



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem

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.4331.18.2018.PK.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.....	18
2.6.1. Koszt leków	20
2.6.2. Całkowity koszt różniący	28
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	31
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	31
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	31
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	32

3. Analiza wrażliwości	37
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	41
5. Aspekty etyczne i społeczne	41
6. Założenia i ograniczenia	42
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	43
8. Załączniki	45
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	45
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	46
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	48
8.4. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana – poszczególne warianty	49
9. Spis tabel	50
10. Spis rysunków	52
11. Bibliografia.....	53

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
DOC	docetaksel
GEM	gemcytabina
MZ	minister zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAK	paklitaksel
PEM	pemetreksed
WIN	winorelbina

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 dorosłych chorych na ALK-dodatniego¹ zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem.

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, wcześniej leczeni kryzotynibem. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych.

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 stosowane są: gemcytabina (GEM), winorelbina (WIN), docetaksel (DOC), pemetreksed (PEM), paklitaksel (PAK) oraz dwulekowa chemioterapia z udziałem związków platyny. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której certynib stosowany w leczeniu 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 monitorowania

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

i oceny skuteczności leczenia, kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu leczenia działań niepożądanych oraz kosztu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).

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. W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez *Wnioskodawcę* umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka), w ramach której *Wnioskodawca* [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

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych certynibu nastąpi

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

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 dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wcześniej leczonych kryzotynibem. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy klasycznej, nieefektywnej w tym przypadku chemioterapii teraz będą mogli skorzystać również z nowoczesnej terapii celowanej lekiem Zykadia®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii certynibem skorzysta prawdopodobnie [Redacted text]

W konsekwencji finansowanie leku Zykadia® zapewni dorosłym chorym na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia, wpłynie na wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz na poprawę ich jakości życia.

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 dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem. 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 2016, 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, 21].
 2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.
 3. Założono stałą liczebność populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego na podstawie odpowiedzi z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.
-

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, zaś dla pozostałych opcji terapeutycznych przeprowadzono osobne kalkulacje kosztowe.
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. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii zarejestrowanej w rozważanym wskazaniu, w związku z czym lek *Zykadia*® powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku (potwierdzają to wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych). 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 dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem. W analizie

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 [20]

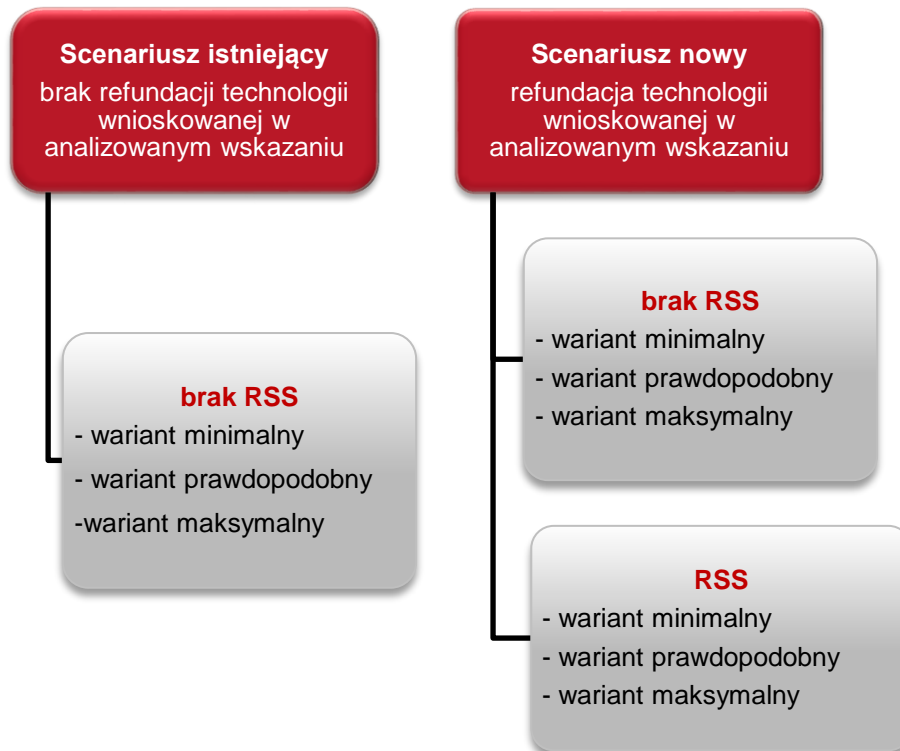
uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1).

