



IGNORANTIA NOCET

Tarceva<sup>®</sup> (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 5 lutego 2015 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja</li> </ul>
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników</li> </ul>

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 Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>11</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>13</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	13
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	14
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>16</b>
7.1. Koszt leków.....	17
7.1.1. Dawkowanie leków.....	17
7.1.2. Ceny leków .....	18
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>20</b>
8.1. Struktura kalkulacji kosztów .....	21
8.2. Prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu .....	21
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	23
8.4. Dyskontowanie.....	24
8.5. Walidacja modelu.....	24
<b>9. Wyniki analizy.....</b>	<b>25</b>

---

---

9.1. Analiza minimalizacji kosztów .....	25
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	26
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza wartości skrajnych .....</b>	<b>26</b>
<b>11. Analiza progowa .....</b>	<b>31</b>
<b>12. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>37</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>38</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>38</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>40</b>
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	40
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	40
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	41
15.1.3. Selekcja badań.....	43
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	44
15.2. Parametry i błędy dopasowania funkcji parametrycznych.....	44
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	45
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>48</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>49</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>50</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CR	ang. <i>complete response</i> - całkowita odpowiedź na leczenie
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
ERL	erlotynib
GEF	gefitynib
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	ang. <i>objective response rate</i> - obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas życia wolny od progresji choroby
PR	ang. <i>partial response</i> - częściowa odpowiedź na leczenie
■	■

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego”.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w horyzoncie czasowym o długości 21 miesięcy, odpowiadającym czasowi leczenia chorych w analizowanym wskazaniu.

W analizie porównano erlotynib (ERL) z gefitynibem (GEF), tj. z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*. W ramach oceny skuteczności erlotynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją genu EGFR oraz z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu odnaleziono badanie (*Kim 2012* dla rasy azjatyckiej), w których bezpośrednio porównano erlotynib względem gefitynibu.

---

Chorzy z mutacją genu EGFR stanowili w tym badaniu jedynie niewielką podgrupę populacji całkowitej, a jedynym ocenianym punktem końcowym dla nich była odpowiedź na leczenie. W niniejszej analizie niemożliwe było przedstawienie wyników dla populacji docelowej (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczność erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych o podtypie histologicznym wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu), w związku z czym przedstawiono wyniki dla szerszej populacji chorych z mutacją genu EGFR – niezależnie od podtypu histologicznego.

Jedynie odnalezione randomizowane badanie porównujące erlotynib z gefitynibem wykonane zostało na populacji azjatyckiej. W związku z tym w *Analizie klinicznej* przedstawiono porównanie bezpośrednie ERL vs. GEF dla rasy azjatyckiej. W ramach *Analizy klinicznej* nie wykazano różnic istotnych statystycznie w przypadku PFS oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Ponadto populacja ta nie jest tożsama z populacją Polski. W niniejszej analizie zdecydowano uwzględnić<sup>1</sup> braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy ocenianymi technologiami.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model kalkulacji kosztów. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe dla erlotynibu oraz gefitynibu odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury systemu ochrony zdrowia.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Charakterystyk produktów leczniczych (Tarceva®, Iressa®)*. Ceny jednostkowe substancji zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

[Redacted text block]

---

<sup>1</sup> Przyjęto to założenie uznając, iż wpływ rasy na wyniki uzyskiwane przez chorych jest taki sam dla leczenia erlotynibem i gefitynibem

W analizie, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów, tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). Dlatego też w analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano jedynie koszt leków stosowanych w II linii leczenia.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

## WYNIKI

[REDAKTED]

Progowy koszt dla płatnika publicznego za miligram erlotynibu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, wynosi [REDAKTED], natomiast cena zbytu netto [REDAKTED] za mg erlotynibu.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDAKTED]

Podkreślić należy, że finansowanie leku Tarceva® przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia



---

leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce erlotynibu (nazwa handlowa Tarceva<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii. Uwzględniono możliwość finansowania erlotynibu w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego<sup>2</sup>”. Obecnie erlotynib nie jest finansowany przez płatnika publicznego w omawianym wskazaniu.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii.

Interwencja:

- ⊕ erlotynib (ERL).

Komparator:

- ⊕ gefitynib (GEF).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

---

<sup>2</sup> Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) zwany dalej Programem lekowym.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii [6].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [6]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla erlotynibu wskazano gefitynib, który jest obecnie stosowany i refundowany w Polsce w omawianym wskazaniu.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu kosztów. Model ten jest zgodny z polską praktyką kliniczną.

