



IGNORANTIA NOCET

Tarceva[®] (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.2

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 15 maja 2015 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
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

15 maja 2015 roku analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.377.2015.4.KB. Pierwotnie analiza została zakończona 5 lutego 2015 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">⊕ Koncepcja analizy;⊕ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">⊕ Zdefiniowanie populacji;⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy;⊕ Aspekty etyczne i społeczne
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">⊕ Ocena kosztów;⊕ Wnioski końcowe

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2. Analiza wpływu na budżet	11
2.1. Metodyka analizy.....	11
2.2. Horyzont czasowy	13
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja.....	16
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	16
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	23
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	25
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	26
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	29
2.6. Analiza kosztów.....	29
2.6.1. Koszt leków	30
2.6.2. Podsumowanie kosztów	34
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	36
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	37
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	38

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	39
3. Analiza wrażliwości	43
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	47
5. Aspekty etyczne i społeczne	47
6. Założenia i ograniczenia	48
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	51
8. Załączniki	53
8.1. Dane refundacyjne NFZ.....	53
8.4. Uzasadnienie utworzenia wspólnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	54
8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym <i>Programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)</i>	54
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	57
8.4. Wyniki badania ankietowego	60
9. Spis tabel	71
10. Spis rysunków	73
11. Bibliografia.....	74

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFA	afatynib
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności pacjenta z chorobą nowotworową
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
ERL	erlotynib
GEF	gefitynib
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie zaawansowanego typu nowotworów
■	■
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tarceva® (erlotynib) stosowanego w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej „lek stosowany w programie lekowym”.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z tożsamej z nią perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od listopada 2015 r. do października 2017 r.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów, badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, stanowiska ekspertów klinicznych, danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której erlotynib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w omawianym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu

niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, stosowany jest gefitynib. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której erlotynib stosowany w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności „lek stosowany w programie lekowym”.

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie danych refundacyjnych, umieszczonych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie kosztu leków. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Wydatki płatnika publicznego (i tożsame z nimi łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania erlotynibu ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania erlotynibu (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjentów), czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[Redacted content]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia stosowania erlotynibu oraz średniego czasu leczenia w I linii.

W celu wyznaczenia kosztów związanych z przyjmowaniem leków w analizowanym wskazaniu przyjęto, że chorzy leczeni są poszczególnymi lekami aż do progresji choroby (wynika to z faktu, iż jednym z kryteriów wyłączenia z *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* jest progresja choroby¹). [REDACTED]

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED] Prognozowana łączna liczba chorych leczonych erlotynibem wynosi natomiast [REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

¹ Chorzy biorący udział w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* [9] również byli leczeni do wystąpienia progresji choroby.

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu erlotynibu (Tarceva®) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych erlotynibu spowoduje

[REDACTED]

[REDACTED]

Podkreślić jednak należy, że finansowanie erlotynibu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla każdego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tarceva[®] (erlotynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR², w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej „lek stosowany w programie lekowym”

Programem lekowym, którego dotyczy wniosek, jest *Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*³.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tarceva[®] (erlotynib) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części: niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych dotyczących odsetka chorych, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR oraz wielkości populacji chorych na raka płuca w Polsce.

² ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu

³ Zwany dalej *Programem lekowym*.

-
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od listopada 2015 r.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji na podstawie danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).
 4. Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej* [12] oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (gefitynibu i afatynibu).
 5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego oraz tożsame z nimi łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania erlotynibu ze środków publicznych.
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego oraz tożsame z nimi łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu erlotynibu ze środków publicznych.
 7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
 8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
 9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.
-

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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 wskazaniu⁴*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 23].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od listopada 2015 r. do października 2017 r. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁵* [29], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

⁴ Zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

⁵ Zwaną dalej *Ustawą o refundacji*.

