



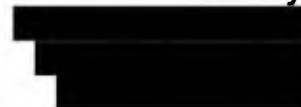
**XALKORI® (KRYZOTYNIB) U WCZEŚNIEJ  
LECZONYCH CHORYCH  
NA ZAAWANSOWANEGO  
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO  
RAKA PŁUCA Z REARANŻACJĄ W GENIE  
ALK**

**ANALIZA EKONOMICZNA**

Wersja 1.1

**Wykonawca:**  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Autorzy:**



Warszawa, 16 lipca 2013

W dniu 16 lipca 2013 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-18648-3/KWA/13 z dnia 4 lipca 2013 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Dyskontowanie .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Ocena wyników zdrowotnych .....</b>	<b>15</b>
6.1. Skuteczność kliniczna .....	15
6.1.1. Porównanie CRIZ vs CHEM .....	17
6.1.2. Porównanie CRIZ vs DOC .....	18
6.1.3. Porównanie CRIZ vs PEM .....	19
6.2. Profil bezpieczeństwa .....	19
6.3. Jakość życia .....	21
<b>7. Technika analityczna .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Analiza kosztów .....</b>	<b>26</b>
8.1. Koszt leków .....	27
8.1.1. Kryzotynib .....	27
8.1.2. Docetaksel .....	29



---

13.1. Porównanie CRIZ z DOC.....	89
13.2. Porównanie CRIZ z PEM.....	92
<b>14. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową.....</b>	<b>94</b>
14.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego .....	94
14.2. Prezentacja zdarzeń w czasie .....	95
14.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników .....	95
<b>15. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>95</b>
<b>16. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>98</b>
<b>17. Dyskusja.....</b>	<b>100</b>
<b>18. Załączniki .....</b>	<b>105</b>
18.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca .....	105
18.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	105
18.1.2. Strategia wyszukiwania .....	106
18.1.3. Selekcja badań .....	108
18.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	110
18.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	110
18.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	114
18.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	114

---

18.2.2.	Strategia wyszukiwania .....	114
18.2.3.	Selekcja badań .....	117
18.2.4.	Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	119
18.2.5.	Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych .....	119
<b>19.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>121</b>
<b>20.</b>	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>126</b>
<b>21.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>128</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
AKL	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CHEM	chemioterapia
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRIZ	kryzotynib
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DOC	docetaksel
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu śródblonka naczyniowego
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GEM	gemcytabina
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
LYG	ang. <i>life-years gained</i> - zyskane lata życia
n/d	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSCLC	ang. <i>non-small cell lung cancer</i> – niedrobnokomórkowy rak płuca

Skrót	Objaśnienie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.	perspektywa
PEM	pemetreksed
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	program lekowy
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – instrument podziału ryzyka
SG	ang. <i>standard gamble</i> – metoda loterii
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
WIN	winorelbina
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – skala wizualna analogowa



## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce kryzotynibu (nazwa handlowa Xalkori®) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej *Analizie klinicznej*.

### METODYKA

W celu oceny opłacalności stosowania produktu Xalkori® we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Do określenia współczynnika opłacalności (współczynnik ICUR) stosowania kryzotynibu względem komparatorów, tj. docetakselu i pemetreksedu posłużono się wynikami porównania dla tych technologii medycznych, przedstawionymi w *Analizie klinicznej* oraz modelem dostarczonym przez Zamawiającego (zwanym dalej *Modelem*). W *Modelu* dostosowano dane kosztowe do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

Do modelowania skuteczności kryzotynibu, docetakselu i pemetreksedu w *Modelu* posłużono się wynikami badania *PROFILE 1007*. Wykorzystano przy tym wartość współczynnika hazardu, skorygowanego o możliwość zmiany terapii w grupie chorych leczonych chemioterapią (CHEM). Konieczność uwzględnienia skorygowanego współczynnika hazardu wynika z faktu, iż w grupie CHEM chorzy po progresji choroby zmieniali terapię na kryzotynib. Zatem posłużenie się wynikami nieskorygowanymi prowadziłoby do uwzględnienia skuteczności w grupie kontrolnej terapii składającej się z CHEM, a potem kryzotynib. Przyjmowanie CRIZ w grupie kontrolnej mogło jednak prowadzić do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych CHEM (mediana czasu przeżycia całkowitego w tej grupie chorych wynosi według ekspertów klinicznych 3-4 miesiące, tymczasem mediana czasu przeżycia całkowitego chorych w grupie kontrolnej, nieskorygowana

o możliwość zmiany terapii, była równa ok. 22 miesiące). Należy jednak pokreślić, że wyniki czasu przeżycia całkowitego z badania *PROFILE 1007*, uwzględnione w *Modelu*, nie są ostateczne, mają charakter wstępny.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne. Wyznaczono wartości dla następujących kategorii kosztowych, różniących oceniane technologie medyczne: koszt leku, koszt podania leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt kolejnych linii leczenia, koszt opieki paliatywnej. Całkowity koszt różniący oceniane technologie medyczne policzono jako sumę kosztów wymienionych zdarzeń. W celu określenia efektów zdrowotnych zastosowania kryzotynibu (CRIZ) względem docetakselu (DOC) i pemetreksedu (PEM) posłużono się wynikami badań *PROFILE 1007*, odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego w *Analizie klinicznej*.

Do oceny kosztów oraz efektów zdrowotnych przyjęto dożywotni horyzont czasowy oraz perspektywę płatnika publicznego, a także perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

## WYNIKI

Efektem zastosowania kryzotynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzyskanie dodatkowych lat życia chorych w pełnym zdrowiu: [REDACTED]

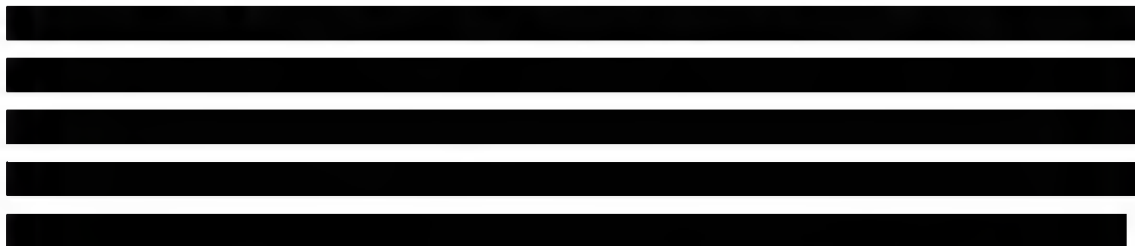
Koszt inkrementalny związany ze stosowaniem CRIZ względem DOC i PEM jest w tej grupie chorych równy odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wskazane wyniki przedstawiono z perspektywy

płatnika publicznego, która jest niemal tożsama z perspektywą wspólną (koszty ponoszone przez pacjenta są nieznaczące).

Otrzymane wyniki poddano jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości, których wyniki wskazują, że największy wpływ na wartość współczynników ICUR mają:



## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

Na podstawie przeprowadzonej analizy wnioskować można, że CRIZ generuje korzystne efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość, względem opcjonalnych technologii medycznych, stosowanych obecnie w praktyce klinicznej w Polsce, co ma szczególne znaczenie w przypadku ludzi młodych i ich rodzin (zaobserwowano, że guzy przejawiające rearanżację w genie ALK występują zwykle wśród chorych niepalących i relatywnie młodszych od osób bez rearanżacji w genie ALK), którzy zyskują szansę na przedłużenie życia w lepszej jakości. Zasadne zatem wydaje się być rekomendowanie stosowania CRIZ w możliwie najwcześniejszym etapie leczenia. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie do zasadności finansowania CRIZ w ramach programu lekowego należy też wziąć pod uwagę, że jest to jedyna technologia medyczna spośród analizowanych, wskazana w leczeniu chorych z rearanżacją w genie ALK.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że CRIZ jest stosowany w leczeniu zaawansowanej choroby nowotworowej. W przypadku technologii stosowanych w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej przyjmuje się (między innymi zgodnie z opinią NICE), że współczynniki kosztów efektywności lub użyteczności kosztów mogą być wyższe niż w przypadku technologii medycznych stosowanych we wcześniejszych stadiach chorób, kiedy zgon jest stosunkowo odległą perspektywą.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że CRIZ w leczeniu NDRP może być traktowany jako lek sierocy. Wynika to z faktu, iż liczba chorych kwalifikujących się do leczenia jest mała (podobnie jak w przypadku technologii sierocych) a lek stosowany jest w leczeniu wąskiej grupy pacjentów, których życiu zagraża choroba nowotworowa.

Wartości współczynników efektywności kosztów dla technologii sierocych są zwykle wyższe niż dla technologii stosowanych w chorobach powszechnych. W związku z tym, wyciąganie wniosków z odniesienia tej wartości do progu opłacalności przyjętego w Polsce należy uznać za niewłaściwe w przypadku leku traktowanego jako sierocy, stosowanego w zaawansowanej chorobie nowotworowej. Decyzja refundacyjna powinna być w tej sytuacji podejmowana w ramach podejścia egalitarnego przy uwzględnieniu zasadności wysokości ceny leku oraz ewentualnie zawartych umów podziału ryzyka. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce kryzotynibu (nazwa handlowa Xalkori®) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego).

W analizie uwzględniono sytuację, w której kryzotynib w wymienionym wskazaniu jest finansowany z budżetu płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) w ramach *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)*.

Doboru komparatorów dokonano w oparciu o *Analizę kliniczną* [16], w której jako technologie alternatywne wskazano docetaksel i pemetreksed. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania kryzotynibu względem docetakselu i pemetreksedu.

## 2. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną sporządzono w oparciu o model (zwany *Modelem*) dostarczony przez Zamawiającego, służący ocenie opłacalności stosowania kryzotynibu u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca [11]. Został on dostosowany tak, aby w pełni odpowiadał polskiej praktyce klinicznej. W modelu wykorzystano wyniki *Analizy klinicznej* oraz dane źródłowe do publikacji *PROFILE 1007* [16, 29, 30, 31].

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r.* [27], dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub właściwi ministrowie [37]),
- z perspektywy wspólnej, czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów [1]. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W analizie, ze względu na fakt, że koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK ujawniają się w ciągu całego życia tych chorych, przyjęto dożywotni horyzont czasowy modelowania, tj. do momentu zgonu pacjenta.

## 5. Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w analizie opartej na modelu Markowa przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

Ponadto, w analizie wrażliwości, zgodnie w Wytycznymi AOTM, uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## 6. Ocena wyników zdrowotnych

W *Modelu* [11], którym posłużono się w niniejszej analizie, do oceny skuteczności kryzotynibu (CRIZ) wykorzystano dane jednostkowe chorych, biorących udział w badaniu *PROFILE 1007*. Badanie to zostało również odnalezione w *Analizie klinicznej* i uwzględnione do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

W związku z powyższym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w niniejszej analizie posłużono się wskazanym *Modelem* opartym na danych klinicznych z badania *PROFILE 1007*.