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 *Wnioskodawca* [REDACTED]

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 dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem oraz w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym nie drobnokomórkowym rakiem płuca i jest to tym samym populacja chorych, u których oceniana technologia może być zastosowana [1].

[REDACTED]

[Redacted text block]

Liczebności chorych w poszczególnych wariantach przedstawia poniższa tabela.

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

	wariant minimalny	wariant prawdopodobny	wariant maksymalny
[Redacted]	■	■	■

[Redacted text block]

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

Rok prognozy	Wariant	Średnia wielkość populacji
[Redacted]	[Redacted]	■
	[Redacted]	■
	[Redacted]	■
[Redacted]	[Redacted]	■
	[Redacted]	■
	[Redacted]	■

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3.
Oszacowanie populacji docelowej

Rok prognozy	Wariant	Średnia wielkość populacji
[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 stosowanej obecnie klasycznej chemioterapii.

2.5.4.1. Udziały w rynku

[Redacted text block]

Tabela 4.
Zakładane przejęcie udziałów przez certynib w kolejnych latach refundacji

Udziały w rynku	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
		I rok refundacji	II rok refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 5.
Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Rok prognozy	Wariant	Średnia wielkość populacji
[REDACTED]	[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 6.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]

2.6. Koszt leków

Kategorie kosztów częściowo zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [11], zaś część z nich została obliczona na potrzeby analizy wpływu na system ochrony zdrowia (jedyną różnicą w

porównaniu do *Analizy ekonomicznej* jest brak uwzględnienia dyskontowania kosztów implementowanych w analizie BIA). Ze względu na wskazane przez ekspertów klinicznych komparatory, które stosowane są w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem, konieczne było obliczenie dodatkowo kosztów leków takich jak gemcytabina (GEM), winorelbina (WIN), paklitaksel (PAK) oraz dwulekowa chemioterapia z udziałem związków platyny. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. 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* [11], 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 diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty BSC,
- ⊗ 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.

Wytyczne odnalezione w *Analizie klinicznej (AKL)* nie wskazują jednoznacznie na konkretne schematy chemioterapii ratunkowej, jakie należy zastosować w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem. Również wyniki przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych wskazują na mnogość schematów chemioterapii, które potencjalnie znajdują

zastosowanie w leczeniu chorych. Należy podkreślić, że w AKL nie zidentyfikowano badań sugerujących przewagę skuteczności lub profilu bezpieczeństwa konkretnego schematu względem pozostałych. Biorąc pod uwagę powyższe rozważania wszelkie schematy ratunkowe CHEM wskazywane przez ekspertów klinicznych potraktowano łącznie, wyznaczając dla nich średni koszt oraz przyjmując jedną krzywą dla przeżycia wolnego od progresji (łączna krzywa dla chorych leczonych DOC lub PEM z publikacji *Shaw 2017* [19]) oraz jedną krzywą dla całkowitego przeżycia chorych (krzywa z publikacji *Ou 2014* [15]).

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

CERYTYNIB

Do obliczenia kosztu stosowania certynibu konieczne było wyznaczenie dawki leku. 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* [10].

DOCETAKSEL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Docetaxel Accord®* [4] 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 raz na trzy tygodnie.

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 mg/m² p.c.

GEMCYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcit®* [6] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, gemcytabina podawana jest w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego raz w tygodniu przez trzy tygodnie w dawce 1000 mg/m² p.c. Następnie następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Następnie cały czterotygodniowy cykl leczenia jest ponownie powtarzany.

WINORELBINA

Winorelbina może być podawana choremu dożylnie lub doustnie. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Navirel®* [7] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, winorelbina podawana jest dożylnie w dawce 25-30 mg/m² p.c. jeden raz na tydzień. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Navelbine®* [8] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, winorelbina podawana jest jako kapsułka, którą należy połknąć bez rozgryzania w dawce 60-80 mg/m² p.c. raz w tygodniu.

PAKLITAKSEL I CISPLATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sindaxel®* [7] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m²pc. we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m²pc. z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.