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 [29]). Dodatkowo rozpatrzono perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [23]. Ustalono, że wyniki w obu perspektywach są tożsame, dlatego wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której erlotynib (Tarceva[®]) nie jest refundowany w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia 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.*⁶ [16]). Obecnie w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR stosowany jest gefitynib i afatynib⁷. *Program lekowy dla afatynibu* wprowadzono z dniem 1 listopada br., stąd uznano, rozpatrując horyzont czasowy obejmujący okres od listopada 2015 r. do października 2017 r., iż lek ten przejmie części udziałów od erlotynibu i gefitynibu i z tego powodu należy go uwzględnić w niniejszej analizie.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której erlotynib (Tarceva[®]) jest refundowany w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego

⁶ Zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

⁷ Na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34) i Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanego *Obwieszczeniem 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.* [16]

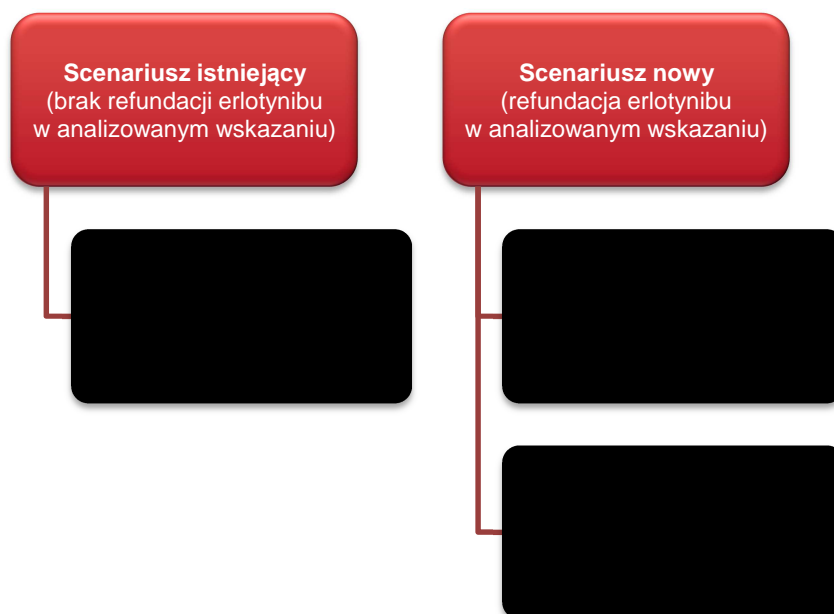
podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej 1085.0. zgodnie z uzasadnieniem zamieszczonym w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

[REDACTED]

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), [REDACTED] oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Tarceva®*, erlotynib wskazany jest w leczeniu [5]:

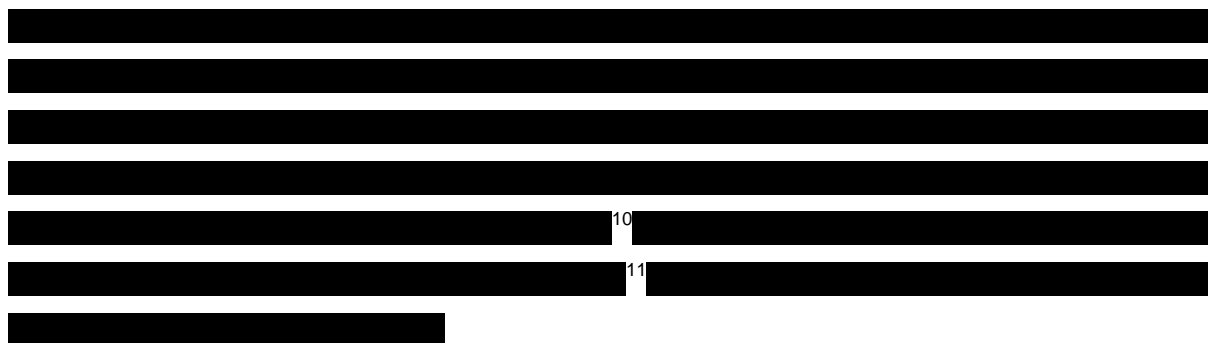
- ⊕ pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR (wskazanie I);
- ⊕ pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii (wskazanie II).
- ⊕ monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po

4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny (wskazanie III);

Erlotynib jest również wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami (wskazanie IV) [5].


Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych: z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dotyczących nowych zachorowań na raka płuca w Polsce, na podstawie opinii ekspertów klinicznych (rozdział 8.4.) oraz danych epidemiologicznych (publikacji *Rzyman 2008* [24]).

