
Podanie leków w PL (1 linia)	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	██████████	██████████
Dalsze linie leczenia	██████████	██████████
Opieka terminalna	██████	██████
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Łącznie, w tym:	██████████	██████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	██████████	██████████
Lorviqua 100 mg	██████████	██████████
Lorviqua 25 mg	██████████	██████████
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	██████████	██████████
Alektynib (Alecensa)	██████████	██████████
Brygatynib (Alunbrig)	██████████	██████████
Cerytynib (Zykadia)	██████████	██████████
Kryzotynib (Xalkori)	██████████	██████████
Podanie leków w PL (1 linia)	██████████	██████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	██████	██████
Diagnostyka/monitorowanie	██████████	██████████
Dalsze linie leczenia	██████████	██████████
Opieka terminalna	██████	██████
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Łącznie, w tym:	██████████	██████████
Lorlatynib (Lorviqua) w 1 linii leczenia, w tym:	████	████

Lorviqua® (lorlatynib)

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Lorviqua 100 mg	■	■
Lorviqua 25 mg	■	■
Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia, w tym:	■	■
Alektynib (Alecensa)	■	■
Brygatynib (Alunbrig)	■	■
Cerytynib (Zykadia)	■	■
Kryzotynib (Xalkori)	■	■
Podanie leków w PL (1 linia)	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia)	■	■
Diagnostyka/monitorowanie	■	■
Dalsze linie leczenia	■	■
Opieka terminalna	■	■

Lorviqua® (lorlatynib)

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

16.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[REDAKCYJA]	przygotowanie modelu obliczeniowego, oszacowanie populacji, analiza kosztów, opis metodyki, wyników i wniosków
[REDAKCYJA]	oszacowanie populacji, opis metodyki
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Lorviqua 25 mg i Lorviqua 100 mg.....	15
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib).	16
Tabela 3. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.	21
Tabela 4. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.	22
Tabela 5. Udział pacjentów z NDRP wśród chorych na raka płuca.	23
Tabela 6. Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV.	24
Tabela 7. Odsetek pacjentów z rearanżacją w genie ALK wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.	25
Tabela 8. Udział chorych na NDRP ze stopniem sprawności 0-2 wg ECOG	26
Tabela 9. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej (maksymalna liczba pacjentów, u których lorlatynib mógłby być zastosowany we wnioskowanym wskazaniu).	27
Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o wyniki badania <i>OncoZoom 2020</i> [REDACTED] [REDACTED]	31
Tabela 11. Historia finansowania inhibitorów ALK w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).	33
Tabela 12. Roczna liczba pacjentów włączonych na leczenie celowane anty-ALK w 2019-2021 r. (wszystkie linie leczenia, rearanżacja ALK i ROS1).	36
Tabela 13. Szacunkowa roczna liczba pacjentów włączonych na leczenie celowane anty-ALK w latach 2019-2021 r. (pierwsza linia leczenia, rearanżacja ALK).	37
Tabela 14. Prognozowana liczba nowych chorych na NDRP kwalifikujących się do leczenia inhibitorami ALK w pierwszej linii.	38
Tabela 15. Prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie pierwszej linii z zastosowaniem inhibitorów ALK w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.	39
Tabela 16. Liczba chorych aktualnie leczonych lorlatynibem w ramach programu lekowego B.6. (<i>UR NFZ 3/2022</i>).	40
Tabela 17. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Lorviqua.....	42
Tabela 18. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	45
Tabela 19. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	46
Tabela 20. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2022 r.	48
Tabela 21. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.	49
Tabela 22. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	52
Tabela 23. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (oszacowanie na 2022 r.)	54
Tabela 24. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.	55

Tabela 53. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, bez RSS.	92
---	----

Spis Wykresów

Wykres 1. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych <i>KRN</i>	19
Wykres 2. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych Globocan. 20	
Wykres 3. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych NFZ.....	21
Wykres 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na 2023 r. w oparciu o wyniki badania <i>OncoZoom 2020 i KRN 2022</i>	30
Wykres 5. Miesięczna liczba pacjentów włączanych na leczenie poszczególnymi inhibitorami ALK w ramach programu B.6 (wszystkie wskazania z programu B.6).	35
Wykres 6. Prognoza liczby nowych pacjentów zakwalifikowanych do pierwszej linii leczenia anty ALK (liniowa i logarytmiczna)	38
Wykres 7. Krzywe czasu do zakończenia pierwszej linii leczenia inhibitorami ALK w horyzoncie dwóch lat.	43
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	58
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	69
Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.....	71