Strategię analityczną oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [6]. W *Analizie klinicznej* wykonano porównanie bezpośrednie mediany PFS<sup>3</sup> erlotynibu z gefitynibem dla populacji chorych niezależnie od podtypu histologicznego na podstawie badania randomizowanego *Kim 2012* [8].

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model kalkulacji kosztów zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej, gwarantującą opłacalność kosztową.

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie*

---

<sup>3</sup> ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolny od progresji choroby

*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<sup>4</sup>, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [12]), tożsamej z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [13, 12].*

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 11].

Horyzont czasowy ustalono na podstawie wykonanej analizy czasu leczenia chorych w analizowanym wskazaniu, opisaney w rozdziale 8.2. Przyjęto, że 21-miesięczny horyzont czasowy odpowiada czasowi leczenia w uwzględnianej populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]<sup>5</sup> [REDACTED]

<sup>4</sup> Zwany dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*.

<sup>5</sup> [REDACTED]

---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

Główna ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w *Analizie klinicznej* [6] została wykonana w oparciu o wyniki porównania bezpośredniego badania *Kim 2012* [8] dla następujących punktów końcowych (w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR):

- ⊗ odpowiedź na leczenie;

oraz w populacji chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS<sup>6</sup>);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji (PFS);
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ jakość życia.

Wyniki te dotyczyły chorych niezależnie od podtypu histologicznego, jednak w związku z brakiem innych dowodów klinicznych (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności ERL i GEF w populacji chorych o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu), stanowiły one podstawę wnioskowania .

Na podstawie badania *Kim 2012* [8] stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia (z wyjątkiem podskali dotyczącej neuropatii obwodowej, świadczącej o przewadze erlotynibu), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie u chorych rasy azjatyckiej na NDRP zarówno z mutacją EGFR jak i niezależnie od mutacji EGFR. Ponieważ jednak nie odnaleziono innych danych pozwalających na porównanie pośrednie, w niniejszej analizie posłużono się wynikami z badania *Kim 2012*, w którym wykazano brak różnic pomiędzy porównywanymi technologiami.

---

<sup>6</sup> ang. *overall survival* – całkowite przeżycie

---

---

Do modelowania średniego czasu trwania leczenia ERL i GEF wykorzystano czas przeżycia wolny od progresji choroby. [REDACTED]

Wnioskiem płynącym z porównania jest brak różnic pomiędzy analizowanymi technologiami. W badaniu *Kim 2012* uczestniczyli najprawdopodobniej chorzy rasy azjatyckiej, co stwierdzono na podstawie umiejscowienia ośrodków badawczych, w których przeprowadzono badanie (Korea Południowa). Możliwe, że rasa chorych jest czynnikiem mającym wpływ na skuteczność erlotynibu i gefitynibu. Ponieważ jednak nie odnaleziono innych danych pozwalających na porównanie pośrednie w niniejszej analizie posłużono się wynikami z badania *Kim 2012* i uznano, że wpływ ten występuje w jednakowym stopniu na skuteczność erlotynibu i gefitynibu. Zgodnie z wynikami tego badania przyjęto brak różnic w skuteczności pomiędzy ERL i GEF w analizowanym wskazaniu.

W badaniu *Kim 2012* w czasie 16,3 miesięcy trwania badania nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych z obu grup.

Nie wykazano istotnej różnicy pod względem pozostałych ocenianych punktów końcowych między grupami.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa ERL względem GEF dokonano na podstawie wyników badania *Kim 2012* [8] dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych.

W badaniu *Kim 2012* różnice w częstości występowania niehematologicznych działań niepożądanych pomiędzy grupą erlotynibu i grupą gefitynibu odnotowano jedynie w przypadku:

- ⊗ wysypki w 1. stopniu nasilenia (częstsze występowanie w grupie gefitynibu);
-

- ⊗ wysypki w 2. stopniu nasilenia (częstsze występowanie w grupie erlotynibu);
- ⊗ zmęczenia w 1. stopniu nasilenia (częstsze występowanie w grupie erlotynibu);
- ⊗ zmęczenia ogółem (wszystkich stopni łącznie) (częstsze występowanie w grupie erlotynibu).