Poniższa tabela zawiera zestawienie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 7.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Droga podania, długość cyklu	Dawkowanie	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Źródło
Certynib	Doustnie, raz na dobę o tej samej porze dnia	450 mg	13 696,88	Chpl Zykadia® [3]
Docetaksel	Jednogatyninny wlew raz na trzy tygodnie	75 mg/m ² pc	194,58	Chpl Docetaxel Accord® [4]
Pemetreksed	10-minutowy wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	500 mg/m ² pc	1 297,22	Chpl Alvogen®[6]

Substancja czynna	Droga podania, długość cyklu	Dawkowanie	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Źródło
Winorelbina dożylna	Infuzja dożylna raz na tydzień	25-30 mg/m ² pc	214,04	Chpl Navirel® [7]
Winorelbina doustna	Doustnie, raz w tygodniu	60-80 mg/m ² pc	544,83	Chpl Navelbine® [8]
Gemcytabina	Półgodzinny wlew raz w tygodniu przez trzy tygodnie, następnie tygodniowa przerwa	1000 mg/m ² pc	5 837,48	Chpl Gemcit®[6]
Paklitaksel + Cisplatylna	Wlew dożylny paklitakselu trwający trzy godziny, a następnie podanie cisplatin	175 mg/m ² pc. paklitakselu i 80 mg/m ² pc. cisplatin	454,03 paklitakselu i 207,55 cisplatin	Chpl Sindaxe®[9]

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 *Analizie ekonomicznej*.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) (rozdział 8.1).

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (**Tabela 8.**)

Tabela 8.
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.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez *Wnioskodawcę* umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka), w ramach której *Wnioskodawca* [REDACTED]

Tabela 9.
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
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

DOCETAKSEL

Docetaksel jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 10.
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

PEMETREKSED

Pemetreksed jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym. W niniejszej analizie w wariantach bez RSS przyjęto koszt leku zgodnie z cenami publikowanymi w Obwieszczeniu MZ, natomiast w wariantach 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 11.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariacie bez i z RSS

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

GEMCYTABINA

Gemcytabina jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających gemcytabinę przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 12.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających gemcytabinę w wariacie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Gemcytabina, bez RSS	0,10
Gemcytabina, z RSS	0,05

WINORELBINA

Winorelbina jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających winorelbinę przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 13.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających winorelbinę w wariacie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Winorelbina inj., bez RSS	2,33

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Winorelbina inj., z RSS	2,20
Winorelbina p.o., bez RSS	9,17
Winorelbina p.o., z RSS	9,16

PAKLITAKSEL

Gemcytabina jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających paklitaksel przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 14.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających paklitaksel w wariacie bez i z RSS

Substancja czynna, wariant	Cena za mg
Paklitaksel, bez RSS	0,74
Paklitaksel, z RSS	0,35

CISPLATYNA

Gemcytabina jest obecnie finansowana w analizowanym wskazaniu (*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [14]. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę przedstawiona została w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 15.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę w wariacie bez i z RSS

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

Uwzględniając udziały w rynku poszczególnych substancji oszacowanych na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres od stycznia do czerwca 2018 roku [11] oszacowano średni koszt leków uwzględnionych w analizie, dane z Obwieszczenia MZ uwzględniono w wariancie bez RSS, natomiast dane refundacyjne w wariancie z RSS. Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.

Tabela 16.
Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie w wariancie z RSS (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt NFZ (za mg)
██████████	████
Docetaksel	0,75
Pemetreksed	0,97
Winorelbina dożylna	2,20
Winorelbina doustna	9,16
Gemcytabina	0,05
Paklitaksel	0,35
Cisplatyna	0,51

Tabela 17.
Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie w wariancie bez RSS (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt NFZ (za mg)
██████████	████
Docetaksel	2,76
Pemetreksed	4,36
Winorelbina dożylna	2,33
Winorelbina doustna	9,17
Gemcytabina	0,10
Paklitaksel	0,74
Cisplatyna	0,75

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w cyklu leczenia oraz cyklu przyjętym w modelu (dwa tygodnie). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wariancie z RSS

Substancja	Długość cyklu leczenia (dni)	Dawka (mg) na cykl leczenia	Liczba cykli leczenia w trakcie cyklu w modelu	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Koszt na cykl modelu
██████████	████	██████████	████	██████████	██████████
██████████	████	██████	████	██████	██████
██████████	████	██████	████	██████	██████████
██████████████████	████	██████	████	██████	██████
██████████████████	████	██████	████	██████	██████████
██████████████████	████	████	████	████	██████████
██████████	████	██████████	████	██████████	██████
██████████	████	██████	████	██████	██████
██████████	████	██████████	████	██████	██████████
██████████████████	████	████	████	██████	██████

