



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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

Przygotowano dla:

Novartis Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 28.09.2018 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

W dniu 28.09.2018 r. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.19.2018.ET.10.

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; ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Walidacja

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis 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.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	15
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	16
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	16
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	18
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	18
2.6. Koszt leków.....	19
2.6.1. Koszt leków	20
2.6.2. Całkowity koszt różniący	27
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	30
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	31
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	31
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	31

3. Analiza wrażliwości	35
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	40
5. Aspekty etyczne i społeczne	40
6. Założenia i ograniczenia	42
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	42
8. Załączniki	44
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	44
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	44
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	46
8.4. Liczebność populacji chorych leczonych wcześniej kryzotynibem – poszczególne warianty	47
9. Spis tabel	48
10. Spis rysunków	50
11. Bibliografia.....	51

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> , kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza opieka wspomagająca
CER	certynib
CIS	cisplatyna
DOC	docetaksel
KRYZ	kryzotynib
MZ	minister zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEM	pemetreksed
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

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 Zykadia® (certynib, CER) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego¹ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

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

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, leczeni w pierwszej linii. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie stanowiska wojewódzkiego konsultanta w dziedzinie chorób płuc oraz na podstawie raportu *Rak płuca: standardy diagnostyki i leczenia w Polsce*.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której certynib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosowany jest schemat chemioterapii dwuskładnikowej oparty na związkach platyny: pemetreksed (PEM) w połączeniu z cisplatyną (CIS) lub karboplatyną (KAR). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której certynib stosowany w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leku, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu BSC, kosztu leczenia po progresji,

¹ ALK – ang. *anaplastic lymphoma kinase*, kinaza chłoniaka anaplastycznego

kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz kosztu premedykacji. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej, obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariantcie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowany RSS. Dodatkowo w wariantcie z RSS konserwatywnie przyjęto, że ceny pozostałych leków uwzględnianych w analizie (w tym koszt komparatorów) również są obniżone zgodnie z wartościami oszacowanymi z danych refundacyjnych. Natomiast w wariantcie bez RSS ceny pozostałych leków są zgodne w cenami publikowanymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

Na podstawie analizy danych dotyczących udziałów w rynku poszczególnych technologii medycznych przyjęto 2-letni horyzont czasowy, który przypuszczalnie będzie okresem wystarczającym do ustabilizowania się rynku sprzedaży, a tym samym przedstawienia wszystkich konsekwencji finansowych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej dla płatnika publicznego. Jako początek horyzontu czasowego przyjęto styczeń 2019 roku. Okres od stycznia 2019 do grudnia 2019 roku w dalszej części opracowania określano jako 1 rok refundacji, zaś okres od stycznia 2020 do grudnia 2020 roku w dalszej części opracowania określano jako 2 rok refundacji. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

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

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu certynibu (Zykadia®) do *Programu lekowego*.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy chemioterapii dwuskładnikowej opartej na związkach platyny: PEM+CIS/KAR, teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Zykadia®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii certynibem skorzysta prawdopodobnie [REDACTED]. W konsekwencji finansowanie

leku Zykadia® zapewni dorosłym chorym na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej linii leczenia dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia, wpłynie na wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz na poprawę ich jakości życia. [REDACTED]

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Zykadia® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

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 Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o 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 (Rozporządzenie *MZ w sprawie minimalnych wymagań*), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*Wytyczne AOTMiT*) oraz *Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [1, 16, 19].
2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie stanowiska wojewódzkiego konsultanta w dziedzinie chorób płuc oraz na podstawie raportu *Rak płuca: standardy diagnostyki i leczenia w Polsce* [12].
3. Założono stałą liczebność populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego.

4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz obecnie stosowanych technologii medycznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz 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 technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. 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.
9. 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).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, 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, 16].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2019 do grudnia 2020. Zgodnie z *Ustawą o refundacji* [18], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na

2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo, zakłada się, że 2 lata będzie okresem wystarczającym do ustabilizowania się sytuacji na rynku – [REDACTED]. Ponadto zakładanym sposobem refundacji leku jest program lekowy, który definiuje rzeczywistą praktykę kliniczną.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny²)
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [16].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [14]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1).

² Zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [18]

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

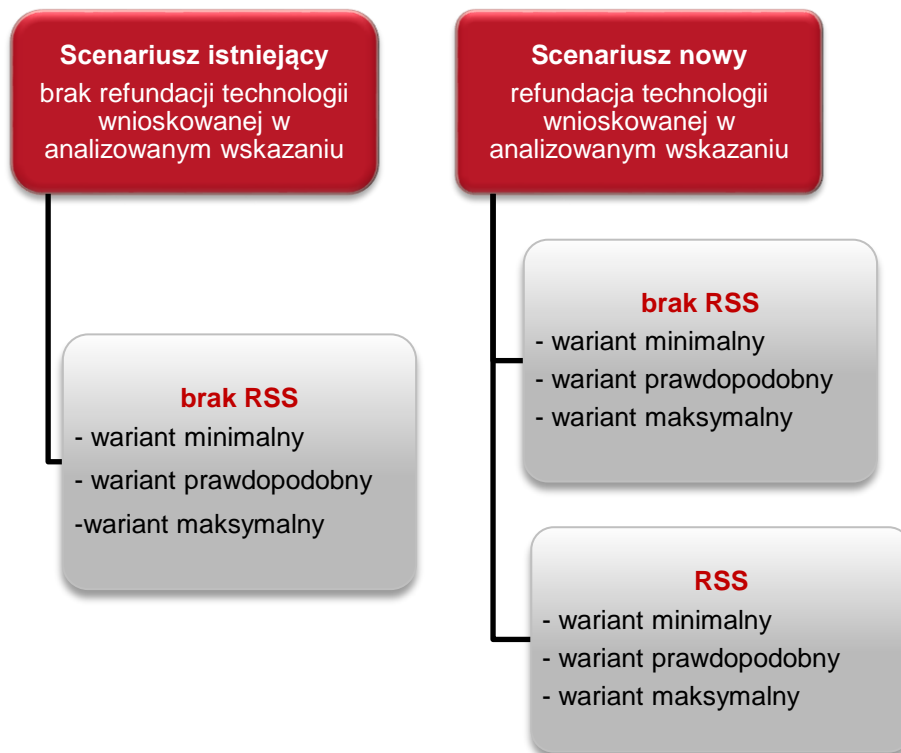
Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*), w ramach której



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

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

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Zykadia®* [3], certynib wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem i jest to tym samym populacja chorych, u których oceniana technologia może być zastosowana [1].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 1.
Populacja chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego, wcześniej leczonych kryzotynibem

	wariant minimalny	wariant prawdopodobny	wariant maksymalny
[REDACTED]	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

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

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej nieleczonych. Z badań przeprowadzonych również w Polsce wynika, iż ta charakterystyczna odmiana występuje u 2-5% pacjentów, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca [12]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Tabela 3.
Oszacowanie populacji docelowej

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

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie certynib nie jest w Polsce stosowany.

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

W przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Zykadia®, certynib będzie stosowany w populacji docelowej, po uwzględnieniu udziałów w rynku jakie przejmie od stosowanych obecnie opcji terapeutycznych.

2.5.4.1. Udziały w rynku

[Redacted text]

W poniższej tabeli przedstawiono zakładane wartości przejęcia udziałów przez certynib w kolejnych miesiącach w scenariuszu nowym (w którym certynib jest lekiem refundowanym).

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 6.
Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

I	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wielkość dostaw certynibu (Zykadia®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

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 certynibu, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 7.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

2.6. Koszt leków

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [13] (jedyną różnicą w porównaniu do *Analizy ekonomicznej* jest brak uwzględnienia dyskontowania kosztów implementowanych w analizie BIA). Całkowite koszty różniące należy zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne. W niniejszej analizie przyjęto długość cyklu odpowiadającą długości cyklu w *Analizie ekonomicznej*, to znaczy 1 miesiąc. Wszystkie kalkulacje kosztowe wykonane będą w przeliczeniu na cykl modelu.

W *Analizie ekonomicznej* rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najbardziej istotnych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;

- ⊕ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty BSC;
- ⊕ koszty leczenia po progresji choroby;
- ⊕ koszty premedykacji PEM.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Dokładna charakterystyka cenowa wymienionych kategorii znajduje się w Analizie Ekonomicznej, zatem w niniejszym dokumencie szczegółowo przedstawiono tylko koszty leków.

2.6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania leków konieczne było określenie ich dawkowania oraz wyznaczenie cen jednostkowych. Dodatkowo, w analizie podstawowej uwzględniono RDI.

