

Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, grudzień 2020

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Metodyka	9
2.1 Populacja	10
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	12
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ..	20
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	21
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	21
2.2 Opis modelu	22
2.3 Perspektywa analizy	24
2.4 Horyzont czasowy analizy	24
2.5 Analizowane koszty	24
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	24
2.5.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu	26
2.6 Scenariusze analizy	26
2.6.1 Scenariusz istniejący	26
2.6.2 Scenariusze nowe.....	27
3 Wyniki	29
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	29
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	29
3.3 Wariant minimalny	34
3.4 Wariant maksymalny.....	40
4 Ograniczenia i dyskusja	45
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	47
6 Wnioski	48
7 Analiza racjonalizacyjna	49
7.1 Założenia analizy	49
7.2 Przedmiot analizy	52
7.3 Metodyka	52
7.4 Wyniki analizy.....	54
8 Koszty społeczne	55
8.1 Założenia	55

Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	polski złoty
■	■
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Keytruda®, pembrolizumab jest zarejestrowany w leczeniu raka głowy i szyi do stosowania zarówno w formie monoterapii jak i terapii skojarzonej z chemioterapią. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz w zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki uzyskane dla pembrolizumabu stosowanego w monoterapii jak i pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) przeprowadzono na tle kosztów terapii cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapii. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku alternatywnych źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe, oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty stanu przed progresją choroby, stanu po progresji choroby; opieki paliatywnej, substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia, testów PD-L1, podania leczenia, monitorowania stanu pacjenta, substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej. W analizie przedstawiono wariant, w którym pembrolizumab jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Wyniki

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) przeprowadzono na tle kosztów cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią oraz chemioterapii. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie).

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (2.1.1-2.1.5).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Keytruda® zarejestrowana jest [ChPL Keytruda]:

- do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;
- do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
- do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;
- do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
- do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z $TPS \geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii;
- do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną;
- do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;

- do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
- do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu;
- do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano oszacowania przeprowadzone w poprzednim wniosku refundacyjnym dla pembrolizumabu wnioskowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerki opublikowanym w biuletynie informacji publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [BIA Keytruda RCC 2020]. Ze względu na aktualność danych (wniosek z tego samego roku), wykorzystanych oszacowań nie aktualizowano. Poniżej przedstawiono szacunki dla poszczególnych wskazań w których preparat Keytruda jest zarejestrowany. Podsumowanie liczebności przedstawiono w Tab. 1.

Liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach wszystkich zarejestrowanych wskazań wynosi [REDACTED]

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Leczenie zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych	1 060	BIA Keytruda RCC 2020
Leczenie adjuwantowe czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji	505	BIA Keytruda RCC 2020
Leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej(ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 307	BIA Keytruda RCC 2020
Leczenie pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 344	BIA Keytruda RCC 2020
Leczenie pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych	6 431	BIA Keytruda RCC 2020

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS \geq 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	2 952	BIA Keytruda RCC 2020
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologousstem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną	40	BIA Keytruda RCC 2020
Leczenie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 272	BIA Keytruda RCC 2020
Leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 10	1 793	BIA Keytruda RCC 2020
Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	85	BIA Keytruda RCC 2020
Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych	1 348*	Obliczenia własne na podstawie danych z BIA Keytruda RCC 2020

* Na danych KRN z lat 1999-2017 dokonano regresji liniowej, w celu prognozy wartości na rok 2019. Otrzymaną wartość (tj. 5 393) poddano następnie szacunkom: $5\ 2393 \cdot 25\% = 1348$, gdzie 25% odpowiada odsetkowi rozpoznania choroby przerzutowej (III i IV stopień zaawansowania RCC). Odsetek wynoszący 25% przyjęto jako wartość średnią z danych powoływanych się na publikację Bharthuar 2012 (zakres 20%-30%).

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populacja z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi

Według danych KRN, w 2017 roku zapadalność na nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi wynosiła 5 487 pacjentów – patrz Tab. 2. [REDACTED]

Tab. 2. Zapadalność na nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi (KRN 2017).