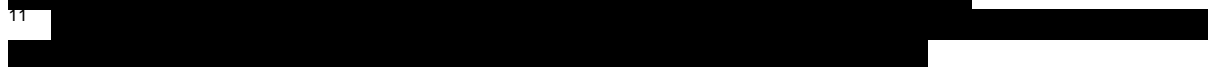
Liczbę nowych zachorowań⁹ na raka płuca w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów, dostępnego na stronie internetowej Centrum Onkologii [26]. Dane te obejmują lata 1999-2012. W celu określenia populacji chorych na raka płuca w Polsce w kolejnych latach ujętych w niniejszej analizie, tj. od listopada 2015 r. do października 2017 r., wykonano ekstrapolację liczby zachorowań, dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Uzyskane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.



The table content is redacted with black bars. The only visible elements are the numbers 10 and 11, which likely correspond to the footnotes below.

⁹ W analizie uwzględniono liczbę nowych zachorowań w związku z krótkim czasem przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami co stanowi dobre przybliżenie rzeczywistej populacji. Ponieważ czas trwania leczenia nie jest równy 1 rok, liczbę chorych można utożsamiać ze średnią liczbą rocznych terapii (pacjentolata).

¹⁰ 

¹¹ 

z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR (wskazanie I) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Oszacowanie wielkości populacji chorych z potwierdzoną mutacją EGFR, kwalifikujących się do I linii leczenia NDRP za pomocą TKI w latach analizy

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

Źródło: opracowanie własne

Kolejnym wskazaniem (wskazanie II) do stosowania ERL jest leczenie chorych z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Obliczona w powyższy sposób wielkość populacji chorych na NDRP leczonych w II oraz III linii, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Oszacowanie wielkości populacji chorych na NDRP leczonych w II oraz III linii leczenia NDRP po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w latach analizy

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

Źródło: opracowanie własne

Kolejnym wskazaniem (wskazanie III) do stosowania erlotynibu jest monoterapia w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP

z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. [REDACTED]

[REDACTED] W ten sposób określono populację chorych mogących stosować ERL w podanym wskazaniu. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Populacja w przypadku monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny w latach analizy

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





Źródło: opracowanie własne

Liczbę nowych zachorowań na raka trzustki w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów, dostępnego na stronie internetowej Centrum Onkologii [26]. Dane te obejmują lata 1999-2012. W celu określenia populacji chorych na raka trzustki w Polsce w kolejnych latach ujętych w niniejszej analizie, tj. od listopada 2015 r. do października 2017 r., wykonano ekstrapolację liczby zachorowań¹⁵, dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6.
Liczba chorych na raka trzustki w Polsce w latach 1999-2017

Lp. (1999-2017)	Liczba chorych (1999-2017)		
	1999	2000	2017
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1	1	1
4	1	1	1
5	1	1	1
6	1	1	1
7	1	1	1
8	1	1	1
9	1	1	1
10	1	1	1
11	1	1	1
12	1	1	1
13	1	1	1
14	1	1	1
15	1	1	1
16	1	1	1
17	1	1	1
18	1	1	1
19	1	1	1
20	1	1	1
21	1	1	1
22	1	1	1
23	1	1	1
24	1	1	1
25	1	1	1
26	1	1	1
27	1	1	1
28	1	1	1
29	1	1	1
30	1	1	1
31	1	1	1
32	1	1	1
33	1	1	1
34	1	1	1
35	1	1	1
36	1	1	1
37	1	1	1
38	1	1	1
39	1	1	1
40	1	1	1
41	1	1	1
42	1	1	1
43	1	1	1
44	1	1	1
45	1	1	1
46	1	1	1
47	1	1	1
48	1	1	1
49	1	1	1
50	1	1	1
51	1	1	1
52	1	1	1
53	1	1	1
54	1	1	1
55	1	1	1
56	1	1	1
57	1	1	1
58	1	1	1
59	1	1	1
60	1	1	1
61	1	1	1
62	1	1	1
63	1	1	1
64	1	1	1
65	1	1	1
66	1	1	1
67	1	1	1
68	1	1	1
69	1	1	1
70	1	1	1
71	1	1	1
72	1	1	1
73	1	1	1
74	1	1	1
75	1	1	1
76	1	1	1
77	1	1	1
78	1	1	1
79	1	1	1
80	1	1	1
81	1	1	1
82	1	1	1
83	1	1	1
84	1	1	1
85	1	1	1
86	1	1	1
87	1	1	1
88	1	1	1
89	1	1	1
90	1	1	1
91	1	1	1
92	1	1	1
93	1	1	1
94	1	1	1
95	1	1	1
96	1	1	1
97	1	1	1
98	1	1	1
99	1	1	1
100	1	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych Centrum Onkologii [26]

Dodatkowo ograniczono wyznaczaną populację do pacjentów z przerzutami. 