2.6.1.1. Dawkowanie leków

CERYTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zykadia®* [3] określono, że w leczeniu chorych z rozważanej populacji docelowej, certynib podawany jest w dawce 450 mg doustnie raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne. Dawkowanie to jest zgodne z dawkowaniem opisanym we *wnioskowanym programie lekowym* [9].

KRYZOTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori* [4] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kryzotynib podawany jest w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę.

PEMETREKSED

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Alvogen®* [6] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, pemetreksed podawany jest w postaci 10-minutowego wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w dawce $500\text{mg}/\text{m}^2$ p.c, zarówno w terapii skojarzonej jak i monoterapii (podtrzymaniu). W analizie podstawowej przyjęto, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w

Analizie klinicznej, że chorzy stosują 4 cykle terapii skojarzonej, a następnie pemetreksed w monoterapii jako leczenie podtrzymujące.

CISPLATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cisplatin Teva* [8] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, cisplatyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w dawce 50 do 120 mg/m² lub 15 do 20 mg/m² na dobę przez okres pięciu dni każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Jest to dawkowanie spójne z dawką cisplatyny podawaną w ramach badania klinicznego *ASCEND-4*, tj. chorzy otrzymywali 75 mg/m² cisplatyny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Dlatego też w analizie przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym. Dodatkowo słuszność wyboru takiego dawkowania potwierdza ChPL Pemetrexed Alvogen, w którym wskazano, że pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. A zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc, cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

KARBOPLATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Carboplatin Accord* [7] określono, że zalecana dawka karboplatyny dla dotychczas nie leczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, tj. z klirensiem kreatyniny > 60 ml/min wynosi 400 mg/m² pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylniej trwającej od 15 do 60 min. Alternatywnym sposobem określania dawki jest zastosowanie wzoru Calverta:

$$Dawka (mg) = docelowa\ wartość\ AUC\ (mg/ml * min) * (GFR\ ml/min + 25),$$

AUC (ang. *area under the curve* – powierzchnia pod krzywą), GFR (ang. *glomerular filtration rate* – wskaźnik filtracji kłębuszkowej)

Jest to dawkowanie spójne z dawką karboplatyny podawaną w ramach badania klinicznego *ASCEND-4*, tj. chorzy otrzymywali dawkę karboplatyny zgodną z AUC 5-6 w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu, przy wskaźniku GFR wynoszącym 75 ml/min. Dlatego też w analizie przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym (przyjęto średnią wartość AUC, tj. 5,5) wynoszące 550 mg w 21. dniowym cyklu leczenia.

DOCETAKSEL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Docetaxel Accord*® [5] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, docetaksel podawany jest w postaci jednogodzinnego wlewu raz na trzy tygodnie w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała.

Poniższa tabela zawiera zestawienie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 8.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Droga podania, długość cyklu	Dawkowanie	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Źródło
cerytynib	Doustnie, raz na dobę o tej samej porze dnia	450 mg	13 696,88	ChPL Zykadia® [3]
pemetreksed	10-minutowy wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	500 mg/m ² p.c.	1 297,22	ChPL Alvogen®[6]
cisplatyna	Wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	75 mg/m ² p.c.	194,58	ChPL Cisplatin Teva [8]
karboplatyna	Dożylnie raz w 21-dniowym cyklu	550 mg	797,17	ChPL Carboplatin Accord [7]
kryzotynib	Doustnie, dwa razy na dobę o tej samej porze dnia	500mg	15 218,75	ChPL Xalkori [5]
docetaksel	Wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	75 mg/m ² p.c.	194,58	ChPL Docetaxel Accord® [5]

2.6.1.1. Ceny leków

CERYTYNIB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową

cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [19].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (**Tabela 9.**)

Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia[®] uwzględniona w analizie bez RSS (PLN)

Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ na miligram
██████	██████	██████	██████	██████	████

Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 10.
Efektywna charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia[®] uwzględniona w analizie z RSS (PLN)

Zawartość opakowania (mg)	Efektywna cena zbytu netto	Efektywna urzędowa cena zbytu	Efektywna cena hurtowa	Koszt NFZ za opakowanie	Koszt NFZ na miligram
██████	██████	██████	██████	██████	████