### 6.1. Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego, wykonanego w *Analizie klinicznej*, odnaleziono 1 trwające badanie, *PROFILE 1007* (publikacja *Shaw 2013*<sup>1</sup> wraz z *Suplementem* [29], abstrakt *Shaw 2012* [30] i prezentacja *Shaw 2012b* [31]). W badaniu oceniano skuteczność kryzotynibu względem chemioterapii przy zastosowaniu docetakselu (DOC) lub pemetreksedu (PEM), stosowanych w terapii chorych na potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie NDRP, lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIB do IV) z rearanżacją w genie ALK.

W badaniu tym przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. stanowiącej datę odcięcia. W badaniu tym porównywano zastosowanie kryzotynibu względem chemioterapii przy zastosowaniu docetakselu lub pemetreksedu (zarówno ogólnie względem chemioterapii (CHEM), jak i względem poszczególnych leków oddzielnie). Skuteczność terapii CRIZ vs CHEM (DOC, PEM) była oceniana na podstawie następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);

---

<sup>1</sup> badanie *PROFILE 1007* opublikowano w pełnym tekście (publikacja *Shaw 2013*) po dacie ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w ramach Analizy klinicznej. W związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-18648-3/KWA/13 z dnia 4 lipca 2013 r. uwzględniono wyniki z niniejszej publikacji

- czas przeżycia całkowitego (OS);
- jakość życia (QoL),
- odpowiedź na leczenie;
- czas do pogorszenia się objawów choroby;
- poprawa objawów choroby.

Spośród powyższych punktami końcowymi statystycznie różniącymi kryzotynib (CRIZ) i chemioterapię (CHEM) były:

- czas przeżycia wolny od progresji;
- jakość życia;
- obiektywna odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby stwierdzone za pomocą kryteriów RECIST;
- czas do pogorszenia się objawów choroby;
- poprawa objawów choroby.

Skuteczność terapii CRIZ vs DOC była oceniana na podstawie następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie.

W przypadku obydwu punktów końcowych różnica pomiędzy interwencjami była istotna statystycznie.

Skuteczność terapii CRIZ vs PEM była oceniana na podstawie następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie.

W przypadku obydwu punktów końcowych różnica pomiędzy interwencjami była istotna statystycznie.



W poniższych podrozdziałach przedstawiono jedynie szczegółowe wyniki dla PFS i OS ze względu na wykorzystanie tych punktów końcowych w *Modelu*.

### 6.1.1. Porównanie CRIZ vs CHEM

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,7 miesiąca w grupie CRIZ oraz 3 miesiące w grupie CHEM. Hazard względny (HR) wyniósł 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64), co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 51% w porównaniu z zastosowaniem CHEM.

Zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**

**Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania PROFILE 1007**

Badanie	CRIZ		CHEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
PROFILE 1007	7,7 (6,0; 8,8)	173	3,0 (2,6; 4,3)	174	0,49 (0,37; 0,64)	TAK p<0,001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

Czas przeżycia wolny od progresji został również oceniony w podgrupach. Znamienne statystycznie przewagę kryzotynibu nad chemioterapią wykazano w podgrupie chorych poniżej 65 roku życia, u chorych bez przerzutów do mózgu, u chorych z rakiem gruczołowym oraz tych, u których wcześniej nie prowadzono terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.

Przewaga kryzotynibu została również wykazana bez względu na płeć chorych, pochodzenie etniczne, palenie tytoniu oraz status ECOG [16]. Analiza wyników OS skorygowana o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM na CRIZ wykazała, że ryzyko zgonu w grupie CRIZ było mniejsze o 17% w porównaniu do grupy CHEM (HR=0,83, 95% CI: 0,36; 1,35). Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie. Należy jednak pokreślić, że wyniki OS nie są ostateczne, mają charakter wstępny. W badaniu nie została jeszcze osiągnięta moc wnioskowania statystycznego dla założenia, że liczba zaobserwowanych zgonów musi wynosić co najmniej 241, aby z

80% mocą wykryć 44% wzrost przeżycia całkowitego w grupie CRIZ względem grupy CHEM. W momencie przeprowadzania wstępnej analizy OS, wystąpiło 40% spośród 241 zdarzeń (49 w grupie CRIZ i 47 w grupie CHEM) potrzebnych do osiągnięcia założonej mocy statystycznej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania PROFILE 1007 skorygowany o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM**

Badanie	CRIZ		CHEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
<i>PROFILE 1007</i>	b/d (b/d)	173	b/d (b/d)	63*	0,83 (0,36; 1,35)	NIE

\* w grupie CHEM było 174 chorych, z czego 111 chorych zmieniło terapię na CRIZ z powodu progresji choroby  
Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

### 6.1.2. Porównanie CRIZ vs DOC

Nie analizowano wyników dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w analizie dotyczącej skuteczności CRIZ vs chemioterapia (docetaksel lub pemetreksed), ponieważ w dostępnych publikacjach nie przedstawiono takich danych.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami wykazano w odniesieniu do **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby**. Mediana PFS w grupie CRIZ wynosiła 7,7 miesiąca, podczas gdy w grupie DOC było to 2,6 miesiąca. Wartość parametru HR wyniosła 0,30 (95% CI: 0,21; 0,43), co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 70% w porównaniu z zastosowaniem DOC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania PROFILE 1007**

Badanie	CRIZ		DOC		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
<i>PROFILE 1007</i>	7,7 (6,0; 8,8)	172	2,6 (b/d)	72	0,30 (0,21; 0,43)	TAK p<0,001

Zródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

### 6.1.3. Porównanie CRIZ vs PEM

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy kryzotynibem i pemetrekselem wykazano w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych kryzotynibem była znamienne statystycznie wyższa niż w grupie chorych leczonych pemetrekselem (7,7 vs 4,2 miesiąca). Parametr HR wyniósł 0,59 (95%CI: 0,43; 0,80). co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 41% w porównaniu z zastosowaniem PEM.

Zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania PROFILE 1007**

Badanie	CRIZ		PEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
<i>PROFILE 1007</i>	7,7 (6,0; 8,8)	172	4,2 (b/d)	99	0,59 (0,43; 0,80)	TAK p<0,001

Zródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

## 6.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* wykazała, że kryzotynib charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem chemioterapii w stosunku do takich punktów końcowych jak gorączka neutropeniczna w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz łysienie i wysypka we wszystkich stopniach nasilenia.

Z kolei w grupie chemioterapii rzadziej obserwowano występowanie u chorych zdarzeń niepożądanych ogółem w 3. lub 4. stopniu nasilenia i w 5. stopniu nasilenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie trwania całego badania. Rzadziej w tej grupie stwierdzano również występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w 5. stopniu nasilenia odnotowywanych do czasu rozpoznania progresji choroby. Ponadto, istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie zaburzeń we wszystkich stopniach nasilenia takich jak: zaburzenia widzenia, zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, podwyższony poziom transaminaz, zgony ogółem, zgony z powodu progresji choroby oraz zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc w badaniu EKG oraz podwyższony poziom transaminaz.

Istotne statystycznie różnice dla działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia wskazano dla częstości występowania gorączki neutropenicznej, hipokaliemii, wydłużenia odstępu QTc w badaniu EKG oraz podwyższonego poziomu transaminaz.

Należy jednak podkreślić, że raportowane zdarzenia niepożądane zostały przedstawione bez uwzględnienia faktu, że okres trwania leczenia CRIZ był znacząco dłuższy niż chemioterapią. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni). Zatem wnioskowanie o różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest ograniczone.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa prezentują tabele poniżej (uwzględniono zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia<sup>2</sup>, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice w częstości występowania między grupą badaną i kontrolną).

---

<sup>2</sup> Działania niepożądane wymagające leczenia.

**Tabela 5.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania PROFILE 1007**

Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowane w trakcie trwania całego badania</b>						
Zdarzenia niepożądane ogółem (3. lub 4. stopień nasilenia)	97 (56,4)	172	78 (45,6)	171	1,54 (1,01; 2,36)	0,11 (0,003; 0,21)
Zdarzenia niepożądane ogółem (5. stopień nasilenia)	25 (14,5)	172	7 (4,1)	171	3,98 (1,67; 9,48)	0,10 (0,04; 0,16)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	64 (37,2)	172	40 (23,4)	171	1,94 (1,21; 3,11)	0,14 (0,04; 0,23)
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowane do czasu rozpoznania progresji choroby</b>						
Zdarzenia niepożądane ogółem (5. stopień nasilenia)	16 (9,3)	172	4 (2,3)	171	4,28 (1,40; 13,09)	0,07 (0,02; 0,12)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

**Tabela 6.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia na podstawie badania PROFILE 1007**

Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Gorączka neutropeniczna**	1 (0,6)	172	16 (9,4)	171	0,06 (0,01; 0,43)	-0,09 (-0,13; -0,04)
Hipokaliemia	6 (3,5)	172	0 (0,0)	171	7,57 (1,51; 37,94)	0,03 (0,01; 0,06)
Wydłużenie odstępu QTc w badaniu EKG	6 (3,5)	172	0 (0,0)	171	7,57 (1,51; 37,94)	0,03 (0,01; 0,06)
Podwyższony poziom transaminaz*	27 (15,7)	172	4 (2,3)	171	7,77 (2,66; 22,74)	0,13 (0,07; 0,19)
Zgony ogółem	25 (14,5)	172	7 (4,1)	171	3,98 (1,67; 9,48)	0,10 (0,04; 0,16)
Zgony z powodu progresji choroby	14 (8,1)	172	3 (1,8)	171	4,96 (1,40; 17,59)	0,06 (0,02; 0,11)

\*oceniana jako złożony punkt końcowy

\*\*analizowana w ramach złożonego punktu końcowego neutropenia

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

### 6.3. Jakość życia

Jakość życia oceniano w badaniu PROFILE 1007 przy wykorzystaniu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 [16].