Wskazania*	ICD 10	Liczba zachorowań
Nowotwór złośliwy nasady języka	C01	228
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	C02	536
Nowotwór złośliwy dziąsła	C03	128
Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	C04	494
Nowotwór złośliwy podniebienia	C05	156
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	C06	207
Nowotwory złośliwe migdałka	C09	624
Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (oropharynx)	C10	279
Nowotwór złośliwy schyłku gruszkowatego	C12	166
Nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx) w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	C13	343
Nowotwór złośliwy o innym i o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu	C14	102
Nowotwór złośliwy krtani	C32	2224
SUMA		5487

*- w szacunkach uwzględniono wskazania z zakresu nowotworów głowy i szyi potwierdzone przez ekspertów klinicznych

W ramach walidacji dokonano alternatywnego oszacowania populacji z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Otrzymana w ramach walidacji wartość jest zatem zbliżona do wartości uwzględnionej w analizie.

Tab. 3. Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Populacja	Wartość	Źródło
Rak głowy i szyi		Dane KRN 2017
Odsetek raków płaskonabłonkowych		WHO 2014
Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi		Obliczenia

Na podstawie powyższych odsetków oszacowano liczebność przypadającą na pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia systemowego oraz chemioterapią opartą na platynie według poszczególnych ekspertów. W wariantcie minimalnym analizy przyjęto minimalną wartość otrzymaną w wyniku obliczeń, w wariantcie maksymalnym przyjęto maksymalną wartość, zaś w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przyjęto wartość średnią. Obliczone liczebności populacji przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Liczba pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia chemioterapią opartą na platynie.

Wariant	Wartość	Źródło
Min	■	■
Maks	■	
Najbardziej prawdopodobny	■	

W celu oszacowania populacji kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem przyjęto odsetki pacjentów z CPS \geq 1 pochodzące z badania KEYNOTE-048. Ekspresja PD-L1 określona była wśród 85,5% uczestników badania jako CPS \geq 1, z czego dla 43,20% uczestników badania CPS \geq 20 [Burtness 2019].

Tab. 10. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Ekspresja PD-L1	Odsetek	Źródło	Wariant populacji		
			Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
Odsetek pacjentów z CPS 1-20	42,30%	Badanie KEYNOTE-048	■	■	■
Odsetek pacjentów z CPS \geq 20	43,20%	Badanie KEYNOTE-048	■	■	■
SUMA			■	■	■

Dalsze obliczenia dokonywane na potrzeby niniejszej analizy uwzględniały podział populacji docelowej ze względu na stanowiące dla niej technologie opcjonalne. ■

■
■
■
■
■
■

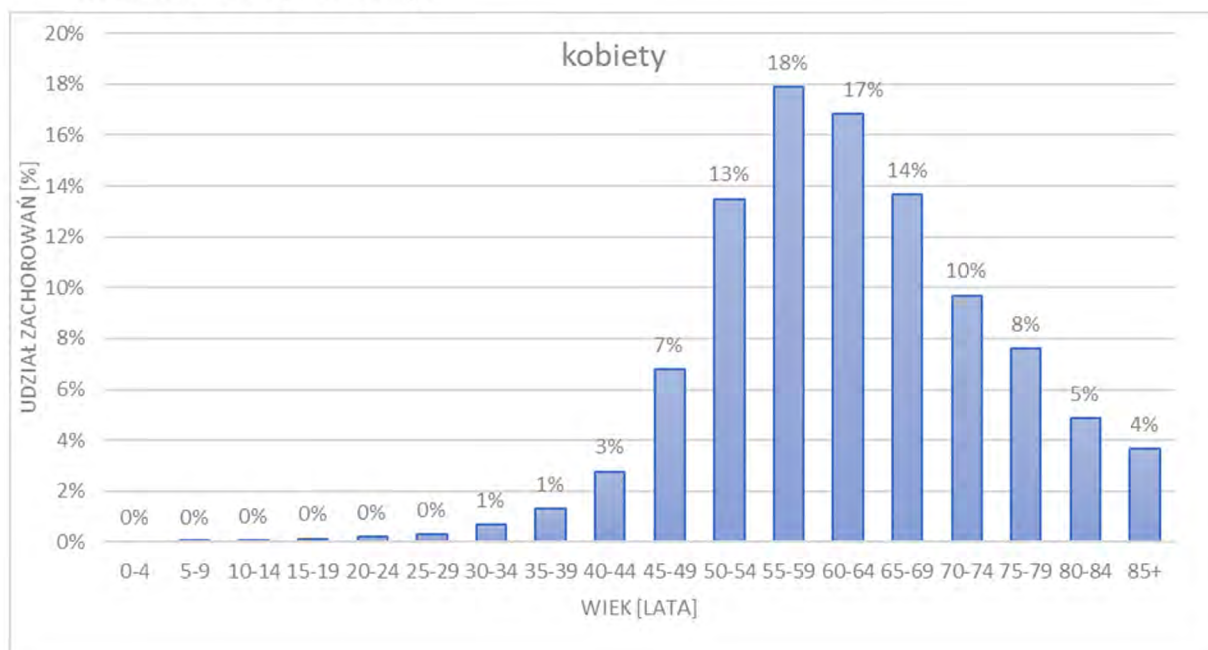
Obliczony w ten sposób rzeczywisty odsetek pacjentów otrzymujących leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapią w kolejnych latach analizy przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 11. Odsetek pacjentów ze wskazaniem do leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapią (dane KRN).