Tabela 19.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wariancie bez RSS

Substancja	Długość cyklu leczenia (dni)	Dawka (mg) na cykl leczenia	Liczba cykli leczenia w trakcie cyklu w modelu	Dawka leku (mg) na cykl modelu	Koszt na cykl modelu
██████████	████	██████████	████	██████████	██████████
██████████	████	██████	████	██████	██████
██████████████████	████	██████████	████	██████████	██████████
██████████████████	████	██████	████	██████	██████
██████████████████	████	██████	████	██████	██████████
██████████████████	████	██████	████	██████	██████████
██████████████████	████	████	████	████	██████████
██████████	████	██████████	████	██████████	██████
██████████	████	██████████	████	██████	██████
██████████	████	██████████	████	██████	██████████
██████████████████	████	████	████	██████	██████

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

Tabela 23.

Koszt terapii chemioterapii w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych w wariancie bez RSS

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

W 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

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

Tabela 25.

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

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

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

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 6.	Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawka dobową Zykadia® (mg)	450,00	Chpl Zykadia® [3]

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 dokonane na podstawie przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych badania ankietowego. 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

1 756 358 PLN (1 532 052 PLN; 2 166 880 PLN) w 2017 roku w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym). Obecnie certynib nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

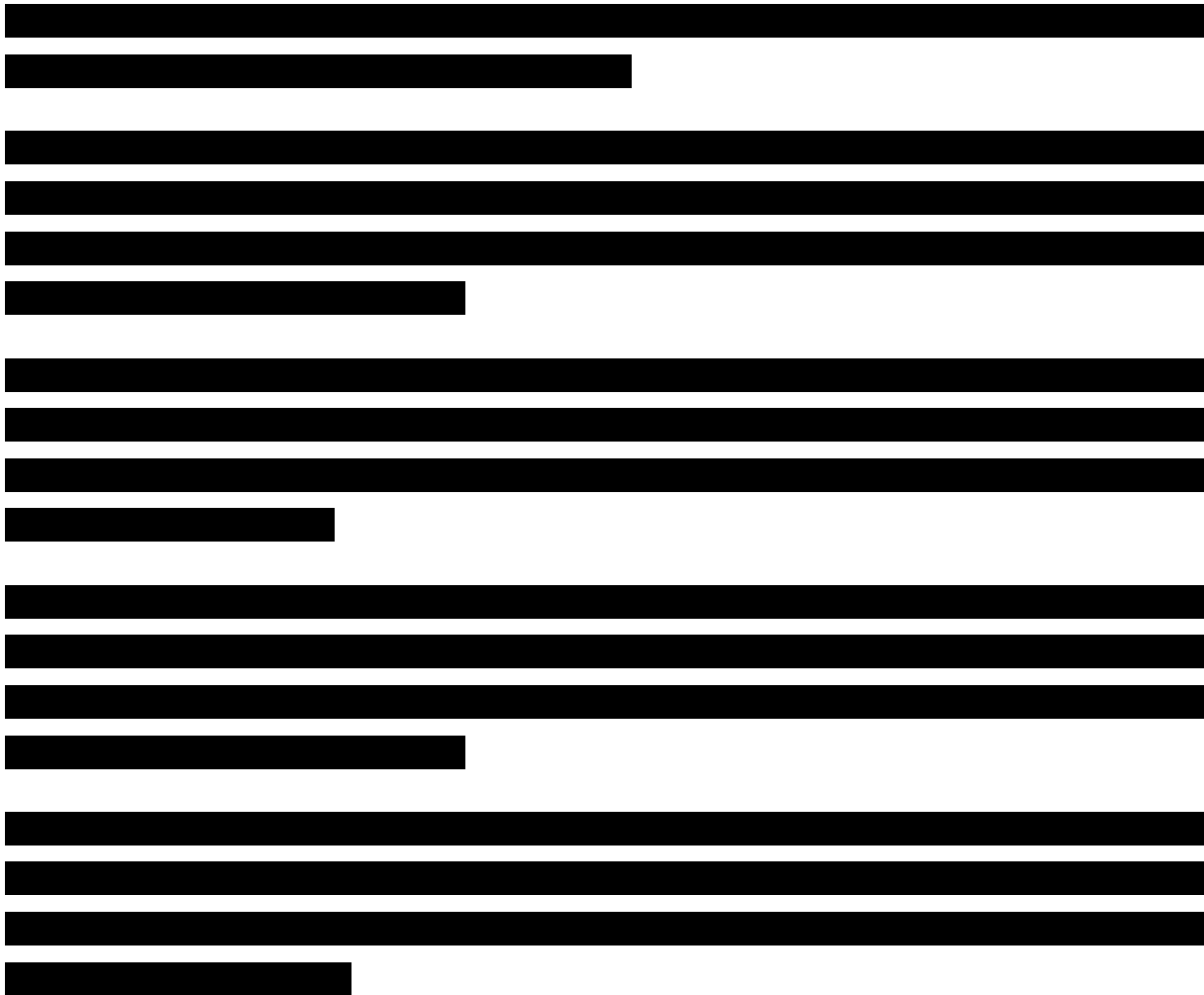
Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 29.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wariant 1		Wariant 2		Wariant 3	
	Wzrost	Opad	Wzrost	Opad	Wzrost	Opad
Wariant 1						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Opad	-	-	-	-	-	-
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wariant 2						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Opad	-	-	-	-	-	-
Wzrost	+	+	+	+	+	+