Analiza wyników wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść kryzotynibu dla jakości życia ogółem, funkcjonowania w wymiarze fizycznym, w rolach społecznych, w wymiarze emocjonalnym, funkcjonowaniu społecznym w czasie około 12 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Jakość życia na podstawie badania PROFILE 1007**

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		MD (95% CI)***	IS
		Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**		
PROFILE 1007	Jakość życia ogółem	6,52 (b/d)	b/d	-3,18 (b/d)	b/d	9,84 (5,39; 14,28)	TAK p<0,0001
	Funkcjonowanie w wymiarze fizycznym	4,26 (b/d)	b/d	-5,75 (b/d)	b/d	10,11 (6,12; 14,10)	TAK p<0,001
	Funkcjonowanie w rolach społecznych	1,87 (b/d)	b/d	-6,80 (b/d)	b/d	8,75 (3,57; 13,92)	TAK p<0,001
	Funkcjonowanie w wymiarze emocjonalnym	6,80 (b/d)	b/d	1,77 (b/d)	b/d	5,06 (1,06; 9,06)	TAK p=0,01
	Funkcjonowanie poznawcze	b/d (b/d)	b/d	-3,59 (b/d)	b/d	3,67 (-0,16; 7,49)	NIE p=0,06
	Funkcjonowanie społeczne	6,28 (b/d)	b/d	-2,44 (b/d)	b/d	8,76 (3,40; 14,12)	TAK p=0,001

\*średnie i SD odczytano z wykresu;

\*\*w zależności od cyklu leczenia kwestionariusze wypełniło od 75 do 100% chorych; brak dokładnej danych dotyczących liczby chorych;

\*\*\*dane przedstawione w badaniu;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

W publikacji Shaw 2013 wskazano również, że w grupie chorych poddanych terapii kryzotynibem istotna statystycznie, jak również klinicznie ( $\geq 10$  punktów) poprawa jakości życia ogółem względem wartości początkowych obserwowana była w cyklu 4., natomiast istotną statystycznie ( $< 10$  punktów) poprawę stwierdzono od 2. do 12. cyklu oraz w 14. cyklu leczenia. Z kolei u chorych poddanych chemioterapii nie zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w żadnym punkcie czasowym.

Wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść chorych leczonych CRIZ w odniesieniu do wszystkich analizowanych w poniższej tabeli

punktów końcowych dotyczących jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13.

**Tabela 8.**

**Zmiana jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13 na podstawie badania PROFILE 1007**

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**		
PROFILE 1007	Łysienie	-11,51 (b/d)	b/d	4,50 (b/d)	b/d	-16,01 (b/d)	TAK, p<0,001
	Kaszel	-17,45 (b/d)	b/d	-4,67 (b/d)	b/d	-12,78 (b/d)	TAK, p<0,001
	Duszność	-6,68 (b/d)	b/d	5,86 (b/d)	b/d	-12,54 (b/d)	TAK, p<0,001
	Zmęczenie	-6,16 (b/d)	b/d	5,80 (b/d)	b/d	-11,96 (b/d)	TAK, p<0,001
	Ból w klatce piersiowej	-10,26 (b/d)	b/d	2,97 (b/d)	b/d	-13,23 (b/d)	TAK, p<0,001
	Ból ramienia lub barku	-8,14 (b/d)	b/d	3,25 (b/d)	b/d	-11,39 (b/d)	TAK, p<0,001
	Ból innej części ciała	-8,43 (b/d)	b/d	2,50 (b/d)	b/d	-10,93 (b/d)	TAK, p<0,001

\*średnie i SD odczytano z wykresu;

\*\*w zależności od cyklu leczenia kwestionariusze wypełniło od 75 do 100% chorych; brak dokładnych danych dotyczących liczby chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, w analizie należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej. Dlatego też jakość życia chorych z badania PROFILE 1007 uwzględniono w Modelu. Podkreślić należy, że dzięki temu uzyskano jakość życia chorych dla populacji uwzględnianej w analizie (wcześniej leczeni chorzy na NDRP z rearanżacją w genie ALK). Ponadto, populacja do oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia była tożsama. Uwzględnienie wyników z badania PROFILE 1007 pozwalało ponadto na uwzględnienie wpływu na jakość życia chorych działań niepożądanych i sposobu podawania leku. Jakość życia chorych z badania PROFILE 1007 jest brana pod uwagę w Modelu do wystąpienia progresji u chorych. Po progresji wykorzystano jakość życia chorych z badania

odnalezionego w przeglądzie systematycznym. W poniższej tabeli przedstawiono wartości jakości życia chorych z badania *PROFILE 1007*, uwzględnione w *Modelu*.

**Tabela 9.**  
**Jakość życia na podstawie badania *PROFILE 1007* uwzględniona w *Modelu***

CRIZ	DOC	PEM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W nawiasie podano wartość błędu standardowego

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Modelu*

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych (przedstawionym w załączniku) odnaleziono 4 publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym: *Nafees 2008* [21], *Araujo 2008* [2], *Tabberer 2006* [34] i *Chouaid 2012* [9].

Ostatecznie do analizy podstawowej włączono badanie *Nafees 2008* [21] (którego wyniki wykorzystano również w *Modelu*). Badanie *Nafees 2008* cechowało się wyższą wiarygodnością. W badaniu tym, przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, przedstawiona została wartość funkcji użyteczności chorych na NDRP, otrzymujących II linię terapii. Stany zdrowia zostały określone w procesie wielostopniowym, uwzględniając m.in. przegląd literatury i konsultacje z ekspertami. Na tej podstawie ustalono 17 stanów zdrowotnych, które miały opisywać pacjentów otrzymujących leczenie z powodu NDRP (II linia terapii, a więc u chorych wcześniej leczonych). Stany te obejmowały stan fizyczny, sprawność ruchową i stan psychiczny chorych.

Wartości współczynników funkcji użyteczności dla różnych stanów zdrowotnych chorych na NDRP zależnych od skuteczności terapii oraz obecności najczęściej występujących działań niepożądanych prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 10.**  
**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie przeglądu systematycznego**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
--------------------------------	------------------------------	--------------	------------------------------------	-------------------	----------------------------



Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<b>Nafess 2008</b>	Kwestionariusz EQ-5D, wizualna skala analogowa (VAS), metoda loterii (SG)	Choroba stabilna	0,6532	0,0222	100
		<b>Zmiana jakości życia</b>			
		Progresja choroby	-0,1798	0,0218	
		Odpowiedź na leczenie	0,0193	0,0066	
		Neutropenia	-0,08973	0,0154	
		Gorączka neutropeniczna	-0,09002	0,0163	
		Zmęczenie	-0,07346	0,0185	
		Nudności i wymioty	-0,04802	0,0162	
		Biegunka	-0,0468	0,0155	
		Utrata włosów	-0,04495	0,0148	
		Wysypka	-0,03248	0,0117	

Źródło: opracowanie własne

W publikacji *Araujo 2008* odwołano się do danych źródłowych, prezentowanych w abstrakcie konferencyjnym *Tabberer 2006*. Publikacja *Chouaid 2012* również dostępna jest wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Wartości jakości życia chorych, dostępne w abstraktach konferencyjnych uwzględniono w analizie wrażliwości.

[Redacted content]

## 7. Technika analityczna

Ponieważ zależna od zdrowia jakość życia jest w omawianym problemie zdrowotnym „jednym z istotnych wyników analizowanych technologii medycznych”, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*) [1]. Jako efekt zdrowotny w analizie kosztów użyteczności przyjęto punkt końcowy wyrażany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], przeprowadzono także analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

## 8. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym i są ponoszone głównie przez płatnika publicznego.

W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne:

- koszt leków CRIZ i DOC i PEM,
- koszt podania leków,
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszt leczenia działań niepożądanych,
- koszt kolejnych linii leczenia,
- koszt opieki paliatywnej.

Wymienione koszty stanowią **całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.**

## 8.1. Koszt leków

### 8.1.1. Kryzotynib

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu określenia kosztu stosowania CRIZ konieczne jest określenie dawkowania leku. Zgodnie z charakterystyką tego produktu leczniczego kryzotynib powinien być stosowany u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w dawce 500 mg na dobę (2 razy dziennie po 250 mg). Lek powinien być przyjmowany stale tak długo jak obserwowane są pozytywne skutki terapii [7]. W analizie

<sup>3</sup> Od Zamawiającego otrzymano dane sprzedażowe pokazujące wielkość sprzedaży poszczególnych opakowań CRIZ w Stanach Zjednoczonych, Izraelu, Szwajcarii oraz dane z badań klinicznych. Określony na tej podstawie udział dawki CRIZ 200 mg wynosił 9%, podobnie jak sprzedaż w największym rynku CRIZ, jakim jest obecnie rynek w Stanach Zjednoczonych [11].

uwzględniano zatem stosowanie leku do czasu wystąpienia progresji choroby. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji, konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę [7].

Biorąc pod uwagę wskazane powyżej dane sprzedażowe określono, że [REDACTED] przyjmować będzie niższą dawkę leku. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

\*w analizie uwzględniano, iż miesiąc liczy 30 dni

p. - perspektywa

Źródło: opracowanie własne

### 8.1.2. Docetaksel

Cenę DOC oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22]. Dane przedstawiono w poniższej tabeli (na rok 2013).

**Tabela 13.**

**Cena i wysokość limitu finansowania poszczególnych produktów DOC (PLN)**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	857,84	909,31	909,31
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	1013.0, Docetaxelum	2247,7	2382,56	2382,56
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	246,02	260,78	260,78
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	997,27	1057,11	1057,11
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1117,21	1117,21
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,2	274,75	274,75
Docetaxel Hospira, koncentrat do	1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	486	515,16	515,16

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml					
Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	1013.0, Docetaxelum	70,92	75,18	75,18
Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml + 1 fiol. rozp. a 6 ml	1013.0, Docetaxelum	283,69	300,71	300,71
Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. a 0,5 ml (+ rozp. 1,5 ml)	1013.0, Docetaxelum	97,98	103,86	103,86
Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml (+ 1 fiol. rozp. a 6 ml)	1013.0, Docetaxelum	538,92	571,26	571,26

Źródło: opracowanie na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

W analizie wpływu na budżet, podobnie jak w *Analizie ekonomicznej* wyznaczono średnią cenę za miligram DOC, uwzględniając liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych produktów, oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych NFZ [12].

W celu określenia kosztu stosowania DOC posłużono się *Modelem*, w którym uwzględniono dawkę DOC, jaką przyjmowali chorzy w badaniu *PROFILE 1007*, równą 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, równej 1,8 m<sup>2</sup> [30, 31, 28]. Dawka ta jest zgodna z charakterystyką tego produktu leczniczego oraz z *Programem lekowym leczenia NDRP* [22, 16]. Lek jest podawany w 1. dniu 21-dniowego cyklu. [22, 16].

**Tabela 14.**  
**Miesięczny koszt terapii DOC (PLN)**

Koszt za mg p. NFZ	Dawkowanie w 21-dniowym cyklu leczenia	Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia	Koszt w miesiącu* p. NFZ
--------------------	--	--	--------------------------

11,98 PLN	75 mg/m <sup>2</sup>	1	2 284 PLN
-----------	----------------------	---	-----------

\*w analizie uwzględniano, iż miesiąc liczy 30 dni

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia NDRP* do kosztu leku doliczono koszt premedykacji [22, 16]. W dniu poprzedzającym zastosowanie DOC oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować deksametazon w dawce dobowej 16 mg przez 3 dni.