Piśmiennictwo

- AE Lorviqua 2022** [REDACTED] i wsp. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2022
- AE Tecentriq 2018** Aestimo s.c. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1. Kraków 2018
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 16/2018
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>
- AKL Lorviqua 2022** [REDACTED] i wsp. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2022
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT Gavreto 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Gavreto (pralsetynib) we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 10/2022. Data ukończenia: 09.02.2022 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Gavreto_10_2022_BIP.pdf
- AOTMiT Retsevmo 2022** Retsevmo (selperkatynib) we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 21/2022 Data ukończenia: 09.02.2022 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Retsevmo_21_2022_BIP.pdf
- APD Lorviqua 2022** [REDACTED] i wsp. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2022
- AWA Tecentriq 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022 r.

- <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc>
- Barni 2015** Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crino L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 90(2):234–242.
- Bergethon 2012** Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, i in. (2012) ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *Journal of Clinical Oncology* 30(8):863-870.
- BIA Alunbrig 2019** HealthQuest Sp. k. Brygatynib (Alunbrig) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, październik 2019.
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 50/2020
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6620-50-2020-zlc>
- BIA Alunbrig 2020** HTA Consulting sp. z o.o. Sp. k. Brygatynib (Alunbrig) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. Analiza wpływu na budżet, Wersja 2.0. Kraków, czerwiec 2020.
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 311/2020
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7168-311-2020-zlc>
- Boland 2009** Boland JM, Erdogan S, Vasmataz G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MRE, Wang X, Peterson LM, Halling KC, Oliveira AM, Aubry MC, Yi ES. (2009) Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Human Pathology* 40(8):1152–1158.
- Carrato 2014** Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 30(3):447–461.
- Chabowski 2018** Chabowski M, Jankowska-Polanska B, Lomper K, Janczak D. (2018) The effect of coping strategy on quality of life in patients with NSCLC. *Cancer Management and Research Volume* 10:4085–4093.
- ChPL Lorviqua 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Lorviqua-epar-product-information_pl.pdf.
- Czwojda 2000** Czwojda K, Batura-Gabryel H, Młynarczyk W. Tytuł: Rak niedrobnokomórkowy płuca w wieku starszym. *Geront. Pol.* 2000 : T. 8, nr 3, s. 31-35.
- Dai 2012** Dai Z, Kelly JC, Meloni-Ehrig A, Slovak ML, Boles D, Christacos NC, Bryke CR, Schonberg SA, Otani-Rosa J, Pan Q, Ho AK, Sanders HR, Zhang ZJ, Jones D, Mowrey PN. (2012) Incidence and patterns of ALK FISH abnormalities seen in a large unselected series of lung carcinomas. *Molecular Cytogenetics* 5(1):44.
- DGL 02/08/2022** Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–maj 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html>

- El Naderi 2020** El Naderi S, Abou-Jaoude R, Rassy M, Nasreddine H, Rassy E, Ghorra C. ALK gene rearrangement status in non-squamous non-small cell lung carcinoma in the Middle Eastern population. *Gulf J Oncolog.* 2020 Jan;1(32):38-44.
- Griesinger 2021** Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Weichert W, Heilmann M, Sadjadian P, Gleiber W, Grah C, Waller CF, Reck M, Rittmeyer A, Christopoulos P, Sebastian M, Thomas M; CRISP Registry Group. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer.* 2021 Feb;152:174-184. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.012. Epub 2020 Nov 2. Erratum in: *Lung Cancer.* 2021 Jul;157:167. PMID: 33358484.
- Innowo 2021** Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf> Data ostatniego dostępu: 24.09.2021 r.
- Kerr 2018** Kerr KM, Dafni U, Schulze K, Thunnissen E, Bubendorf L, Hager H, Finn S, Biernat W, Vliegen L, Losa JH, Marchetti A, Cheney R, Warth A, Speel E-J, Blackhall F, i in. (2018) Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Annals of Oncology* 29(1):200–208.
- KRN 2022** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- Krzakowski 2022** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
- Lamy 2022** Lamy T, Cabarrou B, Planchard D, Quantin X, Schneider S, Bringuier M, Besse B, Girard N, Chouaid C, Filleron T, Simon G, Baldini C. Biomarker Testing in Older Patients Treated for an Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: The French ESME Real-Life Multicenter Cohort Experience. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 24;14(1):92.
- Lee 2018** Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, Isobe H, Huang M-S, Barrios CH, Khatkhat A, Marinis F de, Kothari S, Arunachalam A, Cao X, Burke T, Valladares A, Castro J de. (2018) Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. *PLoS ONE* 13(8):e0202865.
- Martelli 2009** 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. *The American Journal of Pathology* 174(2):661–670.
- Mc Keage 2020** McKeage MJ, Tin Tin S, Khwaounjoo P, Sheath K, Dixon-McIver A, Ng D, Sullivan R, Cameron L, Shepherd P, Laking GR, Kingston N, Strauss M, Lewis C, Elwood M, Love DR. Screening for anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in non-small-cell lung cancer in New Zealand. *Intern Med J.* 2020
- McKay 2016** McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Smallcell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clinical Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