KRYZOTYNYB

Kryzoty nib nie jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu, jest jednak refundowany w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (*Leki dostępne w ramach programu lekowego*). W przypadku wydania decyzji refundacyjnej dla stosowania kryzoty nibu w I linii leczenia przyjęto, że byłby wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie (analogicznie jak w II linii leczenia) a jego koszt byłby zgodny z obowiązującą wyceną w ramach Wykazu leków refundowanych [14]. Natomiast rzeczywisty koszt ponoszony przez NFZ oszacowano na podstawie danych refundacyjnych i uwzględniono w analizie w wariacie z RSS. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzoty nib przedstawiona została w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie Obwieszczenia MZ i danych refundacyjnych

Nazwa leku	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ za mg bez RSS	Koszt NFZ za mg z RSS
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	26 018,19	27319,10	21 855,28	1,82	0,68
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg 60 szt. (6 blist. po 10 szt)	26 018,19	27319,10	27 319,10	1,82	0,68

PEMETREKSED

Pemetreksed jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym. W niniejszej analizie w wariantcie bez RSS przyjęto koszt leku zgodnie z cenami publikowanymi w Obwieszczeniu MZ, natomiast w wariantcie z RSS koszt oszacowany na podstawie aktualnych danych refundacyjnych. W opracowaniu przyjęto średni koszt za 1 mg substancji ważony udziałami prezentacji na rynku refundacyjnym.

Tabela 12.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariantcie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Pemetreksed, bez RSS	4,36
Pemetreksed, z RSS	0,97

CISPLATYNA

Cisplatyna jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 13.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę w wariantcie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Cisplatyna, bez RSS	0,75
Cisplatyna, z RSS	0,51

KARBOPLATYNA

Karboplatyna jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających karboplatynę przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 14.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających karboplatynę w wariantach bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Karboplatyna, bez RSS	0,26
Karboplatyna, z RSS	0,23

DOCETAKSEL

Docetaksel jest wskazany w leczeniu nie drobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. W skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 15.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel w wariantach bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Docetaksel, bez RSS	2,76
Docetaksel, z RSS	0,75

W poniższej tabeli zestawiony został koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie.

Tabela 16.
Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie podstawowej w wersji bez RSS (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt NFZ (za mg)
■	■

I			
I			
I			
I			
I			
I			
I			
I			
I			
I			
I			
I			

W poniższej tabeli zestawiony został średni koszt terapii CER w analizowanej populacji w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię.

Tabela 21.
Średni koszt terapii CER w populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię

Wartości prezentowane w powyższej tabeli oznaczają, że w populacji chorych rozpoczynających terapię w pierwszym roku analizy, koszty ponoszone są w całym horyzoncie czasowym, wśród chorych rozpoczynających terapię w drugim roku analizy, koszty modelowane są wyłącznie w drugim roku.

Analogiczne tabele dla terapii z wykorzystaniem chemioterapii zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 22.

Koszt chemioterapii na chorego w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych z RSS

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

Tabela 23.

Koszt chemioterapii na chorego w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych bez RSS

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

W poniższej tabeli zestawiony został średni koszt terapii chemioterapią w analizowanej populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię.

Tabela 24.

Średni koszt terapii chemioterapią w populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię z RSS

	I		

Tabela 25.

Średni koszt terapii chemioterapią w populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię bez RSS

	I		

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w cyklu	30,44	Założenie
Powierzchnia ciała (m^2)	1,79	Sacco 2010 [17]
Liczebność populacji docelowej	Tabela 3	Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych
Dawka dobową Zykadia® (mg)	450,00	Chpl Zykadia® [3]
Całkowite koszty różniące terapii	Tabela 21; Tabela 24	Obliczenia analizy ekonomicznej przy założeniu liniowej krzywej przejmowania udziałów