 Oszacowaną populację chorych na raka trzustki z przerzutami (wskazanie IV) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9.
Liczba chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu w trzech wariantach

[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 literatury [20, 28, 18, 10]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]¹⁶. Wyniki populacji chorych z dodatnim wynikiem testu na mutację EGFR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Liczba chorych z dodatnim wynikiem testu na mutację EGFR w trzech wariantach

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

¹⁶ [REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Krawczyk 2014* [13]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populację docelową, wskazaną we wniosku, prezentuje poniższa tabela.

Tabela 11.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku, w trzech wariantach

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

Źródło: opracowanie własne

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Na podstawie danych refundacyjnych dla erlotynibu pochodzących z raportów NFZ od lipca 2012 r. do października 2014 r., oszacowano również populację, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Obecnie erlotynib stosowany jest w I linii leczenia NDRP o typie gruczołowym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z aktywującą mutacją genu EGFR oraz w kolejnych liniach leczenia w przypadku progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia. Liczbę pacjentów stosujących erlotynib wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych dla leku ogółem, bez podziału na poszczególne jego prezentacje, przyjmując na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tarceva®* dawkę na poziomie 150 mg. [REDACTED]

[REDACTED]¹⁷.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Niniejsza analiza wpływu na budżet bazuje na następujących kryteriach z *Programu lekowego*:

- ⊕ kwalifikacji,
- ⊕ wyłączenia z programu.

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w nowym *Programie lekowym*, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana, wskazano w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.4.1. Udziały w rynku

[Redacted content]

[Redacted text block]

Udziały poszczególnych technologii medycznych [Redacted] uwzględnianych w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Udziały erlotynibu, gefitynibu i afatynibu w rynku w scenariuszu nowym

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

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Tabela 13.
Udziały erlotynibu, gefitynibu i afatynibu w rynku w scenariuszu istniejącym

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

Źródło: opracowanie własne

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 14.

Liczba chorych, która będzie leczona technologią wnioskowaną po objęciu jej refundacją w analizowanym wskazaniu

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji erlotynibu, lek ten będzie stosowany tak jak do tej pory tj. zgodnie z obowiązującym *Programem lekowym*. Listę obecnych wskazań przedstawiono w rozdziale 2.5.1.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [12]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano, jako kategorie kosztów bezpośrednich medycznych jedynie koszty leków podawanych w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR.

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 wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 15.
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 erlotynibu i gefitynibu. Założono, że koszt za diagnostykę w programie leczenia z zastosowaniem afatynibu będzie taki sam jak dla obu wspomnianych technologii w związku z tą samą listą badań przeprowadzanych przy kwalifikacji chorego do programu.
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 [9] nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Źródło: opracowanie własne

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

ERLOTYNIB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tarceva®* określono, że w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami erlotynib podawany jest w dawce 150 mg na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [9].

GEFITYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Iressa®* 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 dobę²⁰. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

AFATYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Giotrif®* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z uaktywnioną mutacją EGFR afatynib podawany jest w dawce 40 mg na dobę²¹.

Tabela 16.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Miesięczna dawka leku (mg)*
ERL	150	4 565,63
GEF	250	7 609,38
AFA	40	1 217,50

*przy założeniu, że miesiąc ma 30,44 dni.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Tarceva®*, *ChPL Iressa®* i *ChPL Giotrif®* [5, 4, 3]

2.6.1.2.Ceny leków

ERLOTYNIB

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:

²⁰ Zalecana dobową dawką gefitynibu zapisana w *Programie lekowym* wynosi również 250 mg

²¹ Zalecana dobową dawką afatynibu zapisana w *Programie lekowym* wynosi również 40 mg

- ⊕ I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR;
- ⊕ II linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR (po progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia).

Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania erlotynibu w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją EGFR, w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej 1085.0. Rozważono poziom odpłatności leku zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [30].

Ceny zbytu netto erlotynibu zaczerpnięto z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*, w wysokości 2 066,51 PLN, 7 178,39 PLN i 8 391,67 PLN odpowiednio dla prezentacji 25 mg, 100 mg i 150 mg, tabl. powł. [16]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej) [30].