Działaniami niepożądanymi, które wystąpiły w 3. stopniu nasilenia były wysypka i infekcje, jednak różnica w częstości ich występowania pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną nie była istotna statystycznie.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na założenie o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA<sup>7</sup>). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*<sup>8</sup> oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [13, 11]. W związku z tym, że w analizie uwzględniono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych technologii medycznych, nie przedstawiono oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – postępowanie należy uznać za zgodne z punktem 5.3. *Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. W punkcie tym wskazano, że w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, dopuszcza się przedstawienie różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i komparatora zamiast inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Zaznaczyć też należy, że w analizie odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności dla ERL i GEF. W przypadku analizy minimalizacji kosztów zestawienie

<sup>7</sup> ang. *cost-minimisation analysis*

<sup>8</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*.

współczynników CUR<sup>9</sup> nie wnosi dodatkowych informacji do analizy. Ustalono w analizie ceny progowe skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt jedynej alternatywnej technologii medycznej, refundowanej w omawianym wskazaniu. W związku z tym, że uwzględniono w analizie efekt zdrowotny wynikający ze stosowania ERL i GEF jest porównywalny, ewentualne liczenie ceny progowej ERL w oparciu o współczynniki CUR, dałoby taki sam wynik, jak cena progowa policzona w analizie ekonomicznej (przy której różnica w kosztach terapii ERL i GEF równa jest zero). Zatem, pomimo tego, że w związku z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów odstąpiono od liczenia współczynników CUR, wyliczona w analizie ekonomicznej cena progowa spełnia również warunki wskazane w art. 13 *Ustawy o refundacji*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM* [1, 11], przeprowadzona została również analiza kosztów i konsekwencji (CCA<sup>10</sup>).

## 7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce. W modelu uwzględniono koszt leku. Wybrana kategoria kosztowa stanowi całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w obliczeniach (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Charakterystyk produktów leczniczych (Tarceva<sup>®</sup>, Iressa<sup>®</sup>)* [3, 2].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych substancji) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu*

---

<sup>9</sup> ang. *cost-utility ratio*

<sup>10</sup> ang. *cost-consequences analysis*



refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.<sup>11</sup> [9].

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność ich kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 1.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania leku	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Koszt ten zaliczono do kosztów diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.
Koszt związany z diagnostyką i kwalifikacją do Programu lekowego	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu są jednakowe dla obu porównywanych technologii medycznych.
Koszt monitorowania	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Monitorowanie skuteczności leczenia wykonywane w ramach Programu lekowego zawiera zbiór tych samych badań zarówno dla gefitynibu jak i erlotynibu.
Koszt leczenia działań niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w Analizie klinicznej [6] uznano, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny dla erlotynibu (nie odnaleziono różnic w ciężkich działaniach niepożądanych, wymagających leczenia) i jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa gefitynibu.

Źródło: opracowanie własne

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

#### ERLOTYNIB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie ich dawki. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tarceva®* [3] określono, że w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP

<sup>11</sup> Zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

lub z NDRP z przerzutami erlotynib podawany jest w dawce 150 mg na dobę<sup>12</sup>. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [6].

## GEFITYNIIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Iressa®* [2] oraz *Programu lekowego* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z uaktywnioną mutacją EGFR gefitynib podawany jest w dawce 250 mg na dobę<sup>13</sup>. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

**Tabela 2.**  
**Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie**

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Miesięczna dawka leku (mg)*
ERL	150	4 565,63
GEF	250	7 609,38

\*Przy założeniu, że miesiąc ma 30,44 dni.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Tarceva®* i *ChPL Iressa®* [3, 2]

## 7.1.2. Ceny leków

### ERLOTYNIIB

Obecnie lek Tarceva® (dostępny w trzech prezentacjach: Tarceva® tabl. powl., 25 mg, Tarceva® tabl. powl., 100 mg, Tarceva® tabl. powl., 150 mg) jest finansowany w ramach programu lekowego w:

- ⊗ I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR;

<sup>12</sup> Zalecana dobowa dawka erlotynibu zapisana w *Programie lekowym* wynosi również 150 mg.

<sup>13</sup> Zalecana dobowa dawka gefitynibu zapisana w *Programie lekowym* wynosi również 250 mg



Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Oplata NFZ za miligram
ERL	Tarceva®, tabl. powl., 25 mg	2 066,51	2 231,83	2 343,42	1 586,03	2,11
	Tarceva®, tabl. powl., 100 mg	7 178,39	7 752,66	8 140,29	6 344,10	2,11
	Tarceva®, tabl. powl., 150 mg	8 391,67	9 063,00	9 516,15	9 516,15	2,11
GEF	Iressa®, tabl. powl., 250 mg	8 100,00	8 748,00	9 185,40	9 185,40	1,22

Źródło: Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [9]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w miesiącu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**

**Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej oraz częstość ich występowania w ujęciu miesięcznym (PLN)**



Źródło: opracowanie własne

## 8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ERL vs. GEF w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono kalkulację kosztów, uwzględniając dyskontowanie w czasie. Na podstawie danych z badania włączonego do *Analizy klinicznej* [6] założono konserwatywnie, że nie ma różnic w skuteczności stosowania obu substancji w analizowanym wskazaniu. W związku z tym nie było potrzeby modelowania efektów zdrowotnych.