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

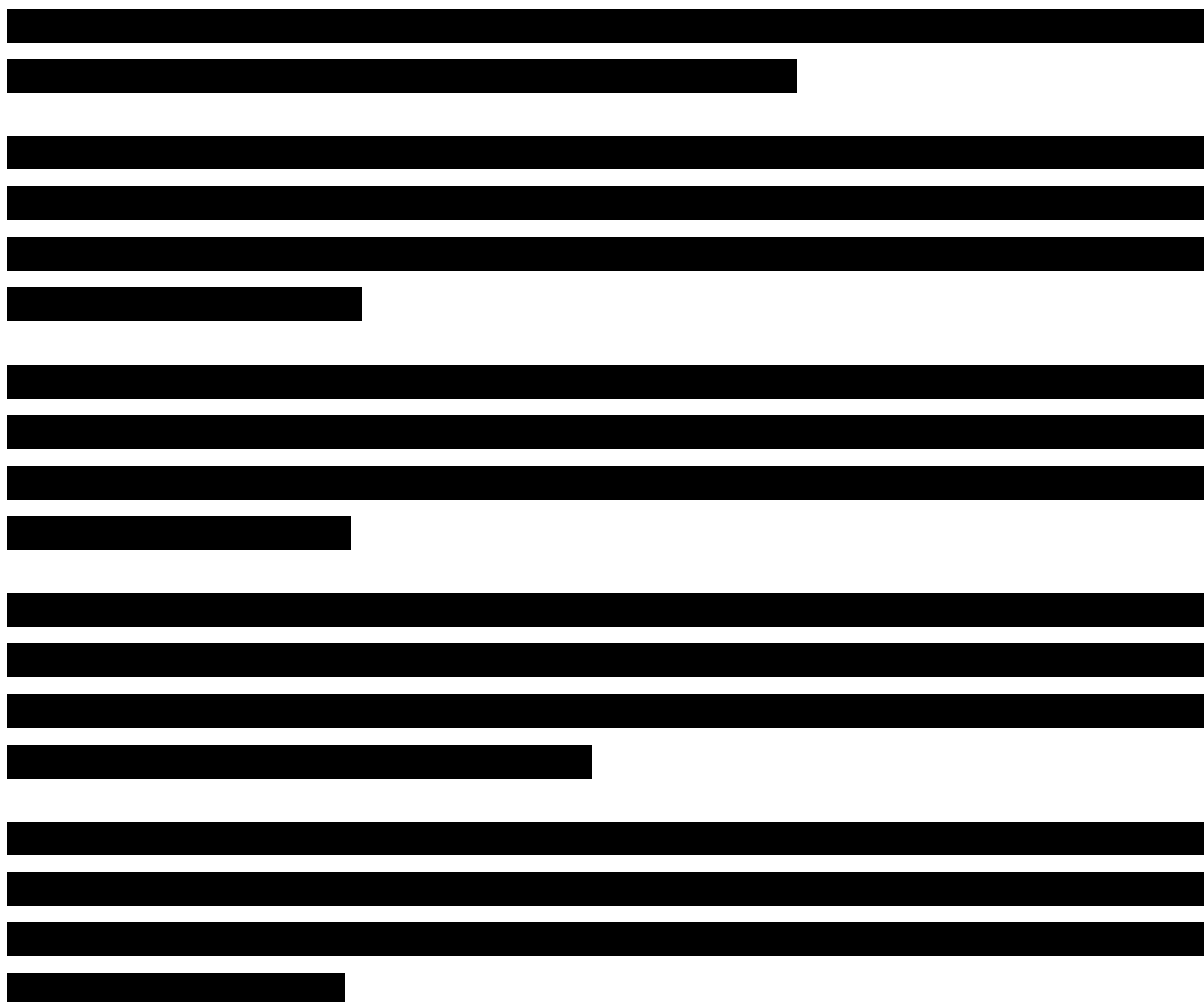
Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie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

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnie ze stanowiskiem wojewódzkiego konsultanta w dziedzinie chorób płuc [2]. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe (z punktu widzenia płatnika publicznego – NFZ i Minister Zdrowia) wynoszą około 14 257 401 PLN (8 147 086 PLN; 20 367 716 PLN) w 2017 roku w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym). Obecnie certynib nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