Tabela 30.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS

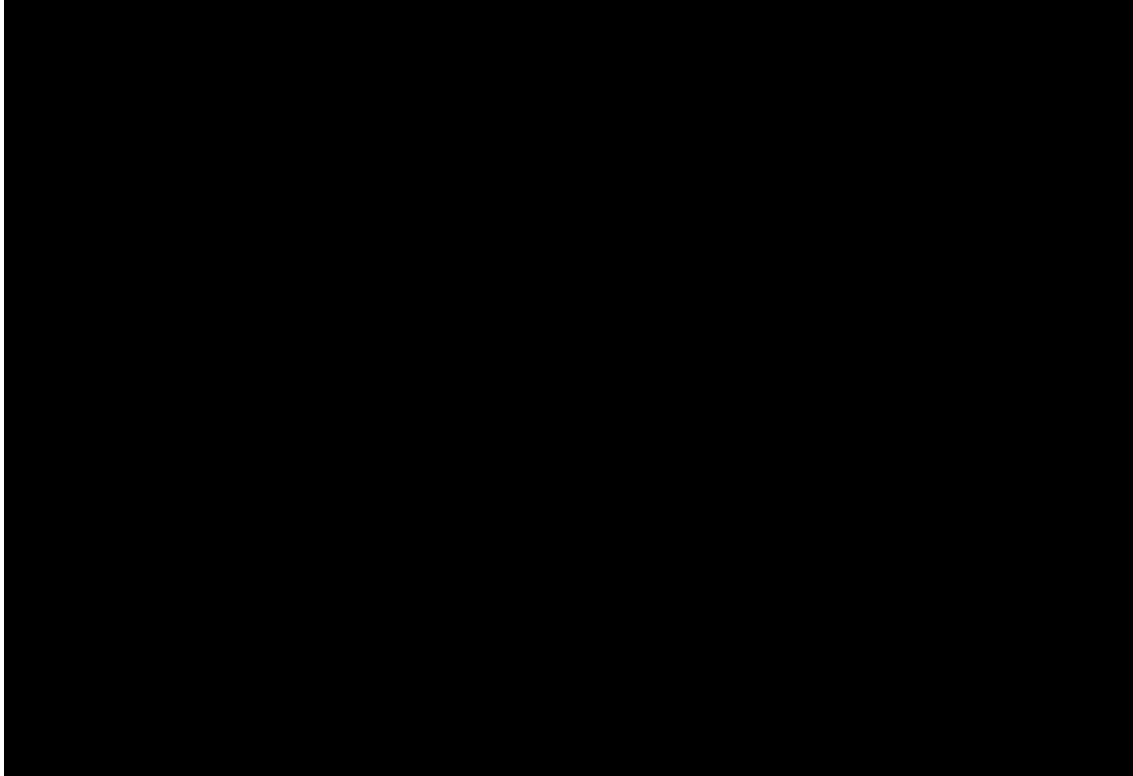
Kategoria	Wariant 1		Wariant 2		Wariant 3	
	Wzrost	Opad	Wzrost	Opad	Wzrost	Opad
Wariant 1						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Opad	-	-	-	-	-	-
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wariant 2						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Opad	-	-	-	-	-	-
Wzrost	+	+	+	+	+	+