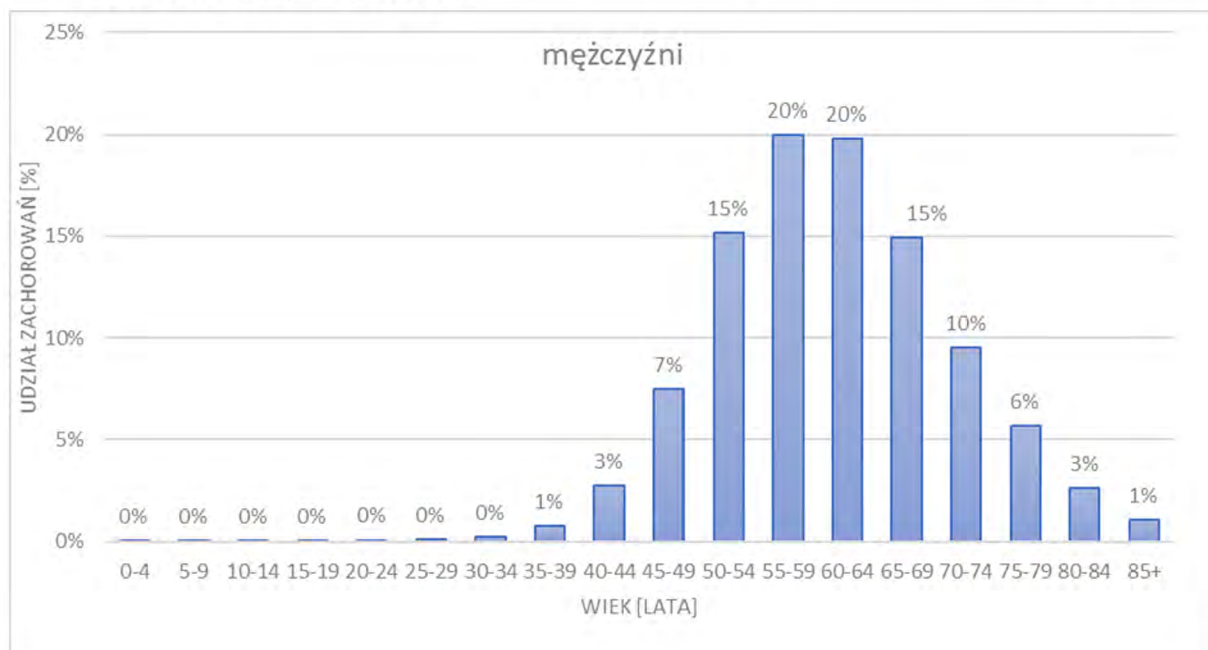
Rodzaj leczenia	Wskazanie*	ICD 10	Liczba zachorowań	Odsetek
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[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 szacunkach uwzględniono wskazania z zakresu nowotworów głowy i szyi potwierdzone przez ekspertów klinicznych

Rys. 1. Rozkład wieku pacjentów z rakiem szyi i głowy (na podstawie danych KRN 1999-2017) - kobiety.