[REDACTED]

### 8.1. Struktura kalkulacji kosztów

[REDACTED]

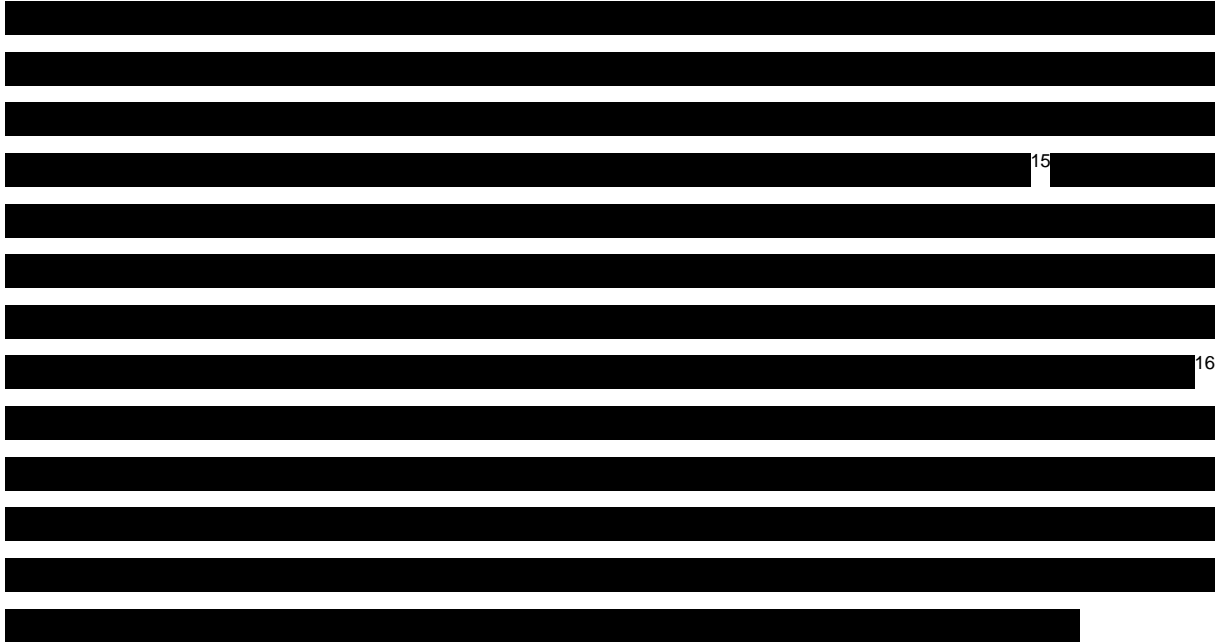
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