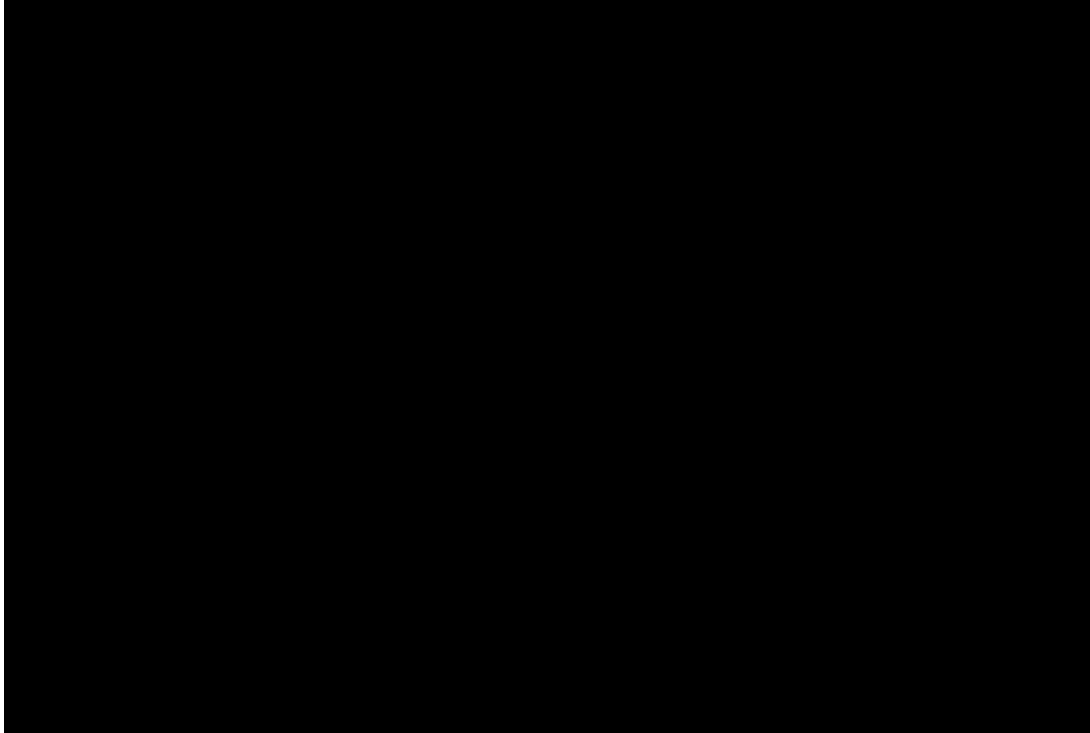
Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

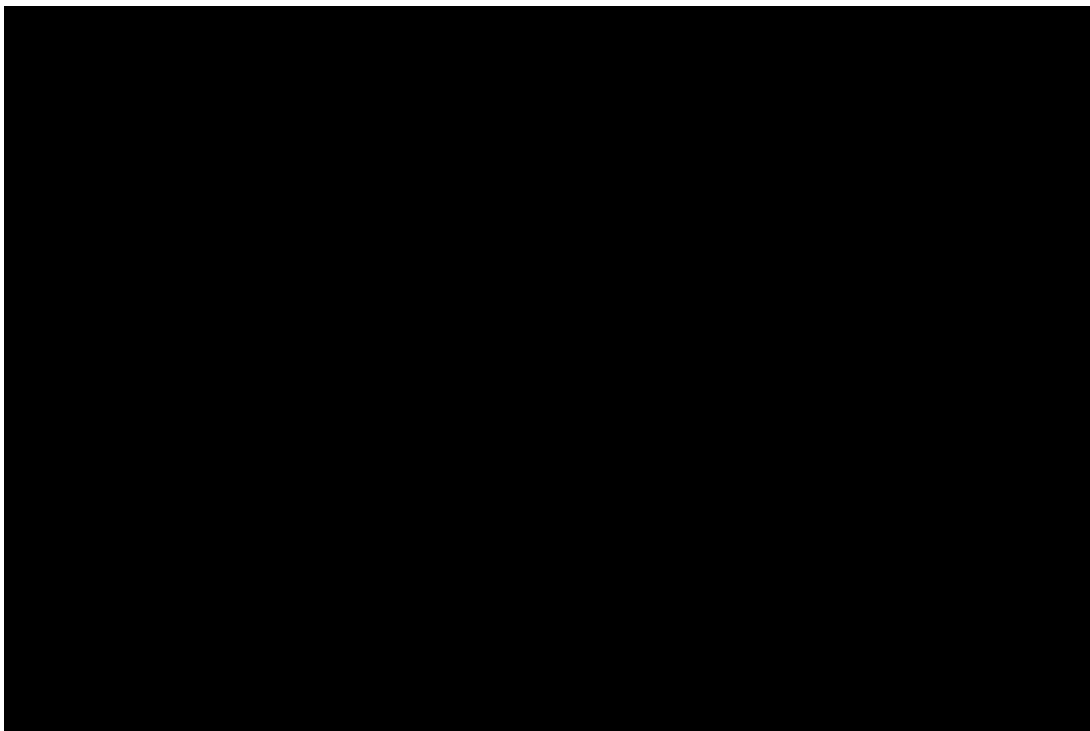
Rysunek 2.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji z RSS (PLN)



Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji bez RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

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

Tabela 29.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności		Źródło danych
		Wariant	Wartość	
RDI	TAK	alter	NIE	Założenie
Powierzchnia ciała	1,79	min	1,78	Dolna granica 95% przedziału ufności z publikacji Sacco 2010 [17]
Powierzchnia ciała	1,79	max	1,86	AWA Tagrisso

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli. Podkreślić należy, że przy zmianie żadnego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Zykadia® (cerytynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach *wnioskowanego programu lekowego* [9], nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Również sposób podania leku (doustnie) nie będzie wymagał przeszkolenia personelu medycznego, ponieważ jest to standardowa procedura niewyróżniająca CER od innych leków podawanych doustnie.

W związku z powyższym, 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 Zykadia® w ramach *wnioskowanego programu lekowego* [9], dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Nowozdiagnozowani chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK nie mają obecnie w Polsce zapewnionej odpowiedniej terapii. Chorych takich kwalifikuje się do programu lekowego, w ramach którego w pierwszej linii leczenia finansowany jest pemetreksed w połączeniu z cisplatyną. Terapia ta wykazuje pewną skuteczność w leczeniu NDRP, jednak nie jest dedykowana chorym z mutacją w genie ALK. Cerytynib w przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej byłby pierwszą pierwszo-liniową terapią celowaną dedykowaną chorym z rearanżacją w genie ALK.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że **cerytynib istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu oraz daje szansę na redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 19% do 27%** w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię [11]. Cerytynib generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej chemioterapii z

udziałem związków platyny (PEM+CIS/KAR). **Profil bezpieczeństwa certynibu może być porównywalny lub korzystniejszy w odniesieniu do chemioterapii.**

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 34.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 34.
Aspekty społeczne i etyczne

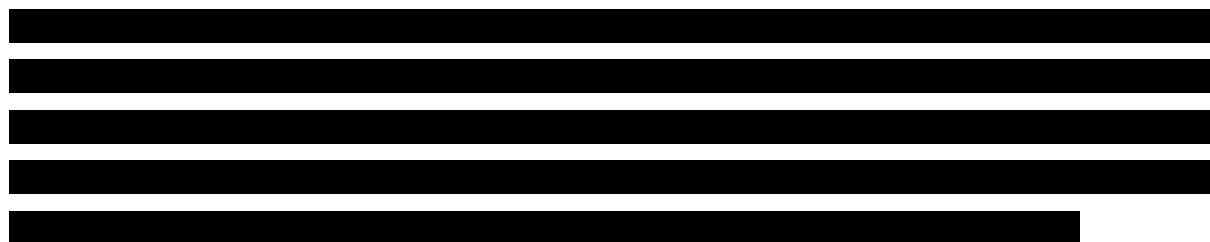
Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
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 niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
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
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Wszystkie ograniczenia *Analizy ekonomicznej* [13] są również ograniczeniami niniejszej analizy.

W przypadku grupy chorych wcześniej leczonych kryzotynibem, nie było możliwe określenie populacji chorych na podstawie danych refundacyjnych NFZ ze względu na fakt, że w ramach grup limitowych, do których należą leki stosowane w tej grupie chorych finansowych jest również kilka innych wskazań. W związku z tym liczebność populacji chorych wcześniej leczonych kryzotynibem została określona w oparciu o wypowiedzi ekspertów-klinicyistów, co stanowi ograniczenie analizy.

W ramach badań klinicznych w analizowanym problemie zdrowotnym nie odnaleziono badań, w których podana byłaby powierzchnia ciała chorych, w związku z tym w niniejszej analizie posłużono się publikacją *Sacco 2010* [17], w której obliczona została średnia powierzchnia ciała na podstawie 3 613 chorych na nowotwory w Wielkiej Brytanii. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo dolną granicę 95% przedziału ufności dla tej wartości.