Rys. 2. Rozkład wieku pacjentów z rakiem szyi i głowy (na podstawie danych KRN 1999-2017) - mężczyźni.



Tab. 12. Odsetek chorych spełniających kryteria leczenia cetuksymabem, którzy otrzymają leczenie cetuksymabem w kolejnych latach analizy.

Rok analizy	Średni odsetek	Źródło
I rok	■	Opinia ekspertów klinicznych
II rok	■	

Tab. 13. Rzeczywisty odsetek pacjentów leczonych cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapią.

Rok analizy	Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	Źródło
I rok	■	■	Dane KRN, Opinia ekspertów klinicznych
II rok	■	■	

W obliczeniach populacji z podziałem ze względu na stanowiące dla niej technologie opcjonalne uwzględniono również udział leczenia pembrolizumabem w monoterapii oraz w skojarzeniu dla pacjentów z $CPS \geq 1$ oraz z $CPS \geq 20$ określony przez eksperów klinicznych. Obliczony w ten sposób rozkład liczebności pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 14.

Tab. 14. Rozkład liczebności pacjentów ze względu na odpowiadające technologie opcjonalne oraz udział terapii pembrolizumabem w monoterapii i w skojarzeniu dla pacjentów z $CPS \geq 1$ oraz z $CPS \geq 20$.

Interwencja	Ekspresja PD-L1	Odsetek	Źródło	Liczebność populacji według wariantu									
				Najbardziej prawdopodobny		Minimalny		Maksymalny					
				I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok				
Kwalifikacja do leczenia vs cetuksymab + chemioterapia													
Pembrolizumab w monoterapii (vs cetuksymab + chemioterapia)	$CPS \geq 1$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	$CPS \geq 20$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	SUMA			■	■	■	■	■	■				
Pembrolizumab + chemioterapia (vs cetuksymab + chemioterapia)	$CPS \geq 1$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	$CPS \geq 20$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	SUMA			■	■	■	■	■	■				
Pembrolizumab w monoterapii (chemioterapia)	$CPS \geq 1$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	$CPS \geq 20$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	SUMA			■	■	■	■	■	■				
Pembrolizumab + chemioterapia (vs chemioterapia)	$CPS \geq 1$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	$CPS \geq 20$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	SUMA			■	■	■	■	■	■				
Kwalifikacja do leczenia vs chemioterapia													
Pembrolizumab w monoterapii	$CPS \geq 1$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	$CPS \geq 20$	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■				
	SUMA			■	■	■	■	■	■				

Interwencja	Ekspresja PD-L1	Odsetek	Źródło	Liczebność populacji według wariantu					
				Najbardziej prawdopodobny		Minimalny		Maksymalny	
				I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pembrolizumab + chemioterapia	CPS _≥ 1	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■
	CPS _≥ 20	■	Opinia eksperta	■	■	■	■	■	■
	SUMA			■	■	■	■	■	■

Ostatecznie otrzymane liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 15).

Tab. 15. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Rok analizy	Liczebność populacji			Źródło
	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	
I rok	■	■	■	Rozdział 2.1.2, Tab. 10
II rok	■	■	■	

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ za 2019 rok. Według Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. technologia jest obecnie stosowana w Polsce w ramach programów lekowych – B.6 oraz B.59. Według danych NFZ, leczonych pembrolizumabem w 2019 roku było 582 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach wymienionych programów lekowych przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	627	Sprawozdanie NFZ z działalności na IV kwartał 2019
B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”	657	
SUMA	1 284	

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:



Oszacowaną roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 17. Szczegółowe szacunki populacji przedstawiono w arkuszu „Populacja”.