- MZ 22/08/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.
- NFZ 44/2022/DGL** Zarządzenie Nr 44/2022/DGL dnia 07-04-2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 61/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ z dnia 06-05-2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 91/2022/DGL** Zarządzenie Nr 91/2022/DGL z dnia 22-07-2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- OncoZoom 2020** COGNOSCO Market Research. OncoZoom - Rak płuca. Leczenie i diagnostyka niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Raport z badania syndykatowego przygotowany dla firmy Pfizer, grudzień 2020. Praca niepublikowana, udostępniona przez Wnioskodawcę.
- Peters 2017** Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, Schramel FMNH, Garde EMW van de, Santeon NSCLC Study Group. (2017) Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. *Cancer Epidemiology* 51:1–6.
- Ramlau 2015** Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusák L, Zbozinkova Z, Pirker R, INSIGHT study team. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *J Thorac Oncol* 10(9):1370–1374.
- Rodig 2009** Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Iafrate AJ, Chirieac LR. (2009) Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population. *Clinical Cancer Research* 15(16):5216–5223.
- Salas 2021** Salas C, Martín-López J, Martínez-Pozo A, Hernández-Iglesias T, Carcedo D, Ruiz de Alda L, García JF, Rojo F. Real-world biomarker testing rate and positivity rate in NSCLC in Spain: Prospective Central Lung Cancer Biomarker Testing Registry (LungPath) from the Spanish Society of Pathology (SEAP). *J Clin Pathol*. 2021 Mar 15:jclinpath-2020-207280. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207280. Epub ahead of print. PMID: 33722840.
- Salido 2011** Salido M, Pijuan L, Martínez-Avilés L, Galván AB, Cañadas I, Rovira A, Zanui M, Martínez A, Longarón R, Sole F, Serrano S, Bellosillo B, Wynes MW, Albanell J, Hirsch FR, i in. (2011) Increased ALK Gene Copy Number and Amplification are Frequent in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 6(1):21–27.
- Sanders 2011** Sanders HR, Li H-R, Bruey J-M, Scheerle JA, Meloni-Ehrig AM, Kelly JC, Novick C, Albitar M. (2011) Exon scanning by reverse transcriptase–polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4–ALK fusion variants in non–small cell lung cancer. *Cancer Genetics* 204(1):45–52.
- Schuetz 2015** Schuetz W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24(8):1254–1261.
- Sequist 2011** Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, Lennes IT, Digumarthy S, Waltman BA, Bast E, Tammireddy S, Morrissey L, Muzikansky A, Goldberg SB, Gainor J, i in. (2011) Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Annals of Oncology* 22(12):2616–2624.

- Shaw 2009** Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, i in. (2009) Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *Journal of Clinical Oncology* 27(26):4247–4253.
- Statystyki NFZ** Portal Statystyki NFZ prezentujący zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia. Dostęp on-line: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- Sukiennicki 2019** Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzendanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wojcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS ONE* 14(1):e0208610.
- UR NFZ 3/2022** UCHWAŁA Nr 3/2022/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- UR NFZ 26/2021** Uchwała Nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Wolny-Rokicka 2018** Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res.* 2018 May;46(5):1876-1883. doi: 10.1177/0300060517750976. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29552952; PMCID: PMC5991232.
- Wójcik 2009** Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009). Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients. *Prz. Lek.* 66(8):424–432