W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

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

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu certynibu (Zykadia®) do programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy

chemioterapii dwuskładnikowej opartej na związkach platyny: pemetreksed (PEM) + cisplatyna (CIS)/karboplatyna (KAR) teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Zykadia®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii certynibem skorzysta prawdopodobnie [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Zykadia® zapewni dorosłym chorym na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca leczonym w pierwszej linii dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Zykadia® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

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 Zykadia® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [19]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do 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, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją certynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Zykadia® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 35.

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 2.5.4.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 2.8.2
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2
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 2.8.2
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2
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 2.8.2
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 36.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

Obliczone zostały również dostawy technologii wnioskowanej w poszczególnych miesiącach w ciągu roku (zarówno dla pierwszego jak i drugiego roku analizy).

Tabela 37.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w kolejnych latach refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach), wariant prawdopodobny

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

9. Spis tabel

Tabela 1. Populacja chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego, wcześniej leczonych kryzotynibem	15
Tabela 2. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	15
Tabela 3. Oszacowanie populacji docelowej	16
Tabela 4. Zakładane przejęcie udziałów przez certynib w kolejnych miesiącach refundacji	17
Tabela 5. Zakładane przejęcie udziałów przez certynib w kolejnych latach refundacji	17
Tabela 6. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną ...	18
Tabela 7. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	19
Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	22
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie bez RSS (PLN)	23
Tabela 10. Efektywna charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie z RSS (PLN)	23
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających kryzotynib wyznaczona na podstawie Obwieszczenia MZ i danych refundacyjnych	24
Tabela 12. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariacie bez i z RSS	24
Tabela 13. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę w wariacie bez i z RSS	24
Tabela 14. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających karboplatynę w wariacie bez i z RSS	25
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel w wariacie bez i z RSS	25
Tabela 16. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie podstawowej w wersji bez RSS (PLN).....	25
Tabela 17. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie podstawowej z wersji z RSS (PLN)	26
Tabela 18. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie w wariacie z RSS (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	26

Tabela 19. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie w wariancie bez RSS (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	27
Tabela 20. Koszt terapii CER na chorego w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych w perspektywie płatnika publicznego	27
Tabela 21. Średni koszt terapii CER w populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię.....	28
Tabela 22. Koszt chemioterapii na chorego w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych z RSS	28
Tabela 23. Koszt chemioterapii na chorego w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych bez RSS	29
Tabela 24. Średni koszt terapii chemioterapią w populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię z RSS	30
Tabela 25. Średni koszt terapii chemioterapią w populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię bez RSS	30
Tabela 26. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	30
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	32
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	32
Tabela 29. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	35
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS	36
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji bez RSS	37
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS	38
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS	39
Tabela 34. Aspekty społeczne i etyczne	41
Tabela 35. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	44
Tabela 36. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	46

Tabela 37. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w kolejnych latach refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach), wariant prawdopodobny	46
Tabela 38. Określenie liczebności populacji chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotyningiem w 2017 roku w Polsce.....	47

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	13
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji z RSS (PLN).....	34
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji bez RSS (PLN).....	34

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: OT.4351.19.2017, „*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*”
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (data dostępu: 1.09.2017r.)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136171/anx_136171_pl.pdf (data dostępu: 2.11.2017r.)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (data dostępu: 2.08.2017r.)
6. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcit®, http://www.fresenius-kabi.pl/usr/itemserver/pdf/cpl/Gemcit/Gemcit_Charakterystyka_produkту_leczniczego_16.11.2010.pdf (data dostępu: 4.08.2017r.)
7. *Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Accord®*, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (data dostępu: 2.11.2017r.)
8. Charakterystyka produktu leczniczego *Cisplatin Teva* <http://www.teva.pl/Products/ProductDocuments/21.%20Cisplatin%20Teva%20INJ%20%20PIL%202013%2005%2010.pdf> (data dostępu: 22.09.2017 r.)
9. Dane dostarczone przez Zamawiającego
10. Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do czerwca 2018
11. ██████████ i in., Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, *Analiza kliniczna*.

12. Fundacja Wygrajmy Zdrowie, *Rak płuca – standardy diagnostyki i leczenia w Polsce*, Raport, maj 2015 Warszawa
13. [REDACTED], Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, *Analiza ekonomiczna*.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.
15. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015
16. 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, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
17. Sacco J, Botten J, and Macbeth F (2010). *The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicenter retrospective study*. PLoS One 2010;5:e8933.
18. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
19. 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.)