Tab. 17. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Rok analizy	Interwencja	Liczebność populacji			Źródło
		Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny	
I rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Przejęcie rynku na podstawie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
II rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.12-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja		Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
		I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci u których może być zastosowana wnioskowana technologia				Rozdział 2.1.1, Tab. 1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				Rozdział 2.1.2, Tab. 15
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			1 284	Rozdział 2.1.3, Tab. 16
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	Pembrolizumab w monoterapii			Rozdział 2.1.4, Tab. 17
	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	Pembrolizumab w monoterapii			Rozdział 2.1.4, Tab. 17
	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	Pembrolizumab w monoterapii			Rozdział 2.1.4, Tab. 17
	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią			

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Keytruda]). Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto cykl analizy trwający 7 dni – właściwy horyzont modelu zamyka się w 104 cyklach tj. 2 latach. W BIA, w zakresie danych kosztowych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego tj. zsumowano koszty dla kolejnych cykli analizowanego horyzontu. W analizie uwzględniono koszty testów PD-L1, koszty stanu przed progresją choroby oraz stanu po progresji choroby, koszty leków stosowanych w I oraz II linii leczenia, koszty podania leczenia, koszty monitorowania stanu pacjenta, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt opieki terminalnej – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.5.

Kalkulator BIA składa się 5 głównych arkuszy:

- „Populacja” – arkusz z szacunkami populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia technologiami uwzględnionymi w analizie;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;
- „Wyniki” – arkusz z wynikami analizy;
- „Referencje” – arkusz z referencjami prac wykorzystanych w zakresie szacowania liczebności populacji.

Nawigacja pomiędzy arkuszami odbywa się przez zakładkę "NAWIGACJA" na wstążce skoroszytu. Prawidłowe działanie arkusza wymaga włączenia funkcji makr.

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

Arkusze powiązane z arkuszem „Populacja”:

- „Szacunki populacji” – arkusz z danymi wykorzystanymi w celu oszacowania wielkości populacji docelowej;
- „Przejęcie rynku” – arkusz z założeniami dotyczącymi przejęcia rynku;
- GUS 2020 – arkusz z danymi GUS dotyczącymi ludności.

Arkusze z danymi wykorzystywanymi w obliczeniach:

- „Lista” – arkusz pomocniczy zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu.

Arkusze obliczeniowe:

- „PEM MONO - nowy”, „PEM COMB - nowy”, „CET COMB vs PEM MON - nowy”, „CET COMB vs PEM COMB - nowy”, „CHEM vs PEM MON -nowy”, „CHEM vs PEM COMB - nowy” – obliczenia dla scenariuszy nowych;
- „PEM MONO - obecny”, „PEM COMB - obecny”, „CET COMB vs PEM MON - obecny”, „CET COMB vs PEM COMB - obecny”, „CHEM vs PEM MON -obecny”, „CHEM vs PEM COMB - obecny” – obliczenia dla scenariuszy istniejących.

Arkusze umożliwiające przeprowadzenie analizy racjonalizacyjnej:

- „DaneAR” – arkusz zawierający dane wejściowe, wykorzystane w celu przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej;
- „WynikiAR” – arkusz podsumowujący wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Arkusz umożliwiający przeprowadzenie analizy oszczędności terapii nowotworów głowy i szyi:

- „Wyniki (koszty pośrednie)” – arkusz zawierający wyniki analizy oszczędności terapii nowotworów głowy i szyi.

2.3 Perspektywa analizy



2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Horyzont czasowy obejmuje 2 lata.

2.5 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- koszt stanu przed progresją choroby;
- koszt stanu po progresji choroby;
- koszt opieki paliatywnej;
- koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia;
- koszt testów PD-L1;
- koszt podania leczenia;
- koszt monitorowania stanu pacjenta;
- koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na fakt, że wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej, w niniejszym dokumencie nie powielano opisu sposobu ich szacowania. Dokładny sposób oszacowania danych kosztowych omówiono w dokumencie analizy ekonomicznej [AE Keytruda].

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku – pembrolizumab

Uzasadnienie kategorii odpłatności



[REDACTED]

Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.1.3 Koszt pembrolizumabu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, zalecany sposób dawkowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wynosi 200 mg co 3 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W przypadku monoterapii zalecana dawka pembrolizumabu to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [ChPL Keytruda].