### 8.2. Prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu

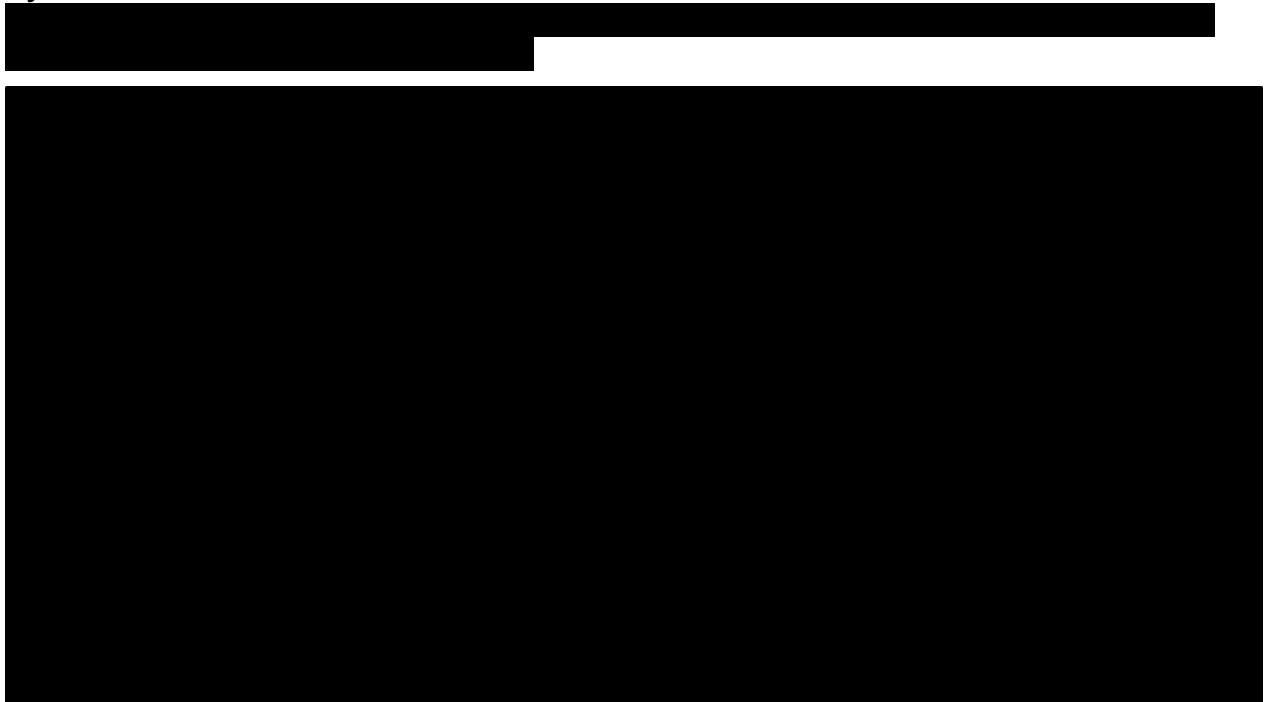
Do modelowania średniego czasu trwania leczenia ERL i GEF wykorzystano czas przeżycia wolny od progresji choroby z badań klinicznych. W analizie podstawowej wykorzystano PFS z badania *Kim 2012* [8] dla grupy chorych z mutacją EGFR. Średnie czasy leczenia obliczone na podstawie pozostałych grup chorych (przyjmujących ERL lub GEF) wykorzystano w analizie wrażliwości.

[REDACTED]

14 [REDACTED]



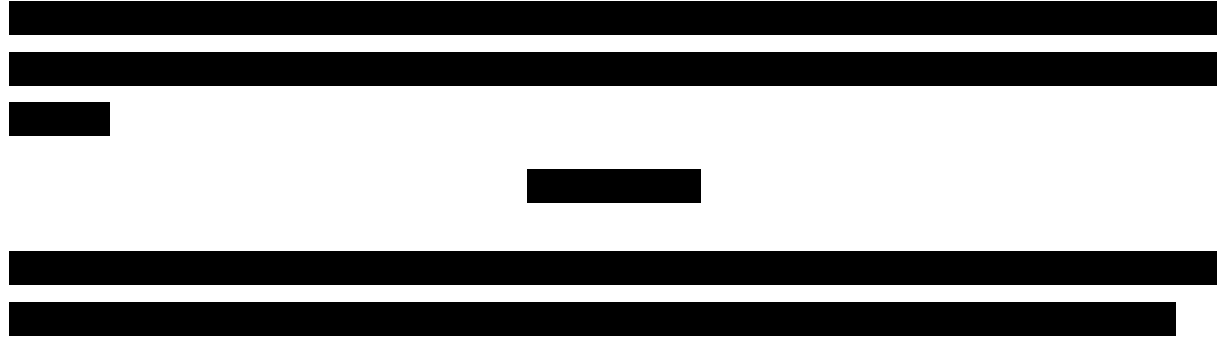
Rysunek 1.



15

16

Źródło: opracowanie własne na podstawie Kim 2012 [8]



### 8.3. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy (w cyklach)	21,00	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dawka dobową ERL	150 mg	ChPL Tarceva® [3] oraz projekt Programu lekowego
Dawka dobową GEF	250 mg	ChPL Iressa® [2] oraz Program lekowy
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
Limit za miligram ERL tabl. powl., 25 mg [Redacted]	2,11	Obwieszczenie MZ [9]
Limit za miligram ERL tabl. powl., 100 mg [Redacted]	2,11	
Limit za miligram ERL tabl. powl., 150 mg [Redacted]	2,11	

Parametr	Wartość	Źródło
GEF	1,22	
Funkcja parametryczna	Rozkład Weibulla	Założenie
Parametry funkcji parametrycznej (parametry 1 i 2)	0,0046	
	2,1475	
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTM [1] Rozporządzenie MZ [11]

Źródło: opracowanie własne

## 8.4. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów [1]. Nie istniała konieczność dyskontowania wyników zdrowotnych z uwagi na przeprowadzenie analizy techniką minimalizacji kosztów.