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

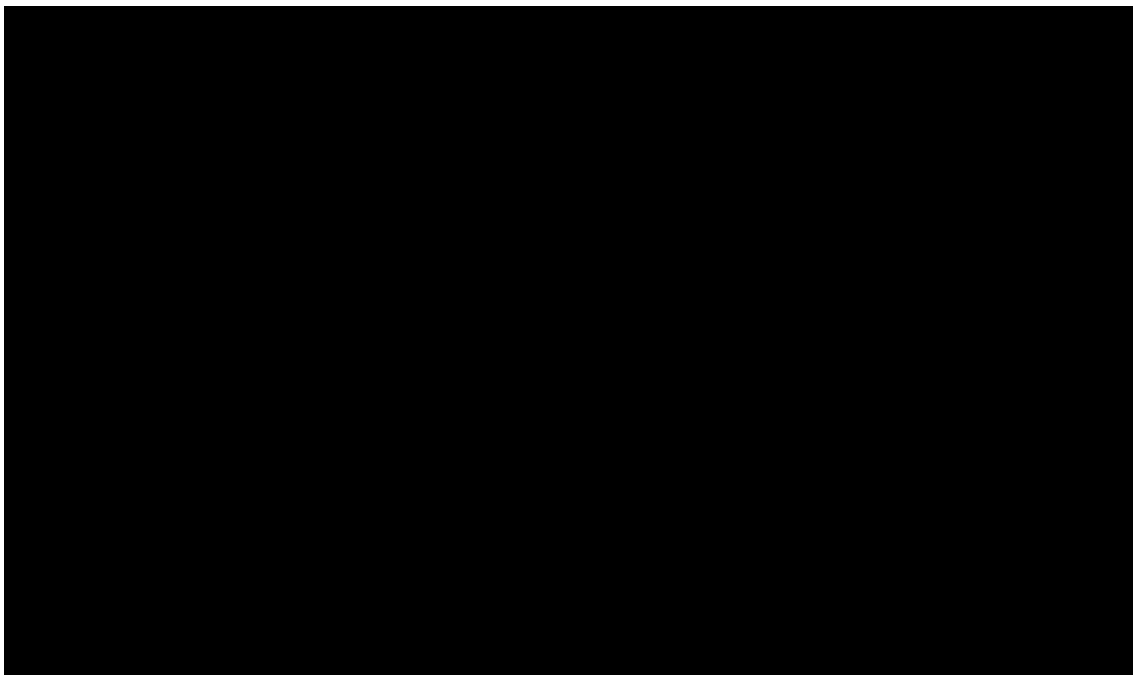
Rysunek 2.

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 31.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności		Źródło danych
		Wariant	Wartość	
Uwzględnienie wszystkich odpowiedzi ekspertów do szacowania liczebności populacji docelowej	NIE	alter	TAK	Założenie
RDI	TAK	alter	NIE	Założenie
Dawkowanie CER	450,00	min	400,00	Wariant testowany w ramach publikacji <i>Shaw 2014</i> [18]
Dawkowanie CER	450,00	alter	600,00	
Powierzchnia ciała	1,79	min	1,78	Dolna granica 95% przedziału ufności z publikacji <i>Sacco 2010</i> [17]
Powierzchnia ciała	1,79	max	1,86	AWA Tagrisso
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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® (certynib) w leczeniu chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotyribem, w ramach *wnioskowanego programu lekowego* [10], 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* [10], 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.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby [12], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanych w praktyce klinicznej komparatorów, do których należy zaliczyć gemcytabinę (GEM), winorelbinę (WIN), docetaksel (DOC), pemetreksed (PEM), paklitaksel (PAK) oraz dwulekową chemioterapię z udziałem związków platyny. W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono, że technologia wnioskowana ma zbliżony profil bezpieczeństwa do komparatorów.

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 36.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 36.
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* [11] są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Obecnie chorzy z populacji docelowej leczenia są przy pomocy GEM, WIN, DOC, PEM, PAK oraz dwulekowej chemioterapii z udziałem związków platyny. W związku z tym, że w ramach grup limitowych, w których finansowane są rozpatrywane chemioterapeutyki, możliwe jest leczenie również innych jednostek chorobowych, nie istniała możliwość wykonania szacunków odnośnie zużywanych obecnie zasobów w leczeniu chorych w analizowanym

wskazaniu w oparciu o dane refundacyjne NFZ, co pozwoliłoby na oszacowanie populacji docelowej. W związku z tym liczebność populacji docelowej została określona w oparciu o wypowiedzi ekspertów-klinicystów, 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 i górną granicę 95% przedziału ufności dla tej wartości.