██
██
██

GEFITYNIB

Gebitynib jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [16]. Cenę gefitynibu zaczerpnięto z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

AFATYNIB

Afatynib jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [16]. Ceny afatynibu zaczerpnięto z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Wyznaczone ceny substancji oraz wysokość opłaty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Opłata NFZ za miligram
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ERL [REDACTED]	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	2 066,51	2 231,83	2 343,42	1 586,03	2,11
	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	7 178,39	7 752,66	8 140,29	6 344,10	2,11
	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	8 391,67	9 063,00	9 516,15	9 516,15	2,11
GEF	Iressa, tabl. powł., 250 mg	8 100,00	8 748,00	9 185,40	9 185,40	1,22
AFA	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	7 716,44	8 333,76	8 750,45	8 750,45	15,63
	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	7 716,44	8 333,76	8 750,45	8 750,45	10,42
	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	7 716,44	8 333,76	8 750,45	8 750,45	7,81

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [16]

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

Tabela 18.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej (PLN)

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. Podsumowanie kosztów

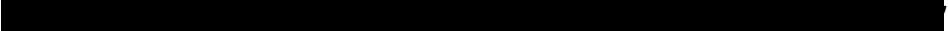
Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej [redacted], w ujęciu miesięcznym zaprezentowano w tabeli poniżej.








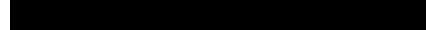
Tabela 19.

Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej

Źródło: opracowanie własne

2.6.2.1. Czas leczenia

Zgodnie z *Programem lekowym* jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest progresja choroby. Na podstawie *Analizy klinicznej* [9] stwierdzono, że różnica w ryzyku progresji choroby w grupie stosującej erlotynib w porównaniu do grupy stosującej gefitynib nie była istotna statystycznie. Z tego względu przyjęto, że czas stosowania terapii będzie dla obu leków identyczny²². 

Koszt stosowania leków uwzględniający średni czas trwania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

²² Taki sam czas leczenia przyjęto dla afatynibu z uwagi na udowodnioną porównywalną skuteczność pomiędzy erlotynibem, gefitynibem i afatynibem [2, 9]

w budżecie, wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. jest wyższy niż na 2014 r. [17, 18, 25]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne), które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej²³. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę nowych zachorowań w 2014 r. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe w 2014 r. zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Aktualne wydatki budżetowe (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

Obecnie erlotynib nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

²³ Wyniki dla obu perspektyw będą tożsame ze względu na fakt, iż świadczeniobiorcy nie ponoszą żadnego kosztu związanego z leczeniem za pomocą technologii wnioskowanej (lek wydawany jest bezpłatnie).

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono [REDACTED] w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 23.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 24.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy wspólnej) XXXXXXXXXX

Tabela 24	XXXXXXXXXX			XXXXXXXXXX			XXXXXXXXXX		
	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX									
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX									
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX									
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

24 [Redacted text block]

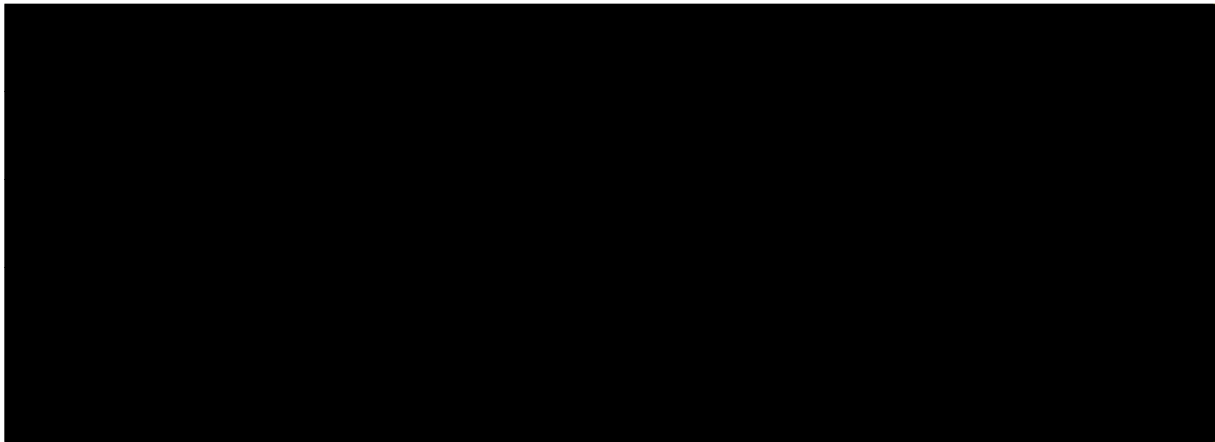
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na wykresach poniżej.