## 8.5. 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. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.



W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji (rozdział 14.).

## 9. Wyniki analizy

Wyniki analizy przedstawiono [redacted], z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej.

### 9.1. Analiza minimalizacji kosztów

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wartość całkowitych kosztów różniących oceniane technologie medyczne oraz kosztu inkrementalnego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Całkowite koszty różniące stosowania erlotynibu i gefitynibu oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)**

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

## 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 10.).

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu, [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywie wspólnej.

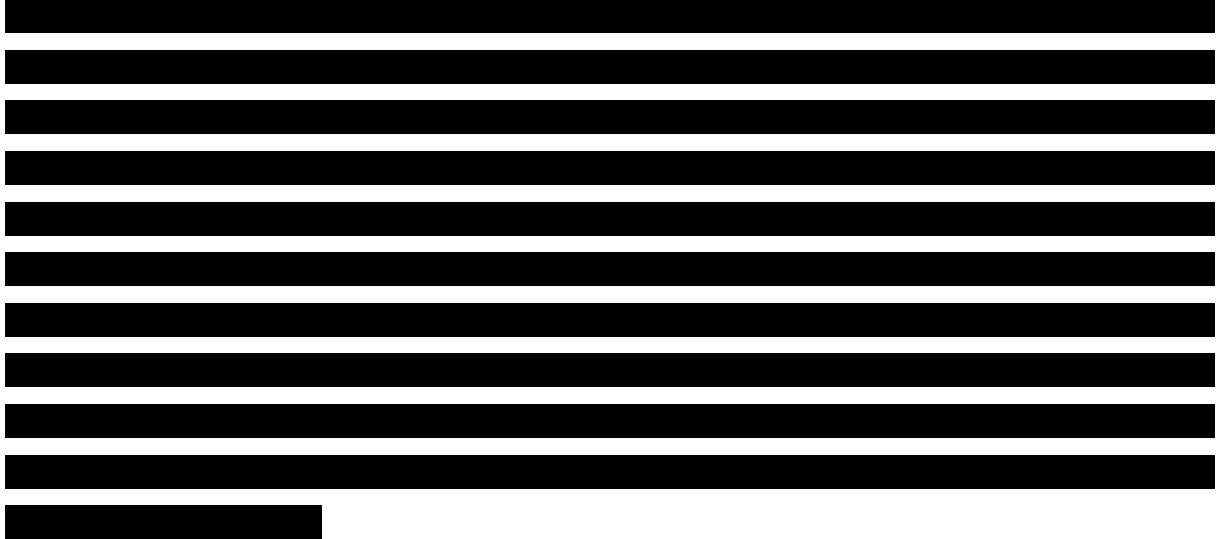
**Tabela 7.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania erlotynibu z gefitynibem (PLN)**

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[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

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza wartości skrajnych

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.



Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [redacted] również zebrano w poniższych tabelach.

**Tabela 8.**  
**Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych**



Źródło: opracowanie własne

Tabela 9.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)

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

**Tabela 10.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)**

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

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy ma [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 11. Analiza progowa

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [11] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, [REDACTED], z perspektywy płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywy wspólnej), przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej**

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

Źródło: opracowanie własne

---

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy minimalizacji kosztów, w przypadku porównania ERL z GEF, [REDACTED], z perspektywy płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywy wspólnej).

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10. Warto zaznaczyć, iż cena progowa nie zmienia się w zależności od przyjętego parametru w związku z tym, że modelowany czas leczenia chorych jest taki sam dla ERL i GEF.

---



**Tabela 12.**  
**Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za miligram)**

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

**Tabela 13.**  
**Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 25 mg)**



Źródło: opracowanie własne

**Tabela 14.**  
**Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 100 mg)**

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

**Tabela 15.**

**Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (dla opakowania Tarceva<sup>®</sup> tabl. powł. 150 mg)**

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

## 12. Ograniczenia i założenia

Odnalezione badanie, w których bezpośrednio porównano ERL vs. GEF (badanie *Kim 2012*) u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii opierało się w głównej mierze na obserwacji chorych bez mutacji w genie EGFR. Chorzy z mutacją genu EGFR stanowili jedynie niewielką podgrupę populacji całkowitej, stąd możliwość wnioskowania na podstawie wyników badania jest ograniczona.