[REDACTED]

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 dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wcześniej leczonych kryzotynibem. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy chemioterapii 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 dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości

życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 [21]. 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. Lek Zykadia® ma również inną drogę podania (doustnie) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonego kryzotynibem (wyłącznie w przypadku winorelbiny możliwe jest stosowanie postaci doustnej jak i dożylniej).

Objęcie refundacją certynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenie 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 37.

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.
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	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
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 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 	NIE
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

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 latach refundacji.....	17
Tabela 5. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną ...	17
Tabela 6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	18
Tabela 7. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	21
Tabela 8. Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie bez RSS (PLN)	22
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa preparatu Zykadia® uwzględniona w analizie z RSS (PLN)	23
Tabela 10. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających docetaksel w wariacie bez i z RSS	23
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających pemetreksed w wariacie bez i z RSS	24
Tabela 12. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających gemcytabinę w wariacie bez i z RSS	24
Tabela 13. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających winorelbine w wariacie bez i z RSS	24
Tabela 14. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających paklitaksel w wariacie bez i z RSS	25
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających cisplatynę w wariacie bez i z RSS	25
Tabela 16. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie w wariacie z RSS (PLN)	26
Tabela 17. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie w wariacie bez RSS (PLN)	26
Tabela 18. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wariacie z RSS	27

Tabela 19. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wariancie bez RSS	27
Tabela 20. Koszt terapii CER w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych w perspektywie płatnika publicznego	28
Tabela 21. Średni koszt terapii CER w populacji chorych w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię.....	29
Tabela 22. Koszt terapii chemioterapii w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych w wariancie z RSS.....	29
Tabela 23. Koszt terapii chemioterapii w ciągu dwóch lat w analizowanej populacji chorych w wariancie bez RSS.....	30
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.....	31
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	33
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	33
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	34
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS	34
Tabela 31. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	37
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS	38
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji bez RSS	38
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS	39
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS	40
Tabela 36. Aspekty społeczne i etyczne	42
Tabela 37. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	46

Tabela 38. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	48
Tabela 39. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w kolejnych latach refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach), wariant prawdopodobny	48
Tabela 40. Określenie liczebności populacji chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem w 2017 roku w Polsce.....	49

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).....	36
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji bez RSS (PLN).....	36

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: 2.11.2017r.)
 4. 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: 2.11.2017r.)
 5. Charakterystyka produktu leczniczego Alvogen®, https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160211000000-299_D-20160324000711.pdf (data dostępu: 28.09.2018r.)
 6. Charakterystyka produktu leczniczego Gemcit®, http://www.fresenius-kabi.pl/usr/itemsserver/pdf/cpl/Gemcit/Gemcit_Charakterystyka_produkту_leczniczego_16.11.2010.pdf (data dostępu: 4.11.2017r.)
 7. Charakterystyka produktu leczniczego Navirel®, http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-22_20110212_spc-pl-navirel-10mgml-dk-h-0857-001-fin.pdf (data dostępu: 4.11.2017r.)
 8. Charakterystyka produktu leczniczego Navelbine®, http://file.esculap.com/pl/20080613_navelbine_kaps_chpl.pdf (data dostępu: 4.11.2017r.)
 9. *Charakterystyka produktu leczniczego Sindaxel®*, http://www.actavispolska.pl/NR/rdonlyres/90430C5D-0D9C-4F8F-91A5-5CF5DD51F17B/0/Sindaxel_ulotka.pdf (data dostępu: 2.11.2017 r.)
 10. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 11. Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do czerwca 2018
-

12. ██████████ Zykadia® (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotylinem, *Analiza kliniczna*
13. ██████████ Zykadia® (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotylinem, *Analiza problemu decyzyjnego*
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. Ou S.H.I. i in., Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC, *Annals of Oncology* 25: 415–422, 2014.
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. Shaw A. T., Dong-Wan K. i in., *Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer*, *The New England Journal of Medicine* , 27 marzec, 2014.
19. Shaw A. T. i in., *Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*
20. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
21. 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.)