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.5.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu

Dane kosztowe dla poszczególnych cykli terapii wykorzystane w analizie wpływu na budżet ekstrahowano z modelu ekonomicznego z zakładki „Cost.calcs” z komórek G11:P114; AH11:AQ114. Dane kosztowe ekstrahowano dla ustawień zgodnych z przyjętymi w analizie ekonomicznej, opisanymi w dokumencie analizy ekonomicznej w Aneksie 3 (Zestawienie parametrów). Uwzględnione w analizie wpływu na budżet dane kosztowe w danym cyklu obejmowały wszystkie kategorie kosztowe wymienione w rozdziale 2.5. Szczegółowe dane znajdują się w kalkulatorze BIA w zakładce „Dane kosztowe”.

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie pembrolizumabem, a jedynie stosowany jest cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapia.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczebność populacji docelowej;
- udział technologii opcjonalnych w rynku.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza istniejącego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 21. Szczegółowe uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1).

Tab. 21. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

Zmienna		Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie parametryzacji
Liczebność populacji docelowej		■	■	■	Patrz rozdział 2.1.2
Udział technologii opcjonalnych w rynku	Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią			■	Patrz rozdział 2.1.2
	Chemioterapia			■	
Udział pembrolizumabu w rynku				■	Założenie o braku refundacji pembrolizumabu

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako wprowadzenie preparatu Keytruda do refundacji.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczebność populacji docelowej.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 22. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1).

Tab. 22. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna		Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie parametryzacji
Liczebność populacji docelowej		■	■	■	Patrz rozdział 2.1.2
Udział technologii opcjonalnych w rynku	Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią			■	Przejęcie rynku na podstawie opinii ekspertów, Patrz rozdział 2.1.4
	Chemioterapia			■	
Udział w rynku pembrolizumabu	Pembrolizumab monoterapia			■	
	Pembrolizumab w skojarzeniu			■	

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

[Redacted content]

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

[Redacted content]

3.3 Wariant minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4 Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) przeprowadzono na tle kosztów terapii cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapii. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku alternatywnych źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe, oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty stanu przed progresją choroby, stanu po progresji choroby; opieki paliatywnej, substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia, testów PD L1, podania leczenia, monitorowania stanu pacjenta, substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej. Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, dane podane przez ekspertów klinicznych, dane literaturowe. W przypadku braku danych dla populacji polskiej, dane literaturowe weryfikowano poprzez opinię ekspertów klinicznych. Niepewności odnośnie liczby

pacjentów kwalifikujących się do leczenia testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym;

- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Dane dotyczące przejęcia przez pembrolizumab rynku oparto o opinię ekspertów klinicznych.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Keytruda®

[REDAKOWANE] Należy jednocześnie podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu wpłynie na poszerzenie możliwości terapeutycznych i poprawę wyników leczenia u dorosłych pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

7 Analiza racjonalizacyjna

7.1 Założenia analizy

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
 - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
 - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
 - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
 - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji – redukcja limitu detalicznego);
 - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
 - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów;
- podmiotów odpowiedzialnych;
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

- 1) jej wydanie spowodowałoby:
 - a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,
 - b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Podsumowując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. *Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:*
 - 1) *stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;*
 - 2) *stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;*
 - 3) *podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;*
 - 4) *gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.*

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wniosek, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. *Wnioskodawca może złożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosek o:*
 - 1) *objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;*
 - 2) *podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
 - 3) *obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
 - 4) *ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;*

- 5) *skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.*

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych [Ustawa refundacyjna 2011].

7.2 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

7.3 Metodyka

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 7.1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W niniejszej analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla dazatynibu, ekulizumabu, paliwizumabu. Patent dla produktów leczniczych: Sprycel® (dazatynib), Soliris® (ekulizumab), Synagis® (paliwizumab), wygasły [GABI 2017a, GABI 2017b] i do tej pory na liście refundacyjnej nie pojawiły się żadne odpowiedniki.

Wszystkie wyżej wymienione substancje są stosowane w programach lekowych i refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie założono, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Logicznym następstwem wprowadzenia tańszych odpowiedników jest ograniczenie wydatków szpitali, związanych z zakupem leków, a ze strony NFZ – ograniczenie wydatków

refundacyjnych (w analizie założono, że szpitale nie będą kupowały leku po cenie wyższej niż limit finansowania).