Dodatkowo w niniejszej analizie niemożliwe było przedstawienie wyników dla populacji docelowej (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych o podtypie histologicznym wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu), w związku z czym przedstawiono wyniki dla szerszej populacji chorych niezależnie od mutacji genu EGFR oraz od podtypu histologicznego.

Na podstawie analizy danych dotyczących średniego czasu trwania leczenia chorych przyjęto, że 21-miesięczny horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej –

[Redacted text block]

17 [Redacted footnote text]

[REDACTED]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

### 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]<sup>18</sup>.

Finansowanie erlotynibu w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z *Wytycznymi AOTM*) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd

---

<sup>18</sup> [REDACTED]

---

systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do analizy (*Thongprasert 2012* [12]).

Celem analizy *Thongprasert 2012* było bezpośrednie porównanie kosztów i efektywności gefitynibu względem docetakselu w drugiej linii leczenia NDRP z aktywującymi mutacjami EGFR na podstawie randomizowanego badania INTEREST wśród populacji chorych na NDRP po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniu porównano także koszty i efekty zdrowotne erlotynibu oraz pemetreksedu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP. Punktem końcowym rozpatrywanym w badaniu było całkowite przeżycie (OS) oraz czas przeżycia bez progresji choroby (PFS). Terapia gefitynibem była dominująca względem docetakselu. Inkrementalny wskaźnik kosztów efektywności (koszt za jeden uzyskany rok życia skorygowany o jakość) wyniósł 124 703 USD dla erlotynibu vs. docetaksel (454 417,73 PLN<sup>19</sup>). W publikacji przedstawiono koszty i efekty zdrowotne dla erlotynibu i gefitynibu jednak jako komparator dla obu interwencji został użyty docetaksel. Lata życia skorygowane o jakość (QALY) dla ERL jak i dla GEF wyniosły 0,1745, całkowite koszty zaś odpowiednio 8 229 USD i 6 237 USD (29 986,48 PLN i 22 727,63 PLN).

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text block]

---

<sup>19</sup> Zgodnie z bieżącym kursem średnim dolara amerykańskiego na dzień 04.02.2015 r. notowany przez Narodowy Bank Polski (1 USD = 3,6440 PLN).

---

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej) koszt inkrementalny pomiędzy technologią wnioskowaną i komparatorem jest równy zero wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Tarceva® jest równa:

⊕

[REDACTED]

⊕

[REDACTED]

⊕

[REDACTED]

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny innych analiz

#### ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

#### 15.1.1. 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. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* zastosowano swoistą strategię wyszukiwania.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ populacja: chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii;



- ⊗ interwencja: erlotynib (Tarceva<sup>®</sup>);
- ⊗ komparator: gefitynib<sup>20</sup>;
- ⊗ 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;
- ⊗ komparatory: inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

---

<sup>20</sup> W analizie uwzględniono również publikacje, w których erlotynib z gefitynibem nie były bezpośrednio porównywane, ale istniała możliwość samodzielnego zestawienia wyników w związku z podaniem kosztów i efektów zdrowotnych obu interwencji