Rysunek 2.

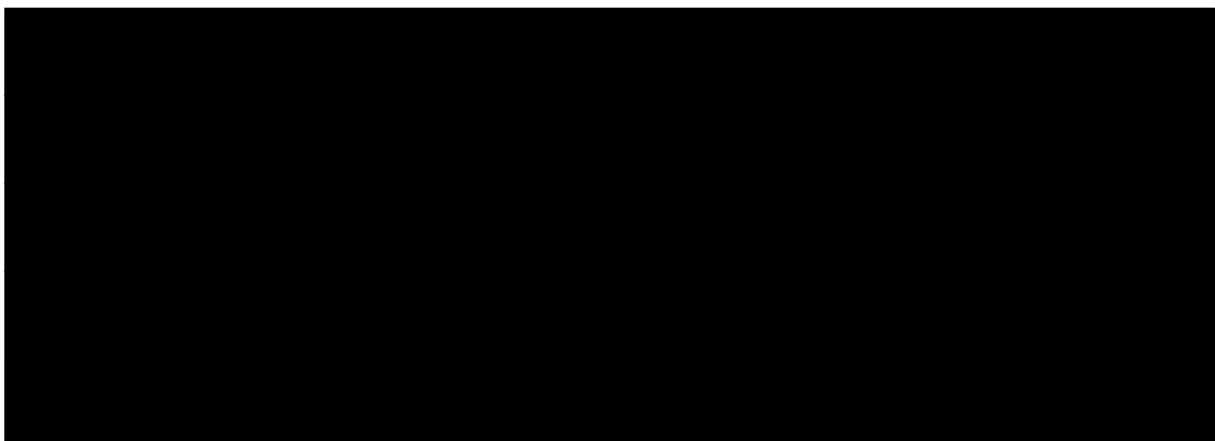
Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różnice koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy wspólnej), 



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różnice koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy wspólnej), 



Źródło: opracowanie własne

3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 25	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 26.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego (i z perspektywy wspólnej) dla wariantu prawdopodobnego

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
					[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 27.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego (i z perspektywy wspólnej) dla wariantu prawdopodobnego

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

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Tarceva® (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR w ramach *Programu lekowego* nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Lek Tarceva® jest obecnie finansowany i stosowany w ramach *Programu lekowego*. W związku z tym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Tarceva® dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do *Programu lekowego*, a zatem chorych spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne. Pozytywna decyzja dotycząca finansowania erlotynibu (lek Tarceva®) nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 28.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne

Warunek	Wartość
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezakończonym postępowaniem przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

Źródło: opracowanie własne

6. Założenia i ograniczenia

Zgodnie z *Programem lekowym* jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest progresja choroby. Na podstawie *Analizy klinicznej* [9] stwierdzono, że różnica w ryzyku progresji choroby w grupie stosującej erlotynib w porównaniu do grupy stosującej gefitynib nie była istotna statystycznie. Z tego względu przyjęto, że czas stosowania terapii będzie dla obu leków identyczny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Liczbę nowych zachorowań na NDRP obliczono uwzględniając fakt, iż [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

26 .

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 1085.0. zgodnie z uzasadnieniem zamieszczonym w rozdziale 8.2. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

27 [Redacted footnote text]

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Tarceva[®] (erlotynib) do *Wykazu leków refundowanych*, w ramach kategorii dostępności „lek stosowany w programie lekowym”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie erlotynibu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

.

8. Załączniki

8.1. Dane refundacyjne NFZ

Tabela 29.

Liczba miligramów erlotynibu zrefundowanych przez NFZ w latach 2012-2014 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym

Rok	Styczeń	Luty	Marzec	Kwiecień	Maj	Czerwiec	Lipiec	Sierpień	Wrzesień	Październik	Listopad	Grudzień
2012	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	103 600	200 495	321 995	588 390	224 315	254 786
2013	155 198	154 749	199 503	217 347	143 549	370 604	240 167	399 233	417 830	463 250	384 750	526 602
2014	341 900	304 952	467 351	417 650	413 651	403 901	468 251	516 699	469 332	495 700	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Tabela 30.