W celu oszacowania kosztu premedykacji określono ceny deksametazonu. Posłużono się *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22]. Na podstawie cen poszczególnych opakowań oraz danych sprzedażowych NFZ wyznaczono średnie ceny za miligram [12]. Wartości prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 15.**

**Koszt premedykacji w przypadku terapii DOC w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN)**

Terapia	Koszt za mg p. NFZ	Koszt za mg p. wspólna	Dawkowanie na dobę (mg)	Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia	Koszt p. NFZ	Koszt p. wspólna
Deksameta-zon	0,1967	0,3628	16,00	3,00	9,44	17,42

Źródło: opracowanie własne

### 8.1.3. Pemetreksed

Cenę PEM oszacowano na podstawie *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22]. Dane przedstawiono w poniższej tabeli (na rok 2013).

**Tabela 16.**  
**Cena i wysokość limitu finansowania PEM (PLN)**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.s.subs.	1034.0, Pemetreksed	764,1	809,95	809,95
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.s.subs.	1034.0, Pemetreksed	3822,12	4 051,45	4 049,75

Źródło: opracowanie na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

W analizie wyznaczono średnią cenę za miligram PEM, uwzględniając liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych produktów, oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych NFZ<sup>4</sup> [12].

W celu określenia kosztu stosowania PEM posłużono się *Modelem* wykorzystanym w *Analizie ekonomicznej*, w którym uwzględniono dawkę PEM, jaką przyjmowali chorzy w badaniu *PROFILE 1007*, równą 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, równej 1,8 m<sup>2</sup> [22, 16]. Dawka ta jest zgodna z charakterystyką tego produktu leczniczego oraz z *Programem lekowym leczenia NDRP*. Lek jest podawany w 1. dniu 21-dniowego cyklu. [16, 22].

**Tabela 17.**  
**Koszt terapii PEM (PLN)**

Koszt za mg p. NFZ	Dawkowanie w 21-dniowym cyklu leczenia	Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia	Koszt w miesiącu* p. NFZ
8,10 PLN	500 mg/m <sup>2</sup>	1	10 298 PLN

\*w analizie uwzględniano, iż miesiąc liczy 30 dni

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia NDRP* do kosztu leku doliczono koszt premedykacji [16, 22]. W dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować:

<sup>4</sup> Cena za miligram poszczególnych opakowań PEM jest równa. W związku z tym liczba sprzedanych opakowań nie ma wpływu na wynik analizy.



- lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę.

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową:

- kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek: codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 mikrogramów doustnie, w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu - co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie;
- witamina B12 w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo, co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni - 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu.

W analizie uwzględniono zatem, iż chorzy stosujący PEM otrzymują premedykację deksametazonem (dawkowanie jak wskazano wyżej), kwasem foliowym (uwzględniono średnią dawkę z zakresu wskazanego w *Programie lekowym leczenia NDRP* w okresie leczenia) oraz witaminą B12 (uwzględniono dawkowanie jak wskazano wyżej). W celu oszacowania kosztu premedykacji określono ceny wskazanych produktów leczniczych stosowanych w premedykacji. Posłużono się *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22]. W przypadku witaminy B12 wzięto pod uwagę roztwór do wstrzykiwań. Na podstawie cen poszczególnych opakowań oraz danych sprzedażowych NFZ wyznaczono średnie ceny za miligram poszczególnych terapii [12]. Wartości prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 18.**  
**Koszt premedykacji w przypadku terapii PEM w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN)**

Substancja	Koszt za mg p. NFZ	Koszt za mg p. wspólna	Dawkowanie na dobę (mg)	Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia	Koszt p. NFZ	Koszt p. wspólna
Deksameta-zon	0,1967	0,3628	8,00	■	■	■

Substancja	Koszt za mg p. NFZ	Koszt za mg p. wspólna	Dawkowanie na dobę (mg)	Liczba dawek w 21-dniowym cyklu leczenia	Koszt p. NFZ	Koszt p. wspólna
Witamina B12	0,0012	0,0019	1 000,00	■	■	■
Kwas foliowy	3,6942	3,7128	0,68	■	■	■
Suma	n/d	n/d	n/d	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Podkreślić należy, że koszt CRIZ, PEM i DOC ponosi płatnik publiczny. Koszt premedykacji jest współfinansowany przez płatnika publicznego i pacjenta.

## 8.2. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia

Leczenie DOC i PEM odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia NDRP*. W celu oszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia, w analizie wpływu na budżet posłużono się wyceną punktową świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed, docetaksel)* [39]. Jako koszt jednego punktu uwzględniono ■ [17]. Koszt monitorowania i diagnostyki chorych leczonych DOC i PEM przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

**Wartość ryczałtu rocznego za diagnostykę i monitorowanie leczenia chorych w Programie lekowym leczenia NDRP**

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość świadczenia (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed, docetaksel)	46,04	■
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib)	59,77	■

Źródło: opracowanie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [39]

Wnioskowanym sposobem finansowania CRIZ jest finansowanie w ramach programu lekowego leczenia NDRP. Dla CRIZ należy zatem również określić wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie leczenia. Obecnie w *Programie leczenia NDRP* finansowane są gefitynib i erlotynib, których zastosowanie wymaga potwierdzenia u chorego występowania mutacji EGFR. W przypadku CRIZ u chorych również należy wykonać test na rearanżację w genie ALK. Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród laboratoriów wykonujących testy na obecność mutacji EGFR (oraz niekiedy ALK) wnioskować można, że testy na rearanżację EGFR i ALK przeprowadzać można za pomocą podobnych metod [18].

Dokonano również analizy pozostałych świadczeń związanych z diagnostyką i monitorowaniem, wykonywanych w ramach *Programu leczenia NDRP* u chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem oraz *Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* [11]. Rozbieżności pomiędzy obowiązującym obecnie programem, a wnioskowanym *Programem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)* stwierdzono w zakresie: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia CRIZ wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**

**Świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia CRIZ**

Świadczenie	Częstość wykonywania	Koszt świadczenia miesięczny (PLN)
morfologia krwi z rozmazem	co 4 tygodnie	[REDACTED]
oznaczenia stężenia kreatyniny	co 4 tygodnie	

Świadczenie	Częstość wykonywania	Koszt świadczenia miesięczny (PLN)
oznaczenie stężenia bilirubiny	w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie*	
oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej	w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie*	
oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie*	
oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej	co 4 tygodnie	
EKG	co 4 tygodnie	

\*z uwagi na konstrukcję modelu przyjęto upraszczające założenie, iż badania wykonywane są co 4 tygodnie w całym okresie leczenia

Źródło: opracowanie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [40]

Koszt świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia określono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informatora o umowach NFZ (koszt punktu, równy 11 PLN) oraz projektu Programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34) [11, 17, 40]. Oszacowano, że miesięczny koszt świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia wynosi ██████████. W związku z tym określono, że wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie leczenia chorych leczonych CRIZ wynosi ██████████.

Koszt monitorowania i diagnostyki ponosi płatnik publiczny.

### 8.3. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono działania niepożądane, dla których w *Analizie klinicznej* wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Podkreślić należy, że wzięto pod uwagę działania w 3. i 4. stopniu nasilenia<sup>5</sup>, jako działania niepożądane wymagające leczenia (tj. generujące koszty).

W celu oszacowania kosztów leczenia działań niepożądanych uwzględniono opinię ekspertów klinicznych. Na tej podstawie w analizie określono, iż spośród działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia, różniących się pomiędzy CRIZ i komparatorami, dodatkowej terapii wymaga gorączka neutropeniczna oraz hipokaliemia (w 50% przypadków)<sup>6</sup>. Analiza bezpieczeństwa kryzotynibu względem chemioterapii została przeprowadzona na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* [30, 31]. Należy jednak podkreślić, że raportowane zdarzenia niepożądane zostały przedstawione bez uwzględnienia faktu, że okres trwania leczenia CRIZ był znacząco dłuższy niż chemioterapią. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni). Zatem wnioskowanie o różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest ograniczone.

[REDACTED]

<sup>5</sup> Działania w stopniu nasilenia 3. i 4. określono jako ciężkie działania niepożądane - działania zagrażające życiu, działania związane ze stałym lub znaczącym upośledzeniem oraz działania prowadzące do hospitalizacji lub przedłużające czas hospitalizacji. Działania te wymagają leczenia i mogą generować koszty dla płatnika.

<sup>6</sup> Nie brano pod uwagę działań niepożądanych, których leczenie według ekspertów klinicznych odbywa się poprzez odstawienie leku lub zmianę dawki leku [16].



## 8.4. Koszt kolejnych linii leczenia

W celu określenia praktyki klinicznej w zakresie kolejnych linii leczenia posłużono się opinią ekspertów klinicznych (wyniki ankiety przedstawiono w załączniku do *Analizy klinicznej*). Podsumowanie ankiety przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------





Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza ekonomiczna



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

Źródło: opracowanie na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Koszt kolejnych linii leczenia ponosi płatnik publiczny.

### 8.5. Koszt podania leków

[Redacted text]

[Redacted text]

Koszt podania leków ponosi płatnik publiczny.

## 8.6. Koszt opieki paliatywnej

[Redacted text]

## 9. Modelowanie

### 9.1. Struktura modelu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>7</sup> Ostatecznie w analizie uwzględniono średni efekt stosowania w kolejnej linii leczenia u chorych wcześniej leczonych CRIZ: winorelbiny, gemcytabiny i BSC. Odsetek chorych stosujących poszczególne terapie prezentuje Tabela 22.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

<sup>8</sup> Maksymalny czas modelowania wynosi 16 lat.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>9</sup> W *Modelu* uwzględniono, iż prawdopodobieństwo śmierci po wystąpieniu progresji choroby CRIZ (i komparatorów) jest równe prawdopodobieństwu śmierci po progresji CRIZ (i komparatorów), a nie prawdopodobieństwu śmierci przed progresją, wynikającemu ze stosowania kolejnej linii leczenia.



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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






Źródło: Opracowanie własne

### 9.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

## 10. Przedstawienie wyników

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania CRIZ w terapii wcześniej leczonych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK, zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa opiera się na wynikach *Modelu*, dostarczonego przez Zamawiającego. Zgodnie z Wytocznymi AOTM przedstawiono również analizę kosztów-konsekwencji. Wyniki tych analiz przedstawiono poniżej.

### 10.1. Analiza kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem CRIZ oraz DOC i PEM w uwzględnianym wskazaniu.

Tabela 29.



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

LYG – ang. *life-years gained* - zyskane lata życia  
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 30.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

## 10.2. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 33.

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

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

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

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

Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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


[Redacted text block]

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Z uwagi na pomijalnie małe koszty ponoszone przez pacjenta, analizę wrażliwości wykonano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (która jest porównywalna z perspektywą wspólną).

Parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono poniżej.

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block 8]

[Redacted text block 9]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych rozdziałach, z podziałem na porównywane technologie.











Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza ekonomiczna

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

Zródło: opracowanie własne

Tabela 39.

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





















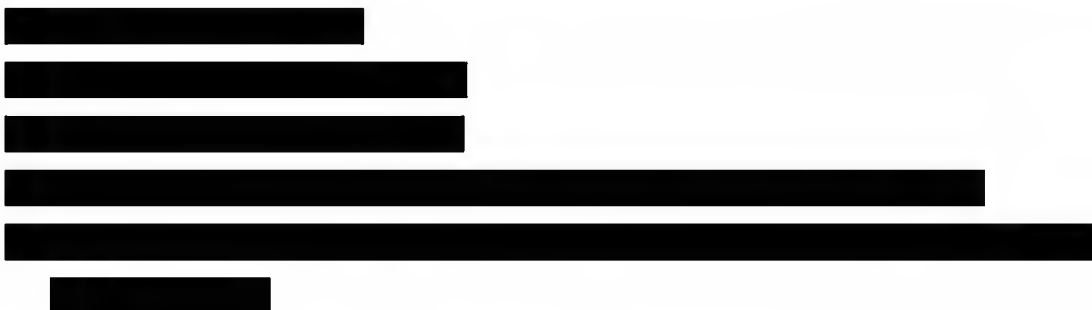


### 11.3. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CRIZ z DOC zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej mają:



W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania CRIZ z PEM zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej mają:



## 12. Analiza progowa

Z uwagi na pomijalnie małe koszty ponoszone przez pacjenta, analizę progową wykonano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (która jest porównywalna z perspektywą wspólną).

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [27] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [36] (zwana dalej *Ustawą o refundacji*). Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności)

















### 13. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Z uwagi na pomijalnie małe koszty ponoszone przez pacjenta, analizę wrażliwości wykonano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (która jest porównywalna z perspektywą wspólną).

Po przeanalizowaniu parametrów, które w jednokierunkowej analizie wrażliwości wykazały, że mają największy wpływ na uzyskiwane wyniki modelowania – dokonano wyboru parametrów wykorzystanych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.

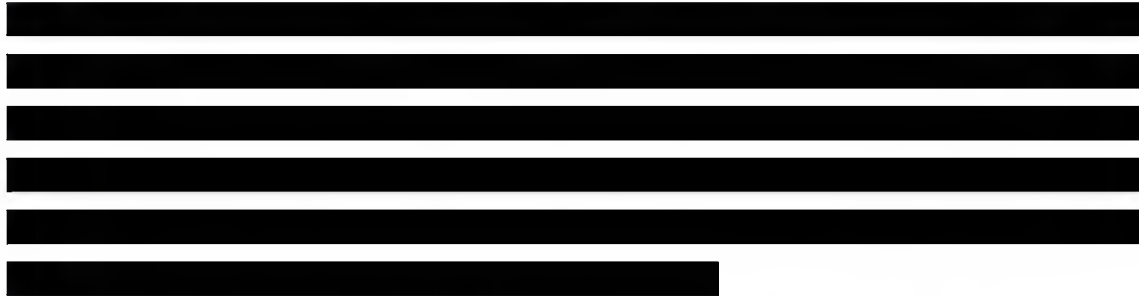
Parametrami wykorzystanymi były dla porównania CRIZ z DOC:

[Redacted text block]

W przypadku porównania CRIZ z PEM, w wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

[Redacted text block]

Pozostałe parametry uwzględniane w jednokierunkowej analizie wrażliwości nie zostały uwzględnione, gdyż miały niewielki wpływ na koszt, efekty zdrowotne i ICUR; miały wartości dyskretne, których nie można było modelować zalecanym rozkładem lub miały wartości skrajne określone, traktowane jako teoretyczne – które z małym prawdopodobieństwem mogą zaistnieć w rzeczywistości (przy odpowiednim doborze rozkładu ich wpływ na wyniki analizy wrażliwości byłby więc niezauważalny).



Listę parametrów użytych w wielokierunkowej analizie wrażliwości, ich wartość w analizie podstawowej, wartości najbardziej prawdopodobne, zakresy zmienności oraz rozkłady użyte w modelowaniu uwzględnianych zmiennych przedstawiono w poniższych tabelach. W przypadku wszystkich parametrów dotyczących skuteczności założono, że rozkład ich wartości można modelować rozkładem trójkątnym, szczególnie przydatnym, gdy znana jest tylko wartość najbardziej prawdopodobna oraz zakres zmienności. W przypadku modelowania jakości życia chorych uwzględniono rozkład normalny (w którym do oceny zakresu zmienności posłużono się dostępną z badania wartością błędu standardowego).

Tabela 44.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



SE-błąd standardowy

Źródło: opracowanie własne

Wykonano tysiąc losowań zestawu wartości parametrów przedstawionych w powyższej tabeli. Dla każdego zestawu określono wartości kosztów, efektów zdrowotnych i ICUR.

Wyniki dla porównania CRIZ z DOC i PEM przedstawione w kolejnych rozdziałach.

### 13.1. Porównanie CRIZ z DOC





Źródło: opracowanie własne

Na powyższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Wyznaczenie progu opłacalności opisano dokładnie w rozdziale *Analiza progowa*.

Na poniższych wykresach przedstawiono również prawdopodobieństwo efektywności kosztowej PKU Cooler® względem komparatorów dla analizowanego efektu zdrowotnego, określone na podstawie wykonanych symulacji.

**Rysunek 8.**



Źródło: opracowanie własne

## 13.2. Porównanie CRIZ z PEM

Na poniższych wykresach, [REDACTED] przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla terapii CRIZ i PEM.

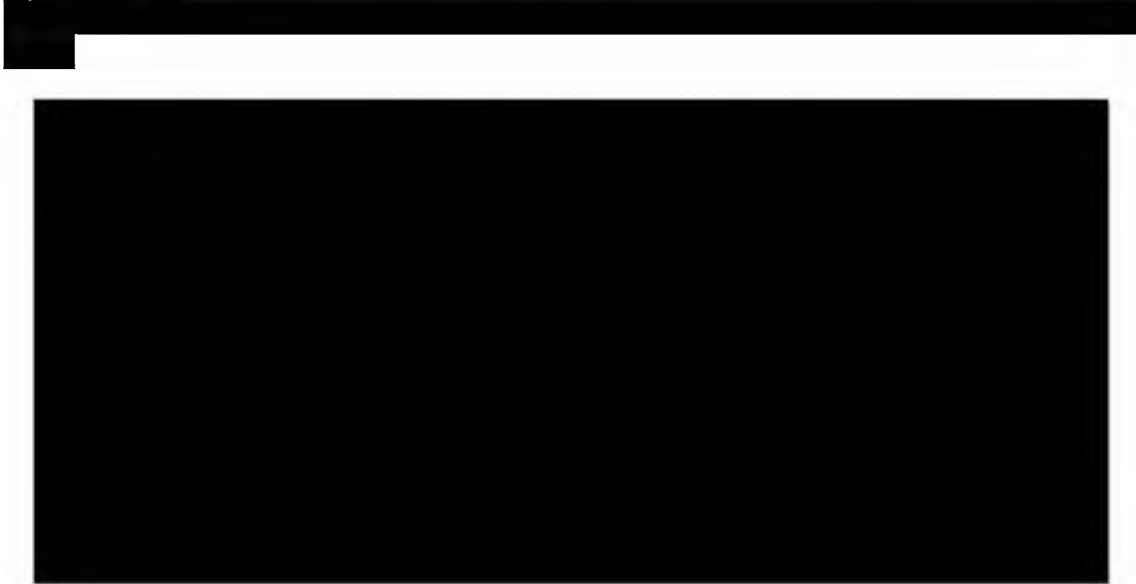


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 13.**

Źródło: opracowanie własne

## **14. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową**

### **14.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego**

Dobór komparatorów nie stanowi obszaru rozbieżności pomiędzy poszczególnymi częściami raportu. Zarówno w części ekonomicznej, jak i klinicznej jako komparatory dla CRIZ uwzględniono DOC i PEM.

W części klinicznej i ekonomicznej, do oceny skuteczności analizowanych technologii medycznych, brano pod uwagę twarde punkty końcowe: czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). Dodatkowo, w części ekonomicznej raportu rozszerzono analizę jakości życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

W przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej ocenianych technologii medycznych (odszukano wyłącznie doniesienia określające skuteczność eksperymentalną). W związku z tym, zarówno w *Analizie*

klinicznej, jak i ekonomicznej posłużono się wynikami badań klinicznych, określających efektywność eksperymentalną CRIZ względem komparatorów.

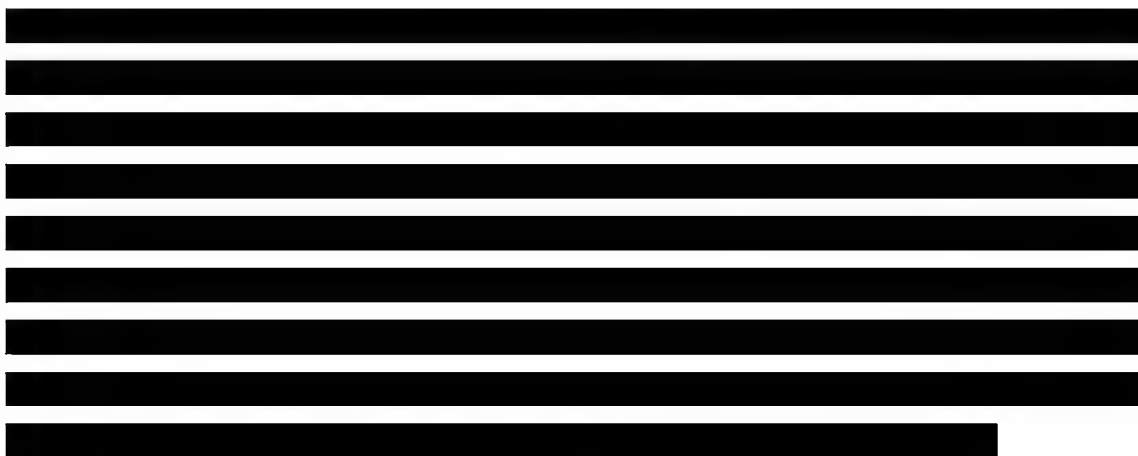
## 14.2. Prezentacja zdarzeń w czasie

Z uwagi na przyjęty w analizie ekonomicznej dożywotni horyzont czasowy wystąpiła konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy ujęty w badaniu klinicznym, odnalezionym w przeglądzie systematycznym, wykonanym w *Analizie klinicznej*.