---

**Tabela 16.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

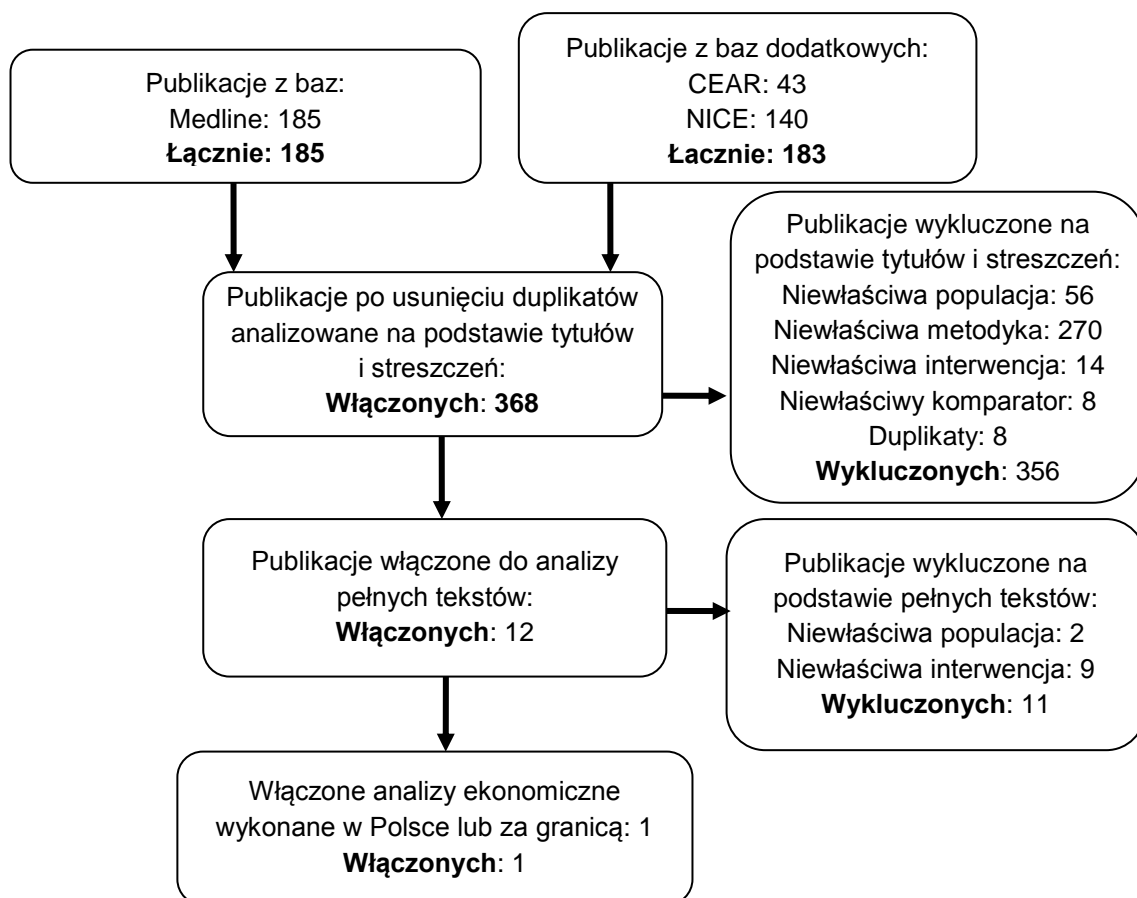
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

### 15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

#### Rysunek 2.

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 [10]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 368 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 185 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 43 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 140 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie włączono jedną publikację, prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym. Zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.). Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* zastosowano swoistą strategię wyszukiwania.

## 15.2. Parametry i błędy dopasowania funkcji parametrycznych

Tabela 18.  
Parametry dopasowania w zależności od przyjętego rozkładu parametrycznego

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 na podstawie Kim 2012 [8]

### 15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 19.**  
**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	TAK
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
		
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK (dla kosztów) n/d (dla efektów zdrowotnych)
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	17
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	18
Tabela 3. Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN) .....	19
Tabela 4. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej oraz częstość ich występowania w ujęciu miesięcznym (PLN).....	20
Tabela 5. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	23
Tabela 6. Całkowite koszty różniące stosowania erlotynibu i gefitynibu oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN) ....	25
Tabela 7. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania erlotynibu z gefitynibem (PLN).....	26
Tabela 8. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	28
Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej) .....	29
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej) .....	30
Tabela 11. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	31



---

Tabela 12. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za miligram).....	33
Tabela 13. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 25 mg) .....	34
Tabela 14. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 100 mg) .....	35
Tabela 15. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (dla opakowania Tarceva® tabl. powł. 150 mg).....	36
Tabela 16. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	42
Tabela 17. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	42
Tabela 18. Parametry dopasowania w zależności od przyjętego rozkładu parametrycznego.....	44
Tabela 19. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	45


## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia wolny od progresji choroby .....	22
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	43

---

---

## 18. 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. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa<sup>®</sup>
  3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva<sup>®</sup>
  4. Cost-Effectiveness Analysis Registry (data dostępu: 18.08.2014 r.)  
<https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>
  5. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
  6.  *Tarceva<sup>®</sup> (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
  7. Informator o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ
  8. Kim S.T. Uhm J.E. Lee J. i in., *Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy*, Lung Cancer 2012 75(1): 82-88
  9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (data dostępu 12.01.2015 r.)  
<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r3>.
  10. PRISMA Statement (data dostępu: 15.09.2014 r.)  
<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
-

- 
11. 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. 2012 poz. 452)
  12. Thongprasert S. Tinmanee S. Permsuwan U., *Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective*, Asia Pac J Clin Oncol. 2012 Mar;8(1): 53-61
  13. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135, z poz. zm.)
  14. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
-