Liczba miligramów gefitynibu zrefundowanych przez NFZ w latach 2012-2014 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym

Rok	Styczeń	Luty	Marzec	Kwiecień	Maj	Czerwiec	Lipiec	Sierpień	Wrzesień	Październik	Listopad	Grudzień
2012	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	159 500	260 500	313 001	349 508	296 003	427 995
2013	258 495	280 755	342 503	279 000	204 248	377 753	287 475	533 772	277 500	260 001	476 500	486 250
2014	241 500	262 999	289 000	356 500	325 999	327 001	376 498	369 745	371 505	524 500	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

8.2. Uzasadnienie utworzenia wspólnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Obecnie w skład grupy limitowej 1085.0 *Erlotinib* wchodzi preparaty zawierające substancję czynną erlotynib dostępne w trzech różnych prezentacjach (tabl. powł., 25 mg, tabl. powł., 100 mg oraz tabl. powł., 150 mg).

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Tarceva® nie można zakwalifikować do innej istniejącej już grupy limitowej wraz z lekami obecnie finansowanymi w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka płuca. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do innych wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Z tego względu uważa się, że lek Tarceva® powinien być finansowany w ten sam sposób jak dotychczas.

8.3. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym Programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)

Kryteria kwalifikacji do I linii leczenia przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:

- ⊕ rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego;
- ⊕ zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- ⊕ brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowo zaawansowania;
- ⊕ zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;

- ⊕ w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;
- ⊕ potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR w komórkach raka;
- ⊕ zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;
- ⊕ wiek powyżej 18 roku życia;
- ⊕ sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda – WHO lub ECOG²⁹;
- ⊕ nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia;
- ⊕ brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- ⊕ prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- ⊕ prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min);
- ⊕ prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie);
- ⊕ brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- ⊕ wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych ukierunkowanych molekularnie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

²⁹ Skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*

Kryteria kwalifikacji do I linii leczenia przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:

- ⊕ rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*, NOS);
 - ⊕ potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR);
 - ⊕ zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
 - ⊕ istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST);
 - ⊕ brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
 - ⊕ wiek powyżej 18 roku życia;
 - ⊕ sprawność w stopniu 0-1 wg kryteriów WHO lub ECOG;
 - ⊕ wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących, (szczególnie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
 - ⊕ potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - ⊕ potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
 - ⊕ potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby (stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie);
 - ⊕ wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
-

- ⊕ wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych ukierunkowanych molekularnie.
- ⊕ Wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;
- ⊕ Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- ⊕ Zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1. lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Kryteria wyłączenia z programu:

- ⊕ progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1 (powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany – potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym);
- ⊕ pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- ⊕ wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- ⊕ nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień I lub II);
- ⊕ nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- ⊕ obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynib i gefitynibu) według kryteriów WHO lub ECOG;
- ⊕ przerwa w przyjmowaniu erlotynib lub gefitynibu dłuższa niż trzy tygodni, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia;
- ⊕ pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- ⊕ rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.

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

Tabela 31.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 0.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej	TAK, rozdział 2.8.

8.5. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

Tarceva[®] (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela 32.
Odpowiedzi ekspertów klinicznych na temat sposobów leczenia NDRP w Polsce

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

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Źródło: opracowanie własne

Tabela 33.
Odpowiedzi ekspertów klinicznych na temat objęcia udziałów w rynku przez afatynib