## 14.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników

Zarówno w części klinicznej, jak i ekonomicznej do oceny bezpieczeństwa i skuteczności (w tym również jakości życia chorych) CRIZ względem komparatorów uwzględniono wyniki badania *PROFILE 1007*. Dodatkowo, w analizie ekonomicznej posłużono się dodatkowymi badaniami do oceny jakości życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [21]. Zakres użytych danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników jest zatem elementem częściowo różniącym poszczególne części raportu.

## 15. Ograniczenia i założenia



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 16. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce kryzotynibu (produktu Xalkori®) u wcześniej leczonych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Do oceny efektywności kosztowej CRIZ względem komparatorów zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). W wyniku przeprowadzonej analizy określono, że terapia z zastosowaniem CRIZ jest bardziej skuteczna od uwzględnianych komparatorów.

Zastosowanie u chorych CRIZ wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują zatem, że **stosowanie produktu Xalkori® u wcześniej leczonych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK jest technologią przynoszącą chorym korzystne efekty zdrowotne.** Ma to szczególne znaczenie w przypadku ludzi młodych i ich rodzin (zaobserwowano, że guzy przejawiające rearanżację w genie ALK występują zwykle wśród chorych niepalących i relatywnie młodszych od osób bez rearanżacji w genie ALK), którzy zyskują szansę na przedłużenie życia w lepszej jakości. Zasadne zatem wydaje się być rekomendowanie stosowania CRIZ w możliwie najwcześniejszym etapie leczenia.

Należy podkreślić, że CRIZ jest stosowany w leczeniu zaawansowanej choroby nowotworowej. W przypadku technologii stosowanych w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej przyjmuje się (między innymi zgodnie z opinią NICE), że współczynniki kosztów efektywności lub użyteczności kosztów mogą być wyższe niż w przypadku technologii medycznych stosowanych we wcześniejszych stadiach chorób, kiedy zgon jest stosunkowo odległą perspektywą.

CRIZ w leczeniu NDRP może być traktowany jako lek sierocy. Wynika to z faktu, iż liczba chorych kwalifikujących się do leczenia jest mała (podobnie jak w przypadku technologii sierocych). Na podstawie danych epidemiologicznych oraz informacji z laboratoriów diagnostycznych w Polsce szacować można, że liczba nowodiagnozowanych chorych kwalifikujących się do leczenia CRIZ wynosi ok. 60-70 osób [18]. Wskazanie do stosowania CRIZ traktować zatem można jako ultrazadkie.

Wartości współczynników efektywności kosztów dla technologii sierocych są zwykle wyższe niż dla technologii stosowanych w chorobach powszechnych. W związku z tym, wyciąganie wniosków z odniesienia tej wartości do progu opłacalności przyjętego w Polsce należy uznać za niewłaściwe w przypadku leku traktowanego jako sierocy, stosowanego w zaawansowanej chorobie nowotworowej. Decyzja refundacyjna powinna być w tej sytuacji podejmowana w ramach podejścia egalitarnego przy uwzględnieniu zasadności wysokości ceny leku oraz ewentualnie zawartych umów podziału ryzyka.

## 17. Dyskusja

W pracy przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. Największy wpływ na wynik analizy podstawowej mają:

[REDACTED]

Dla porównania CRIZ z DOC, zmiana miesięcznego prawdopodobieństwa śmierci po progresji choroby u chorych leczonych DOC z wartości 3,67% do 2,82% powoduje znaczny wzrost wartości współczynnika opłacalności. Jest to spowodowane faktem, iż prawdopodobieństwo śmierci chorych po progresji choroby dla DOC jest niższe w tym przypadku niż dla CRIZ, co wpływa na znaczne zmniejszenie inkrementalnego QALY, a tym samym wzrost współczynnika ICUR. W przypadku porównania CRIZ z PEM przyjęcie przez ten parametr dolnego zakresu zmienności również powoduje zmianę wartości ICUR, jednak nie jest to zmiana tak znacząca jak dla porównania z DOC. Z uwagi jednak na wykazaną w badaniu klinicznych wyższą skuteczność CRIZ względem komparatorów, przyjęcie przez wskazany parametr wartości niższej dla CRIZ niż dla komparatorów wydaje się być mało prawdopodobne (stanowi wariant skrajny analizy wrażliwości).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 18. Załączniki

### 18.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Oprócz wyników zdrowotnych z badań klinicznych, w modelu Markowa konieczne było również określenie jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Z tego względu w niniejszej analizie wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań do oceny jakości życia chorych.

#### 18.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej były włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** wcześniej leczeni chorzy na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca<sup>10</sup>;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, wcześniej leczeni chorzy stosujący terapie inne niż CRIZ, DOC lub PEM;

<sup>10</sup> Z uwagi na prawdopodobny brak badań dla chorych z rearanżacją ALK, w przeglądzie uwzględniano chorych na NDRP ogółem. Ponadto z uwagi na fakt, że obecność mutacji EGFR wyklucza rearanżację w genie ALK, nie brano pod uwagę chorych z mutacją EGFR (leczonych erlotynibem/gefitynibem).

- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 18.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategię wyszukiwania<sup>11</sup>. Strategie zastosowane do przeszukania bazy Embase i Medline (poprzez wyszukiwarke Ovid) oraz Cochrane Library zaprezentowano w poniższych tabelach. Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 47.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QoL OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index").ab,kw,ot,ti.	150880
2	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").ab,kw,ot,ti.	428124
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).ab,kw,ot,ti.	1562790
4	(cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).ab,kw,ot,ti.	4310801
5	2 and 3 and 4	110059
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.").ab,kw,ot,ti.	39874
7	5 or 6	113172
8	1 and 7	1027
9	usunięcie duplikatów	654

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

<sup>11</sup> Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

**Tabela 48.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane
1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QoL OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index").All	26597
2	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").All	9569
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).All	44303
4	(cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).All	81493
5	2 and 3 and 4	4452
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.").All	2267
7	5 or 6	4613
8	1 and 7	382

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

Dodatkowo, przeszukano bazy *CRD* oraz *Cost-Effectiveness Registry (CEAR)*.

Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania zaprezentowano w tabelach poniżej.

**Tabela 49.**

**Strategia wyszukiwania w bazie CRD wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie CRD
1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QoL OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index")	5195
2	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").ab,kw,ot,ti.	903
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).ab,kw,ot,ti.	3610
4	(cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).ab,kw,ot,ti.	8699
5	2 and 3 and 4	495
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.").ab,kw,ot,ti.	177
7	4 or 5	505

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie CRD
8	1 and 7	56

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

### Tabela 50.

#### Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie CEA Registry
1	crizotinib	0
2	xalkori	0
3	NSCLC	21

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

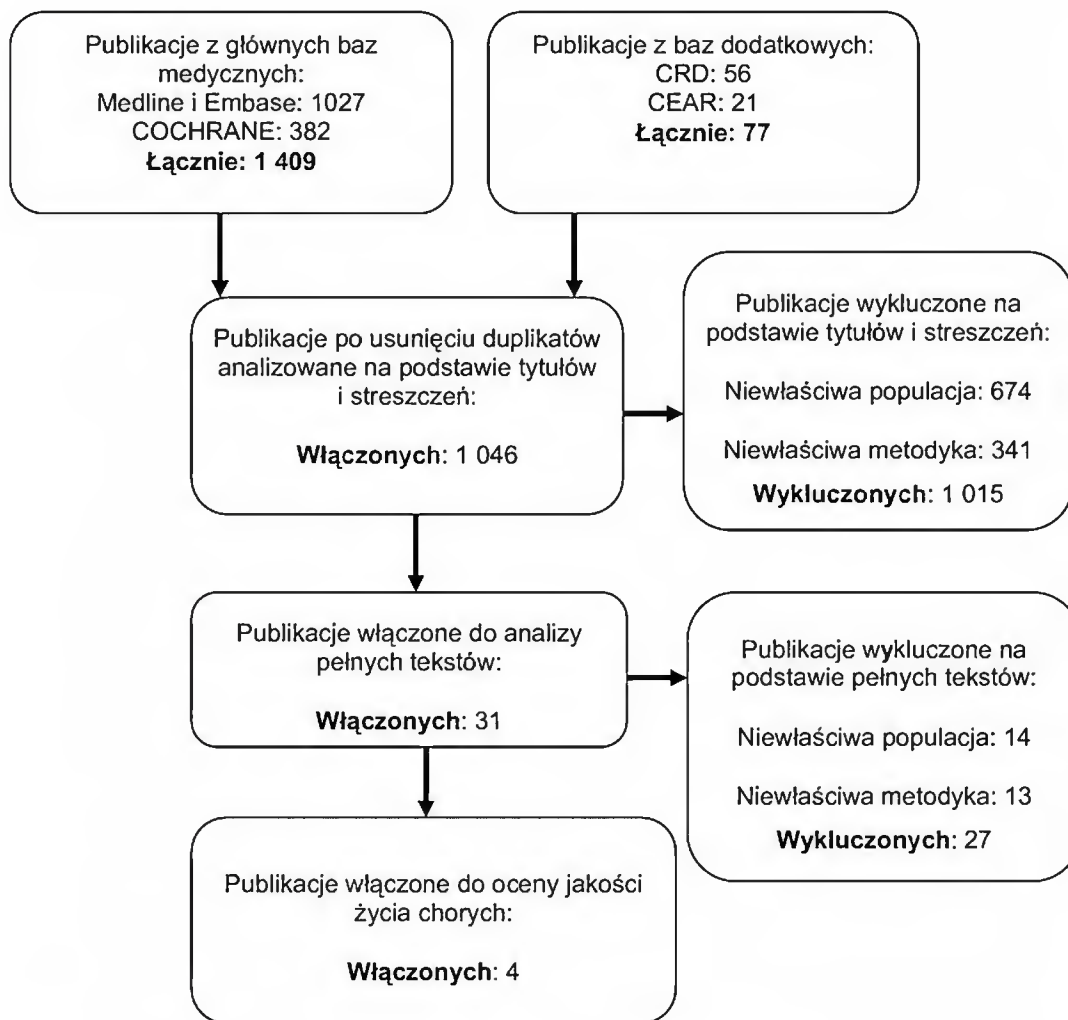
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

#### 18.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych (CEAR oraz CRD) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (KA, AP). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 14.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [25]

#### **18.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 1 046 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 31 publikacji odnalezionych w przeglądzie. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych. Pozostałe publikacje nie zawierały wartości dotyczących stanów rozważanych w modelu, badanie jakości życia było przeprowadzone za pomocą niestandardyzowanego narzędzia lub nie opisano dokładnie sposobu uzyskania wartości użyteczności.

##### **Publikacje włączone do analizy**

Do analizy włączono publikacje: *Nafees 2008* [21], *Araujo 2008* [2], *Chouaid 2012* [9] i *Lewis 2010* [20]. Badania zostało scharakteryzowane w następnym rozdziale.