W [REDACTED] przedstawiono koszty ponoszone na refundację obecnych preparatów dazatynibu, ekulizumabu, paliwizumabu (dane NFZ okres styczeń-wrzesień 2020) oraz prognozę kosztów w skali roku. Założono, że miesięczne koszty refundacji będą stałe w całym analizowanym horyzoncie.

W [REDACTED] przedstawiono prognozę kosztów ponoszonych na refundację odpowiedników preparatów dazatynibu, ekulizumabu, paliwizumabu przy założeniu 25% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów. Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego do horyzontu analizy wpływu na budżet.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

7.4 Wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8 Koszty społeczne

8.1 Założenia

Szczyt zachorowań zarówno u mężczyzn, jak i kobiet przypada na 55-64 r.ż., jednak z danych Ogólnopolskiego Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi [OPPNGiS] wynika, że zmienia się profil pacjentów, którzy zapadają na te choroby. Coraz częściej nowotwory z tej grupy diagnozowane są jednak u osób poniżej 40 r.ż., które nie paliły, ani nie naużywały alkoholu. Czynnikiem ryzyka w tej grupie jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) [ISB zdrowie].

Przedmiotem analizy jest identyfikacja potencjalnych oszczędności w zakresie kosztów społecznych, które wynikałyby z dostępu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku do terapii pembrolizumabem. Analiza zakłada, że efektywność terapii wyrażona w zyskanych latach życia (LYG) lub zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) przekłada się na oszczędności w zakresie kosztów społecznych. W analizie przyjęto, że wartość monetarna dla jednostkowego QALY lub LYG jest wyrażona przez wartość PKB na 1 mieszkańca. W analizie nie wykorzystano preferowanych w Polsce metod szacowania kosztów pośrednich choroby tj. metody kosztów frykcyjnych lub metody kapitału ludzkiego. Wynika to z braku wiarygodnych danych, które pozwoliłyby na wiarygodne przeprowadzenie szacunków. Należy również podkreślić przewagę zastosowanej metody oszacowania kosztów społecznych. Zastosowana metodologia willingness-to-pay w przeciwieństwie do metody kosztów frykcyjnych i metody kapitału ludzkiego pozwala w sposób prosty przybliżyć całkowite straty społeczne związane z chorobą a nie tylko straty związane absencją chorobową.

8.2 Metodyka

Metody szacowania potencjalnych oszczędności w zakresie kosztów społecznych oparto o wartości QALY lub LYG dla populacji uwzględnionej w niniejszej analizie w horyzoncie czasowym analizy (tj. 2 lata) oraz przypisane im wartości monetarne.

Dane QALY i LYG dla poszczególnych cykli terapii wykorzystane w analizie wpływu na budżet ekstrahowano z modelu ekonomicznego z zakładki „Outcomes.calcs” z komórek L11:L114; P11:P114; AH11:AH114; AL11:AL114. Dane ekstrahowano dla ustawień zgodnych z przyjętymi w analizie ekonomicznej, opisanymi w dokumencie analizy ekonomicznej w Aneksie 3 (Zestawienie parametrów).

Wartości QALY i LYG dla każdego z cykli mnożono przez liczebność populacji w danym cyklu analizy oraz następnie sumowano dla 1. i 2. roku analizy, uzyskując w ten sposób całkowitą wartość QALY i LYG w analizowanej populacji w horyzoncie czasowym analizy. Całkowitą wartość monetarną dla otrzymanych w ten sposób wartości obliczono zgodnie z przyjętym w analizie założeniem, że wartość monetarna jednostkowego QALY lub LYG jest wyrażona przez wartość PKB na jednego mieszkańca, tj. 55 066 PLN (według danych GUS 2018).