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

Źródło: opracowanie własne

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych na raka płuca w Polsce w latach 1999-2017.....	17
Tabela 2. Oszacowanie populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją EGFR leczonych w I linii.....	19
Tabela 3. Oszacowanie wielkości populacji chorych z potwierdzoną mutacją EGFR, kwalifikujących się do I linii leczenia NDRP za pomocą TKI w latach analizy	20
Tabela 4. Oszacowanie wielkości populacji chorych na NDRP leczonych w II oraz III linii leczenia NDRP po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w latach analizy	20
Tabela 5. Populacja w przypadku monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny w latach analizy	21
Tabela 6. Liczba chorych na raka trzustki w Polsce w latach 1999-2017	22
Tabela 7. Liczba chorych na raka trzustki z przerzutami w latach analizy.....	23
Tabela 8. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	23
Tabela 9. Liczba chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu w trzech wariantach.....	24
Tabela 10. Liczba chorych z dodatnim wynikiem testu na mutację EGFR w trzech wariantach.....	24
Tabela 11. Populacja docelowa, wskazana we wniosku, w trzech wariantach.....	25
Tabela 12. Udziały erlotynibu, gefitynibu i afatynibu w rynku w scenariuszu nowym.....	27
Tabela 13. Liczba chorych, która będzie leczona technologią wnioskowaną po objęciu jej refundacją w analizowanym wskazaniu	29
Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	30
Tabela 15. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	31
Tabela 16. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	33
Tabela 17. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej (PLN)	34

Tabela 18. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej.....	34
Tabela 19. Koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej, uwzględniające średni czas trwania terapii.....	36
Tabela 20. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	36
Tabela 21. Aktualne wydatki budżetowe (PLN)	38
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy wspólnej) [REDACTED]	40
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy wspólnej) [REDACTED]	41
Tabela 24. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	44
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego (i z perspektywy wspólnej) [REDACTED] dla wariantu prawdopodobnego	45
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego (i z perspektywy wspólnej) [REDACTED] dla wariantu prawdopodobnego	46
Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne.....	47
Tabela 28. Liczba miligramów erlotynibu zrefundowanych przez NFZ w latach 2012-2014 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym	53
Tabela 29. Liczba miligramów gefitynibu zrefundowanych przez NFZ w latach 2012-2014 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym	53
Tabela 30. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	59
Tabela 31. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na temat sposobów leczenia NDRP w Polsce	62
Tabela 32. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na temat objęcia udziałów w rynku przez afatynib	71

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	15
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy wspólnej), [REDACTED] (PLN)	43
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (i perspektywy wspólnej), [REDACTED] (PLN)	43

11. 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. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Giotrif (afatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie afatynibem chorych z nie drobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”, Analiza weryfikacyjna*
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/066/AWA/66_AWA_OT_4351_9_GIOTRIF_%5Bafatynib%5D_2014.05.22.pdf (data dostępu: 4.11.2014 r.)
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 6. Chen G., Feng J., Zhou C., *Quality of life (QoL) analyses from optimal (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC)*, *Annals of Oncology* 2013, 24 (6): 1615-1622
 7. Chorostowska-Wynimko J., *Diagnostyka mutacji genu EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce (2011 – 2014) – wyniki badania ankietowego*, Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej przy Instytucie Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o. w Lublinie
 8. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
 9. ██████████, *Tarceva[®] (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub*
-

18. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok
19. Popiela T., Kulig J., Sierżęga M. i in., *Temporal trends of pancreatic cancer and cancer of the ampulla of Vater treated between 1972 and 2003*, *Gastroenterologia Polska* 2007, 14 (4): 241-249
20. Rak płuc z perspektywy NFZ: sprawozdawczość i koszty leczenia w latach 2002-2010 (data dostępu: 22.08.2014 r.)
http://hospicjum.tarnow.pl/news/13071039672011_06_02_rak_pluc_koszty.pdf
21. Rak płuca i nowotwory śródpiersia, Katedra Onkologii Akademii Medycznej, Wrocław 2008 r., (data dostępu: 22.08.2014 r.)
<http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/NOWOTWORY%20PLUCA%20I%20SRODPIERSIA.pdf>
22. Rosell R., Cacereny E., Gervais R., i in., *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*, *The Lancet Oncology* 2012, 13 (3): 239-246
23. 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)
24. Rzyman W., *Rak płuca*, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, 2 (6): 407-419
25. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 r.
26. Strona internetowa Centrum Onkologii (data dostępu 04.11.2014 r.)
<http://85.128.14.124/krn/>

-
27. Synovate Healthcare 2010 (dane dostarczone przez Wnioskodawcę)
 28. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 721-730
 29. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 30. 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.)
 31. Whitehouse M., Slevin M., *Cancer: The Facts. Lung Cancer*, Oxford University Press, Nowy Jork 1996
 32. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. i in., *Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study*, *The Lancet Oncology* 2011, 12 (8): 735-742
-