#### **18.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

W badaniu *Nafees 2008*, przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, przedstawiona została wartość funkcji użyteczności chorych na NDRP, otrzymujących II linię terapii. Stany zdrowia zostały określone w procesie wielostopniowym, uwzględniając m.in. przegląd literatury i konsultacje z ekspertami. Na tej podstawie ustalono 17 stanów zdrowotnych, które miały opisywać pacjentów otrzymujących leczenie z powodu NDRP (II linia terapii, a więc u chorych wcześniej leczonych). Stany te obejmowały stan fizyczny, sprawność ruchową i stan psychiczny chorych.

W badaniu *Nafees 2008* wzięło udział 100 zdrowych ochotników spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ochotnicy zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach) w celu oceny ich obecnego

stanu zdrowia; wypełnienie kwestionariusza socio-demograficznego; ocenę zdefiniowanych stanów zdrowia przy pomocy wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) i metody loterii (SG, ang. *standard gamble*). Do oceny jakości życia chorych na NDRP wykorzystano w badaniu wyniki otrzymane metodą loterii.

Ocena stanów zdrowia za pomocą SG polegała na przedstawieniu uczestnikom badania stanu zdrowia, a następnie wyborze przez nich jednej z możliwości:

1. życie w określonym, hipotetycznym stanie zdrowia przez 8 kolejnych miesięcy;
2. życie przez kolejne 8 miesięcy w pełnym zdrowiu, albo w najgorszym możliwym stanie zdrowia, które to stany wystąpią z określonym prawdopodobieństwem;
3. stwierdzenia, że jest obojętne, którą z odpowiedzi ma wybrać.

Prawdopodobieństwo, określone w punkcie drugim, było zmieniane do momentu, aż badany wskazał na odpowiedź trzecią. Następnie, tą samą metodą określano użyteczność związaną z najgorszym możliwym stanem zdrowia i przy jej pomocy rekalkibrowano wartości przydzielone poszczególnym stanom zdrowia.

Tak zebrane dane dla każdego badanego zanalizowano przy pomocy analizy mieszanej z losowymi efektami i przekształcono przy pomocy modelu logistycznego, aby końcowe rezultaty zawierały się w przedziale od 0 (śmierć) do 1 (pełne zdrowie).

W badaniu *Nafees 2008* porównywano także otrzymane wyniki z wynikami innego badania, dotyczącego raka piersi. Zauważono przy tym, że wpływ działań niepożądanych na jakość życia chorych jest zbliżony. W związku z powyższym, można przyjąć, że wyniki otrzymane w badaniu *Nafees 2008* odznaczają się wysoką jakością i wiarygodnością.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w tabeli (Tabela 10.).

Publikacja *Araujo 2008* jest analizą ekonomiczną, w której porównano terapię erlotynibem z terapiami docetakselem i pemetreksedem w drugiej i trzeciej linii

leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc. Dane na temat jakości życia, którymi posłużono się w analizie zostały zaczerpnięte z badania jakości życia przeprowadzonego przez podmiot finansujący analizę –*Roche Farmaceutica Quimica, Lda*. W badaniu tym uwzględniono 13 możliwych stanów zdrowia oraz dokonano oceny jakości życia chorych za pomocą metody EQ-5D oraz EQ-5D VAS. Do badania włączono łącznie 154 chorych przebywających w czterech odrębnych placówkach medycznych (Oksford, Londyn, Cardiff, Glasgow).

Ponadto, w przeglądzie odnaleziono analizę ekonomiczną *Lewis 2010*. W analizie tej posłużono się wartościami jakości życia z badania *Tabberer 2006* [34] (abstrakt konferencyjny). Abstrakt ten przedstawia podobnie jak publikacja *Araujo 2008* dane z badania jakości życia przeprowadzonego u 154 ankietowanych. Badanie wykonane było przez *Roche Farmaceutica Quimica, Lda*. Wnioskować zatem można, że w publikacji *Araujo 2008* odwołano się do danych źródłowych, prezentowanych w abstrakcie konferencyjnym *Tabberer 2006*. Jednakże w publikacji *Tabberer 2006* dodatkowo rozróżniano jakość życia chorych w zależności od sposobu przyjmowania leku (doustnie lub dożylnie). Dlatego też w analizie zdecydowano się, zamiast wyników z publikacji *Araujo 2008* umieścić wyniki zaprezentowane w abstrakcie *Tabberer 2006* (w abstrakcie przedstawiono wyniki dla większej liczby stanów, wyniki dla stanów prezentowanych w obydwu publikacjach są zbieżne).

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów z publikacji *Tabberer 2006* (wykorzystanych w *Lewis 2010* i *Araujo 2008*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie *Tabberer 2006***

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan	Jakość życia / zmiana jakości życia
<i>Tabberer 2006</i>	Kwestionariusz EQ-5D	Odpowiedź na leczenie	0,49
		Choroba stabilna	0,46
		Choroba stabilna (leczenie doustne)	0,45



Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan	Jakość życia / zmiana jakości życia
		Choroba stabilna (leczenie dożylnie)	0,43
		Progresja choroby	0,22
		Zmiana jakości życia	
		Gorączka neutropeniczna	-0,27
		Neuropatia	-0,15
		Neutropenia	-0,14
		Nudności	-0,14
		Zapalenie jamy ustnej	-0,14
		Biegunka	-0,13
		Wysypka	-0,06

Źródło: opracowanie własne

Publikacja *Chouaid 2012* również dostępna jest w formie abstraktu konferencyjnego. Do badania włączono 315 chorych na NDRP. Do oceny jakości życia użyto kwestionariuszy EQ-5D and EQ-VAS. Pacjentów podzielono na 12 stanów, w zależności od linii leczenia I stopnia zaawansowania choroby i stanu sprawności. Średnia jakość życia chorych (ogółem) była równa 0,65 (SD=0,31). Średnia jakość życia chorych w stanie bez progresji w II linii leczenia<sup>12</sup> była równa 0,72 (SD=0,26), zaś w III/IV linii leczenia 0,62 (SD=0,46). Średnia jakość życia chorych w stanie progresji w II i III/IV linii leczenia była równa odpowiednio 0,59 (SD=0,34) oraz 0,46 (SD=0,38).

<sup>12</sup> Na podstawie abstraktu wskazano wyniki dla chorych wcześniej leczonych.

## **18.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**

### **18.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych**

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### **Kryteria włączenia badań:**

- **populacja:** chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuc;
- **interwencja:** kryzotynib;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### **18.2.2. Strategia wyszukiwania**

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania. Strategie zastosowane do przeszukania bazy Embase i Medline (poprzez wyszukiwarkę Ovid) oraz Cochrane Library zaprezentowano w tabelach

poniżej. Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia.

**Tabela 52.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – AE**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*). ab,kw,ot,ti.	1015413
2	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").ab,kw,ot,ti.	428124
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).ab,kw,ot,ti.	1562790
4	(cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).ab,kw,ot,ti.	4310801
5	2 and 3 and 4	110059
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.").ab,kw,ot,ti.	39874
7	5 or 6	113172
8	(crizotinib or "pf 02341066" or "pf 1066" or "pf 2341066" or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori or "PF-02341066" or "pf-1066" or "pf-2341066").ab,kw,ot,ti.	591
9	1 and 7 and 8	14
10	remove duplicates from 9	11

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

**Tabela 53.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – AE**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane
1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*).All	53389
2	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").All	9569
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).ab,kw,ot,ti.	44303
4	(cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).All	81493
5	2 and 3 and 4	4452
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.").All	2267

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane
7	5 or 6	4613
8	(crizotinib or "pf 02341066" or "pf 1066" or "pf 2341066" or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori or "PF-02341066" or "pf-1066" or "pf-2341066").All	0
9	1 and 7 and 8	0

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). W bazach tych, do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania tych baz zaprezentowano w poniższych tabelach.

**Tabela 54.**

**Strategia wyszukiwania w bazie CRD wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – AE**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie CRD
1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*). ab,kw,ot,ti.	19840
2	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").ab,kw,ot,ti.	9507
3	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).ab,kw,ot,ti.	43573
4	(cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).ab,kw,ot,ti.	80934
5	2 and 3 and 4	4415
6	(NSCLC or "n.s.c.l.c.").ab,kw,ot,ti.	2261
7	4 or 5	4576
8	(crizotinib or "pf 02341066" or "pf 1066" or "pf 2341066" or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori or "PF-02341066" or "pf-1066" or "pf-2341066").ab,kw,ot,ti.	0
9	1 and 7 and 8	0
10	remove duplicates from 8	0

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

**Tabela 55.****Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie CEA Registry
1	crizotinib	0
	xalkori	0

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2013 r.

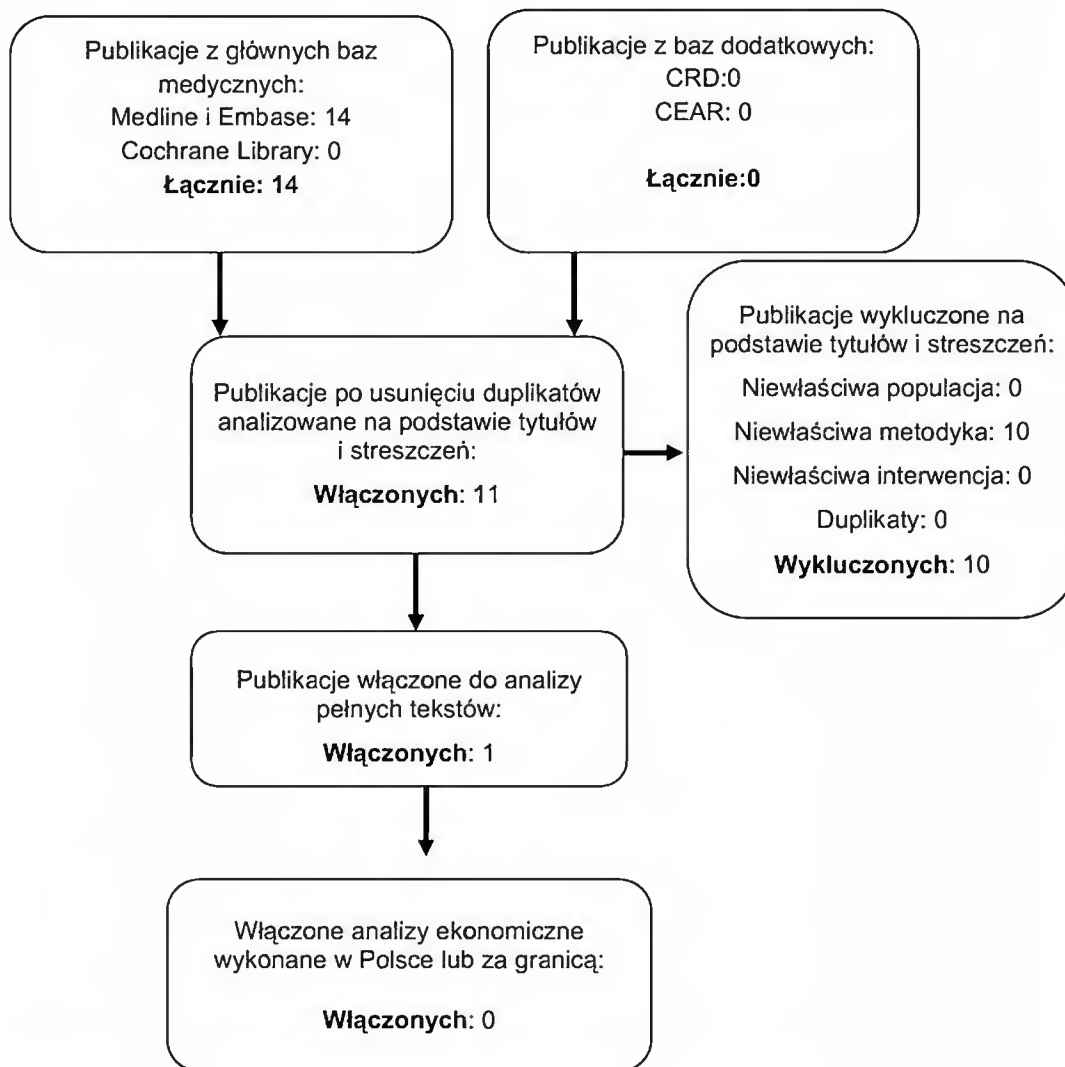
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