Analiza scenariuszowa objęła scenariusze istniejący i nowy w trzech wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). W scenariuszu istniejącym oszacowano

Spis tabel

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	11
Tab. 2. Zapadalność na nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi (KRN 2017).	13
Tab. 3. Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.....	13
Tab. 4. Liczba pacjentów w poszczególnym stadium choroby.	14
Tab. 5. Metody leczenia w stadium III i IVB.	14
Tab. 6. Populacja z rakiem przerzutowym lub nawrotowym.	15
Tab. 7. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego.	15
Tab. 8. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią opartą na platynie.	15
Tab. 9. Liczba pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia chemioterapią opartą na platynie.	16
Tab. 10. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	16
Tab. 11. Odsetek pacjentów ze wskazaniem do leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapią (dane KRN).	17
Tab. 12. Odsetek chorych spełniających kryteria leczenia cetuksymabem, którzy otrzymają leczenie cetuksymabem w kolejnych latach analizy.....	19
Tab. 13. Rzeczywisty odsetek pacjentów leczonych cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapią.....	19
Tab. 14. Rozkład liczebności pacjentów ze względu na odpowiadające technologie opcjonalne oraz udział terapii pembrolizumabem w monoterapii i w skojarzeniu dla pacjentów z CPS \geq 1 oraz z CPS \geq 20.....	19
Tab. 15. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	20
Tab. 16. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	20
Tab. 17. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	21
Tab. 18. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	22
.....	26
.....	26
Tab. 21. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.	27
Tab. 22. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.....	28
.....	30
.....	35
.....	41
.....	53

[REDACTED] 53

[REDACTED] 54

[REDACTED] 56

[REDACTED] 57

[REDACTED] 57

[REDACTED] 58

[REDACTED] 59

[REDACTED] 59

[REDACTED] 60

[REDACTED] 60

[REDACTED] 61

[REDACTED] 61

[REDACTED] 62

[REDACTED] 63

Spis rycin

- Rys. 1. Rozkład wieku pacjentów z rakiem szyi i głowy (na podstawie danych KRN 1999-2017) - kobiety. 18
- Rys. 2. Rozkład wieku pacjentów z rakiem szyi i głowy (na podstawie danych KRN 1999-2017) - mężczyźni. 18

Bibliografia

- ACS 2019** American Cancer Society. What are the key statistics about oral cavity and oropharyngeal cancers?, <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>, dostęp online: 2020.11.04.
- AE Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza ekonomiczna, Warszawa.
- AEK Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza efektywności klinicznej, Warszawa.
- AWA Erbitux 2018** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/223/AW/223_AW_4_OT_4331.43.2018_ERBITUX_2019.02.25.pdf, dostęp online: 2020.11.04.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- BIA Keytruda RCC** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/AW/Keytruda-RCC-BIA.pdf, dostęp online: 2020.11.04
- Burtness 2019** Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.
- CancerMpa ct [2018]** Kantar Health, Treatment Architecture: United States Head and Neck Cancer, in CancerMPact®. 2018.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 2020.11.04.
- Cooper 2012** Cooper JS, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 84, no. 5, p. 119, 2012.
- Dane KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- GABI 2017a** Generics and Biosimilar Initiative. Overview of the patent expiry of (non-)tyrosine kinase inhibitors approved for clinical use in the EU and the US. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2017;6(2):89-96. <http://gabi-journal.net/overview-of-the-patent-expiry-of-non-tyrosine-kinase-inhibitors-approved-for-clinical-use-in-the-eu-and-usa.html>, dostęp: 2020.12.04
- GABI 2017b** Generics and Biosimilar Initiative. Patent expiry dates for biologicals: 2017 update. <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html>, dostęp: 2020.12.04
- Horiot 1992** Horiot JC, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*, vol. 25, no. 4, pp. 231-41, 1992.
- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers, 2019, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp online: 2020.11.04.

- Pignon 2009** Pignon JP. et al., Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients, *Radiother Oncol*, vol. 92, no. 1, pp. 4-14, 2009.
- PTOK 2013aktualizacja 20140807** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nabl_onkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf, dostęp online: 2020.11.04.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Seiwert 2005** Seiwert TY, Cohen EE. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1341-8.
- Sivanandan 2004** Sivanandan R, et al. Long-term results of 100 consecutive comprehensive neck dissections: implications for selective neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 130, no. 12, pp. 1369-73, 2004.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)
- WHO 2014** WHO Union of International Cancer Control. 2014 Review of the Cancer Medicines in the WHO List of Essential Medicines. Locally advanced squamous carcinoma of the head and neck., 2014, www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck.pdf, dostęp online: 2020.11.04.