### 18.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych (CEAR oraz CRD) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (KA, AP). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 15.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [25]

#### **18.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej odnaleziono 11 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **18.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania kryzotynibu w porównaniu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc. Wynikać to może z faktu, że CRIZ jest lekiem innowacyjnym. W związku z tym, analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leku w tym wskazaniu mogły nie zostać jeszcze opublikowane.

W związku z brakiem pełnotekstowych analiz ekonomicznych dla porównania CRIZ z komparatorami, do analizy włączono abstrakty (dla których niedostępne są pełne teksty). Szukano publikacji, w których dokonano oceny stosowania CRIZ u chorych na NDRP. Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny *Gay-Molina 2012* [15].

W przeglądzie nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, na podstawie których możliwa byłaby ocena opłacalności stosowania CRIZ u chorych na NDRP. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki z abstraktu konferencyjnego *Gay-Molina 2012* [15].

W analizie *Gay-Molina 2012* [15] do oceny opłacalności CRIZ względem komparatorów (gemcytabina+cisplatyna, PEM+cisplatyna, DOC+cisplatyna) posłużono się modelem Markowa, zbudowanym dla czterech stanów: stabilny bez

progresji, stabilny odpowiadający na leczenie, progresja choroby i zgon. W modelu przyjęto 6-letni horyzont czasowy i perspektywę płatnika publicznego (w Meksyku). Brano pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne. Dla kosztów i efektów zdrowotnych przyjęto 5% stopę dyskontową. Skuteczność analizowanych technologii medycznych określono na podstawie dostępnych danych literaturowych, zaś koszty stosowania terapii na podstawie bazy danych płatnika publicznego.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 17).



## 19. Spis tabel

Tabela 1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> .....	17
Tabela 2. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> skorygowany o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM .....	18
Tabela 3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> .....	19
Tabela 4. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> .....	19
Tabela 5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> .....	21
Tabela 6. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> .....	21
Tabela 7. Jakość życia na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> .....	22
Tabela 8. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13 na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> .....	23
Tabela 9. Jakość życia na podstawie badania <i>PROFILE 1007</i> uwzględniona w <i>Modelu</i> .....	24
Tabela 10. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie przeglądu systematycznego .....	24
.....	27
.....	28

---

Tabela 13. Cena i wysokość limitu finansowania poszczególnych produktów DOC (PLN).....	29
Tabela 14. Miesięczny koszt terapii DOC (PLN).....	30
Tabela 15. Koszt premedykacji w przypadku terapii DOC w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN).....	31
Tabela 16. Cena i wysokość limitu finansowania PEM (PLN).....	32
Tabela 17. Koszt terapii PEM (PLN).....	32
Tabela 18. Koszt premedykacji w przypadku terapii PEM w 21-dniowym cyklu leczenia (PLN).....	33
Tabela 19. Wartość ryczałtu rocznego za diagnostykę i monitorowanie leczenia chorych w <i>Programie lekowym leczenia NDRP</i> .....	34
Tabela 20. Świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia CRIZ.....	35
.....	38
Tabela 22. ....	39
.....	40
.....	40
.....	41
.....	46

[redacted] ..... 50

[redacted] ..... 50

Tabela 29. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 54

Tabela 30. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 55

[redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 55

[redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 56

Tabela 33. [redacted] ..... 57

[redacted]  
[redacted] ..... 57

[redacted]  
[redacted] ..... 57

[redacted]  
[redacted] ..... 58

[redacted]  
[redacted] ..... 58

---

<b>Tabela 38.</b>	[redacted]	
	[redacted]	63
<b>Tabela 39.</b>	[redacted]	
	[redacted]	66
<b>Tabela 40.</b>	[redacted]	
	[redacted]	70
	[redacted]	
	[redacted]	73
<b>Tabela 42.</b>	[redacted]	
	[redacted]	80
	[redacted]	
	[redacted]	83
<b>Tabela 44.</b>	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	88
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	88
	[redacted]	
	[redacted]	103
<b>Tabela 47.</b>	Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL.....	106
<b>Tabela 48.</b>	Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL .....	107

---

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie CRD wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL .....	107
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych .....	108
Tabela 51. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie <i>Tabberer 2006</i> .....	112
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – AE.....	115
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – AE .....	115
Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie CRD wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – AE .....	116
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych .....	117

## 20. Spis rysunków

[redacted]	
[redacted]	43
[redacted]	44
[redacted]	
[redacted]	47
[redacted]	
[redacted]	49
[redacted]	
[redacted]	49
[redacted]	
[redacted]	89
[redacted]	
[redacted]	90
Rysunek 8. [redacted]	
[redacted]	91
[redacted]	
[redacted]	91
[redacted]	
[redacted]	92
[redacted]	
[redacted]	92
[redacted]	
[redacted]	93

---

<b>Rysunek 13.</b> [REDACTED]	
[REDACTED] .....	94
<b>Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....</b>	<b>109</b>
<b>Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....</b>	<b>118</b>

## 21. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R i in., *An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer*, Revista Portuguesa de Pneumologia Vol XIV No 6 Novembro/Dezembro 2008
3. Berthelot JM., Will BP., Evans WK., i in.. *Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer*. Journal of the National Cancer Institute 2000;92:1321-9.
4. *Charakterystyka produktu leczniczego Gemzar®*
5. *Charakterystyka produktu leczniczego Kalipoz Prolongatum®*
6. *Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Polpharma®*
7. *Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori®*
8. Cho KH., Song YB. i in., *A Phase II Study of Single-Agent Gemcitabine as a Second-Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. Jpn J Clin Oncol 2006;36(1)50–54
9. Chouaid C., Mitchell P., Agulnik J. Herder G. i in. *Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients*. Journal: Conference Abstract, Value in Health June 2012(Vol. 15, Issue 4,Page A227)
10. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 18.02.2013 r.)
11. Dane dostarczone przez Zamawiającego



12. Dane sprzedażowe Narodowego Funduszu Zdrowia, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5302> (data dostępu: 14.02.2013 r.)
13. Fossella. F., De Vore R., Kerr R., *Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens*. J Clin Oncol. 2000 Jun;18(12):2354-62.
14. Franek E. Kokot F., *Hipokaliemia*. Choroby Serca i Naczyń 2006, tom 3, nr 4, 203–206
15. Gay-Molina J.G. Sanchez-Kobashi R. Mucino-Ortega E. i in. *Economic analysis of the use of crizotinib, a tyrosine kinase alk inhibitor, in the treatment of alk positive non-small cell lung cancer in the Mexican setting*. Value in Health. Conference: ISPOR 15th Annual European Congress Berlin Germany. Conference Start: 20121103 Conference End: 20121107. Conference Publication: (var.pagings). 15 (7) (pp A422), 2012
16. Głowacka A., Kowalczyk M., Walczak A., *Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna*, Warszawa 2013 r.
17. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2013 roku, [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (data dostępu: 14.02.2013 r.)
18. ██████████ *Xalkori® (kryzotynib) w terapii wcześniej leczonych dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, Warszawa 2013 r.
19. Korzeniowska K, Cieślewicz A., Jabłecka A., *Zaburzenia gospodarki potasowej (część I) Hipokaliemia polekowa – przypadki zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu*. Farmacja współczesna 2011; 4: 66-72

20. Lewis G., Peake M., Aultman R., i in. *Cost-effectiveness of Erlotinib versus Docetaxel for Second-line Treatment of Advanced non-small-cell Lung Cancer in the United Kingdom*, The Journal of International Medical Research 2010, 38: 9-21
21. Nafees B., Stafford M., Gavriel S., i in. *Health state utilities for non small lung cancer*, Health and Quality of Life Outcomes 2008, 6(84): 1-15
22. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
23. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008—2010 (Monitor Polski z dnia 14 listopada 2012 r.
24. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na zapytanie nr 2154 w sprawie realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej, <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=2DB303BC> (data dostępu 20.03.2013)
25. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 04.02.2013)
26. Rekomendacja nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: wemurafenib
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o

- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388
28. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P., *The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study*. PLoS ONE 2010 5(1): e8933. Doi:10.1371/journal.pone.0008933
29. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., i in., *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer*, N Engl J Med 2013;368:2385-94
30. Shaw A.T., Kim D.W., Najagawa K., i.in., Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007), European Society of Medical Oncology, Congress 2012, Vienna, abstract LBA1\_PR
31. Shaw A.T., Kim D.W., Najagawa K., i.in., Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007), European Society of Medical Oncology, Congress 2012, Vienna, prezentacja
32. Seweryn M., Hołowiecki J., Lech-Marańda E., *Standardy postępowania w leczeniu chorób infekcyjnych w stanach neutropenii i zaburzeniach odporności*. Acta Hematologica Polonica 2003; 34(2)
33. Shepherd F., Dancey J., Ramlau R. i in., *Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol 18:2095-103, 2000
34. Tabberer M., Stamuli E., Walker M., i in. *Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study*, Value Health 2006, 9: A298
35. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

36. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
37. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
38. Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
39. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z późniejszymi zmianami
40. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
41. Zarządzenie Nr 86/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna
42. Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne