



IGNORANTIA NOCET

Rozlytrek[®] (entrektynib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 28.06.2023 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 02-661
ul. Modra 90/1117

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana 28 czerwca 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 lutego 2023 r.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2. Analiza wpływu na budżet.....	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy	13
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	26
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	27
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	27
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	28
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	28
2.6. Analiza kosztów	29

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	30
2.6.2. Modelowanie kosztów	32
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	37
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	41
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	41
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	41
3. Analiza wrażliwości	47
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	58
5. Aspekty etyczne i społeczne	59
6. Założenia i ograniczenia	61
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	63
8. Załączniki	66
8.1. Oszacowanie poziomu diagnostyki NTRK.....	66
8.2. Uzasadnienie kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	67
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	68
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	70
9. Spis tabel	72
10. Spis rysunków	75
11. Bibliografia.....	76

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
ENT	entrektytib
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MASC	ang. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i> - rak wydzielniczy analogu sutka
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NTRK	ang. <i>neurotrophic tyrosine kinase receptor</i> – receptor kinazy tyrozynowej dla neurotrofin
PLN	polski złoty
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
ROS1	ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1

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 Rozlytrek® (entrektynib, ENT) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.

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 oraz dzieci i młodzież w wieku od 12 lat, z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz danych historycznych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących refundacji leków.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której ENT nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, stosowany jest komparator zbiorczy - BSC (rozumiane jako zbiór opcji terapeutycznych zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektynibem) zdefiniowany w *Analizie problemu decyzyjnego*. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której ENT stosowany w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, będzie finansowany ze środków publicznych.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w *Programie lekowym* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

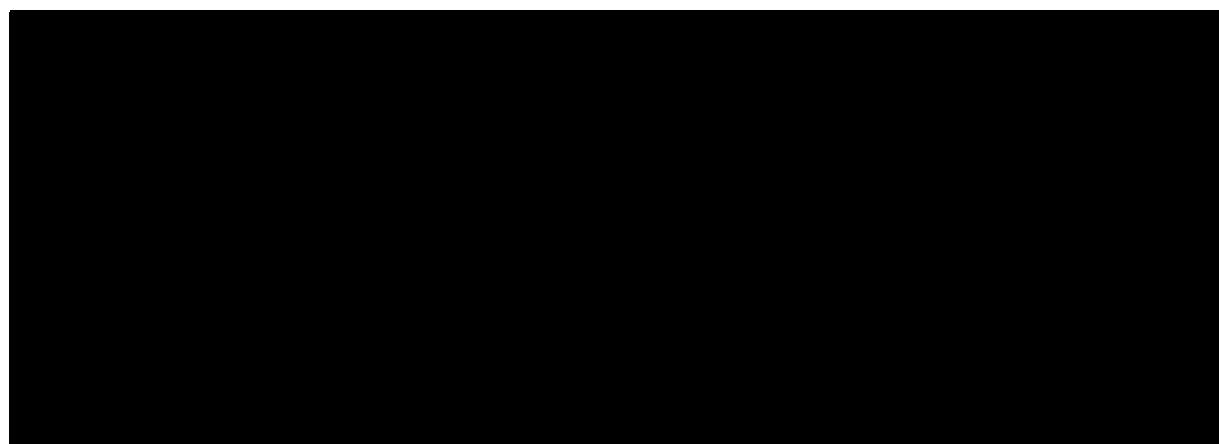
Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu po progresji choroby, kosztu leczenia paliatywnego oraz kosztu leczenia działań niepożądanych.



Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji



*wielkość stanowiąca pełny potencjał rynkowy leku wnioskowanego wskazania refundacyjnego

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

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

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. W przypadku chorych, dla których do tej pory nie były dostępne żadne zadowalające opcje terapeutyczne, lekarze teraz będą mogli zastosować terapię lekiem Rozlytrek®, który jest dedykowany tym chorym.

W konsekwencji finansowanie leku Rozlytrek® zapewni chorym z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Rozlytrek® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

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

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 Rozlytrek® (entrektynib, ENT) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rozlytrek® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, 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 MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego. Liczebność populacji docelowej uwzględnionej w analizie podstawowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz danych historycznych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących refundacji leków.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (komparator zbiorczy - BSC).
 5. 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.
 6. 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.
 7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
-

8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2024 do grudnia 2025. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach *Programu lekowego*, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących *Program lekowy*.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych 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 publiczny¹)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

2.4. Scenariusze porównywane

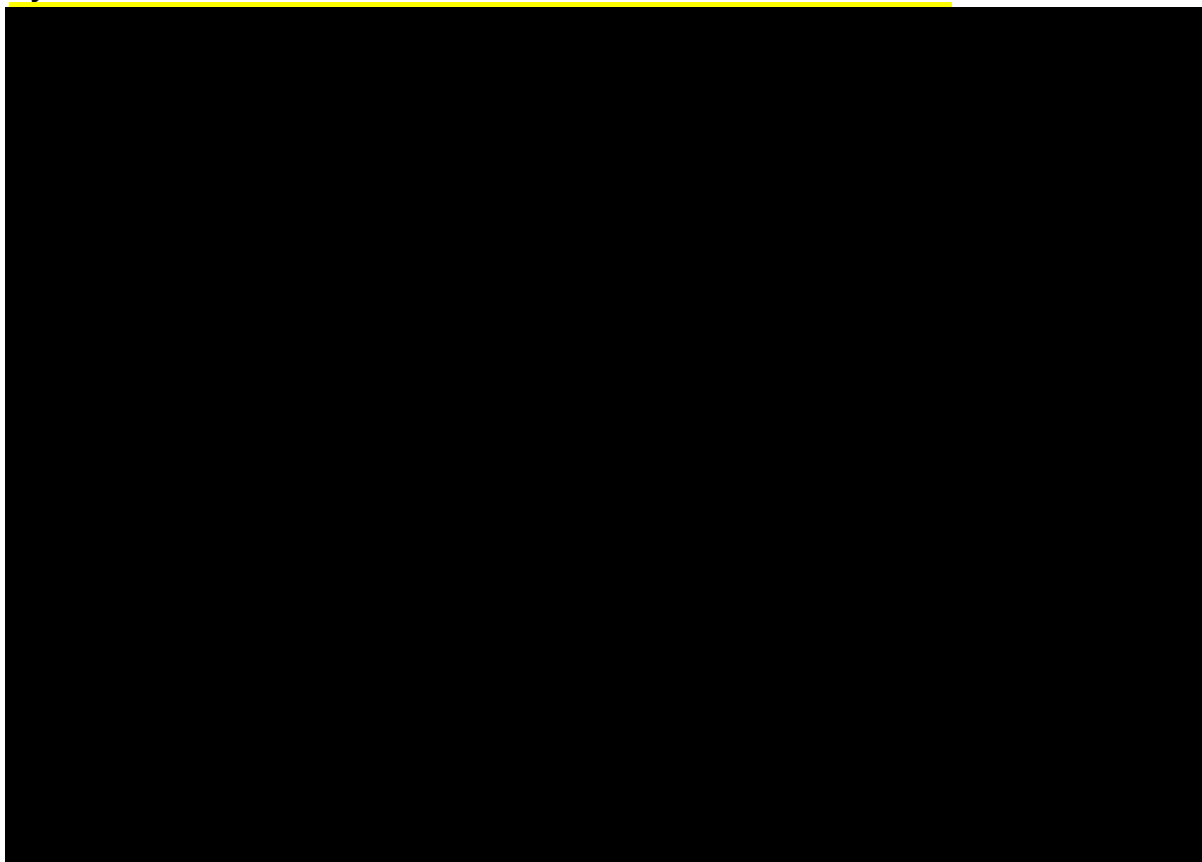
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w *Programie lekowym* i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.2.).

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.

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

Rysunek 1.



2.5. Populacja

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

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o *ChPL Rozlytrek*®. Zgodnie z *ChPL Rozlytrek*®, entrektytib wskazany jest w leczeniu:

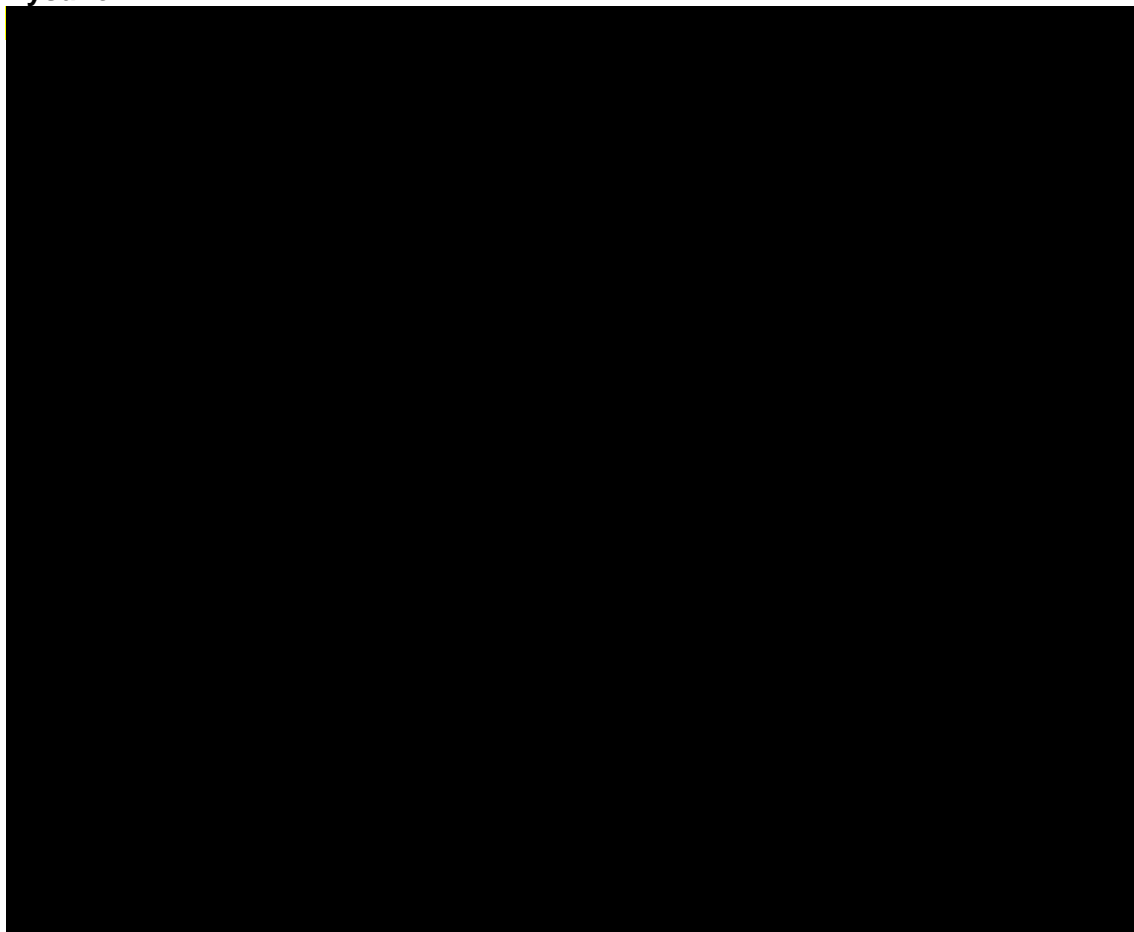
- dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (*NTRK*, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase),
 - u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz
 - którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* oraz
 - dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.

- dorosłych z *ROS1*-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami *ROS1*.

2.5.1.1. Liczebność populacji chorych z NTRK

W ramach badań klinicznych dla entrektynibu uwzględnieni zostali chorzy z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej z nowotworem: kości (mięsaki), podścieliskowym przewodem pokarmowym (mięsaki GIST), tkanek miękkich (mięsaki inne niż GIST), płuca, ślinianki (rak wydzielniczy analogu sutka), piersi, tarczycy, jelita grubego, mózgu i ośrodkowego układu nerwowego (guzy OUN), głowy i szyi, trzustki, dróg żółciowych, przewodu pokarmowego (żołądka, jelita cienkiego, przełyku, wątroby), nadnercza, męskich narządów płciowych (rak prącia i gruczołu krokowego), a także z nowotworami ginekologicznymi (jajnika, endometrium), guzami neuroendokrynnymi, nerwiakiem zarodkowym i czerniakiem u dzieci. Na poniższym rysunku przedstawiono schemat oszacowania liczby chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK w horyzoncie BIA.

Rysunek 2.



[REDACTED]

Liczbę zachorowań na poszczególne typy nowotworów określono na podstawie danych za rok 2020 z raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [*Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku*]. [REDACTED]

[REDACTED]

Odsetek pacjentów z fuzją genu NTRK określono na podstawie wytycznych *ESMO*, raportu *AOTMiT Rozlytrek 2021*, opracowania *Roche NTRK 2022* oraz publikacji *Marchetti 2022*, *Okamura 2018*, *Menon 2012*, *Pohlodek 2019*, *Stranksy 2014* i *Tognon 2002* (jako średnią arytmetyczną z odnalezionych wartości; [REDACTED]

[REDACTED]

Dane, przyjęte w wariacie prawdopodobnym, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Odsetek pacjentów z fuzją genu NTRK

Grupa nowotworów	Typ nowotworu	Odsetek chorych z fuzją NTRK						Źródło odsetka chorych z NTRK uwzględnionego w analizie podstawowej
		Wariant podstawowy	ESMO	Marchetti 2022	Okamura 2018	AOTMiT Rozlytrek 2021	Inne źródła	
Mięsaki	Włókniako-mięsak typu dziecięcego	95,00%	b.d.	b.d.	b.d.	95%	b.d.	AOTMiT Rozlytrek 2021
	Mięsaki	0,88%	<1%	b.d.	0,76%	1%	b.d.	Okamura 2018; AOTMiT Rozlytrek 2021
Rak płuca	NDRP	0,73%	0,25%	0,0024	0,18%	1,50%	1,50%	ESMO; Marchetti 2022; Okamura 2018; AOTMiT Rozlytrek 2021; Roche NTRK 2022
Rak wydzielniczy analogu sutka	MASC	93,70%	89,10%	b.d.	0,965	0,955	>90%	ESMO; Okamura 2018; AOTMiT Rozlytrek 2021; Roche NTRK 2022
Rak piersi	Rak piersi wydzielniczy	93,33%	96%	b.d.	92%	92%	>90%	ESMO; Okamura 2018; AOTMiT Rozlytrek 2021; Roche NTRK 2022
	Rak piersi niewydzielniczy	0,10%	<0,1%	b.d.	b.d.	b.d.	0,10%	Stransky 2014, Tognon 2002, Pohlodek 2019
Rak tarczycy	Rak tarczycy	2,41%	1,60%	b.d.	2,34%	b.d.	3,30%	ESMO; Okamura 2018; Roche NTRK 2022
Rak jelita grubego	Rak jelita grubego	1,03%	0,46%	0,22%	1%	2%	1,50%	ESMO; Marchetti 2022; Okamura 2018; AOTMiT Rozlytrek 2021; Roche NTRK 2022
Guzy OUN	Glejak dziecięcy	2,18%	1,30%	1%	5,30%	b.d.	1,10%	ESMO; Marchetti 2022; Okamura 2018; Roche NTRK 2022
Nowotwory głowy i szyi	Nowotwory głowy i szyi	0,27%	0,24%	b.d.	0,38%	b.d.	0,20%	ESMO; Okamura 2018; Roche NTRK 2022

Grupa nowotworów	Typ nowotworu	Odsetek chorych z fuzją NTRK						Źródło odsetka chorych z NTRK uwzględnionego w analizie podstawowej
		Wariant podstawowy	ESMO	Marchetti 2022	Okamura 2018	AOTMiT Rozlytrek 2021	Inne źródła	
Rak trzustki	Rak trzustki	0,51%	0,30%	0,17%	0,6%	1%	b.d.	<i>ESMO; Marchetti 2022; Okamura 2018; AOTMiT Rozlytrek 2021</i>
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	0,26%	b.d.	0,26%	b.d.	b.d.	b.d.	<i>Marchetti 2022</i>
Nowotwory ginekologiczne	Rak jajnika	0,66%	b.d.	0,31%	b.d.	1%	b.d.	<i>Marchetti 2022; AOTMiT Rozlytrek 2021</i>
	Rak endometrium	1,00%	<1%	1,01%	b.d.	1%	b.d.	<i>AOTMiT Rozlytrek 2021</i>
Rak dróg żółciowych	Rak dróg żółciowych	0,23%	0,25%	0,20%	b.d.	4%	3%	<i>ESMO; Marchetti 2022</i>
Rak żołądka i przewodu pokarmowego (inne)	Rak żołądka i przewodu pokarmowego	0,38%	0,60%	0,16%	b.d.	b.d.	b.d.	<i>ESMO; Marchetti 2022</i>
Rak nadnercza	Rak nadnercza	0,31%*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	<i>Okamura 2018</i>
Nowotwory męskich narządów płciowych	Rak prącia	0,69%**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	<i>Menon 2012</i>
	Rak gruczołu krokowego	0,69%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,69%	<i>Menon 2012</i>
Czerniak	Czerniak u dzieci	3%	0,30%	2%	11,11%	b.d.	0,30%	<i>ESMO; Marchetti 2022; Okamura 2018; Roche NTRK 2022</i>

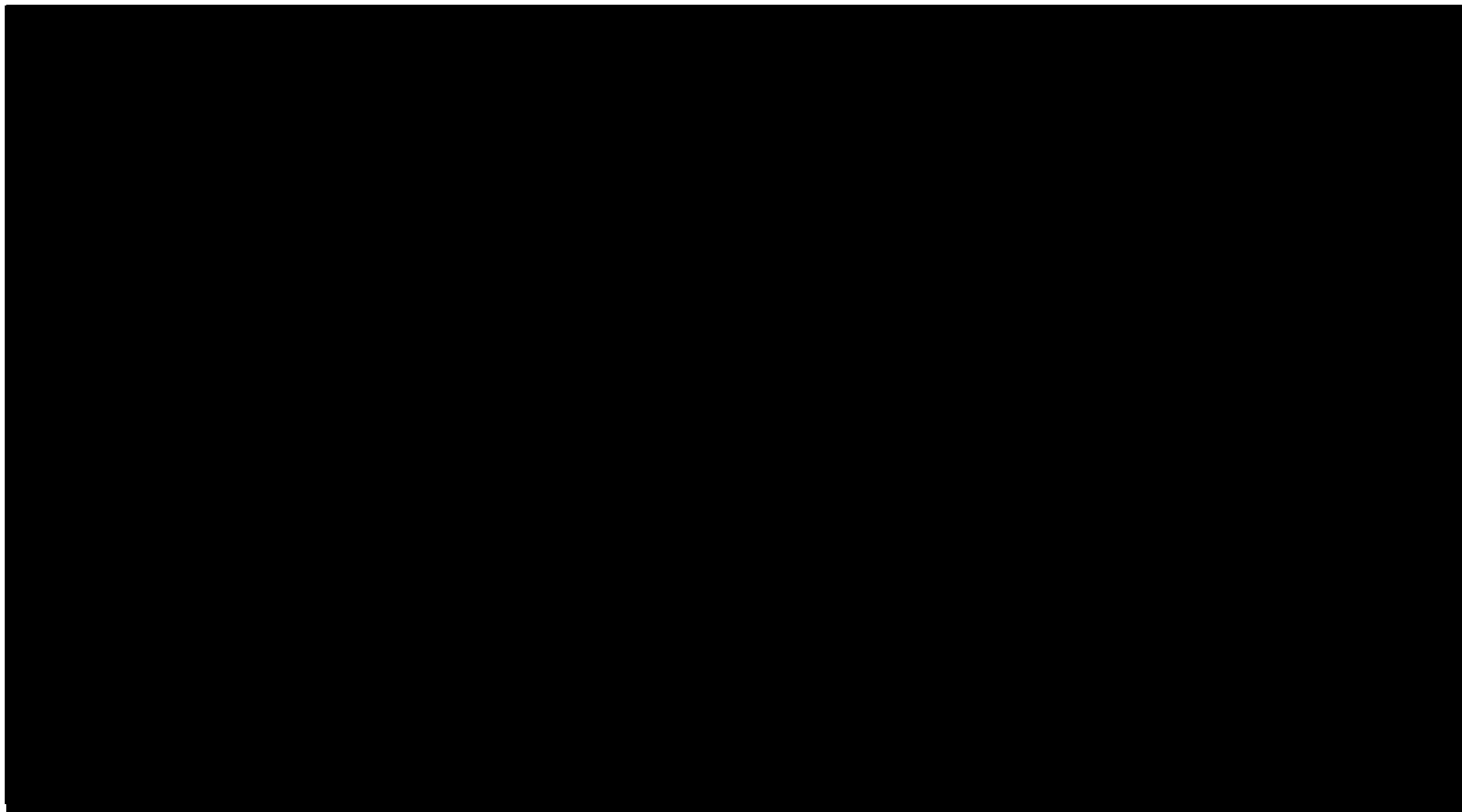
*wartość dla nowotworów ogółem [*Okamura 2018*]

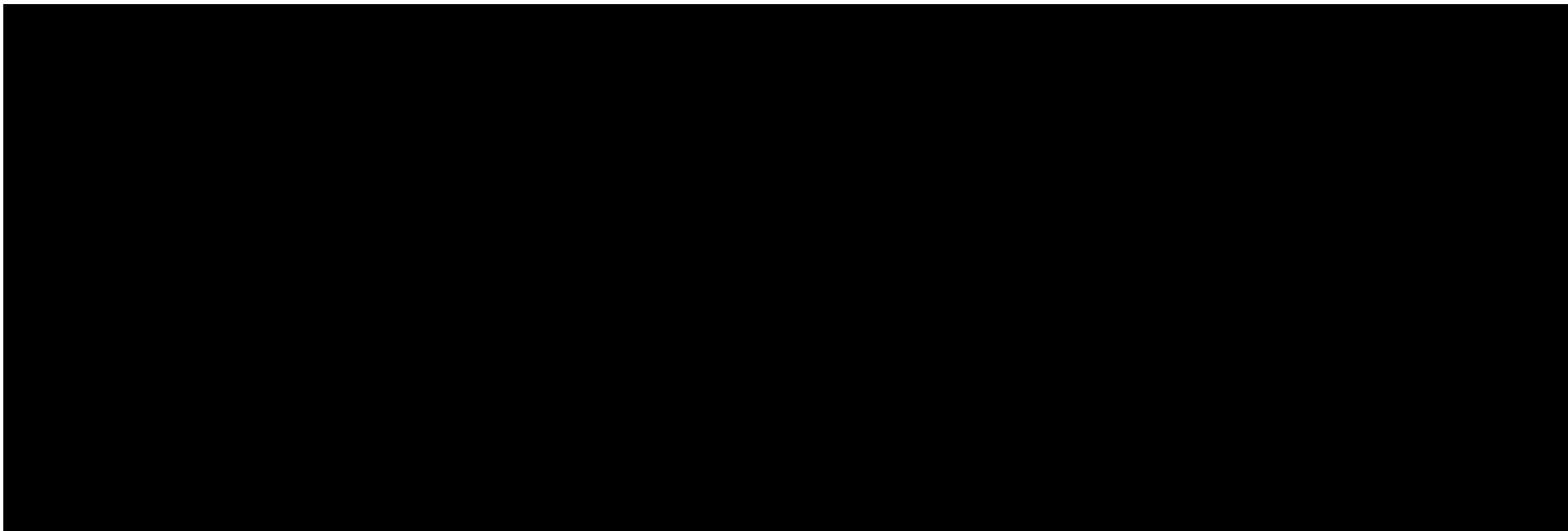
**wartość dla raku gruczołu krokowego [*Menon 2012*]

Następnie, mnożąc liczbę zachorowań na poszczególne typy nowotworu, przez odpowiadający mu odsetek chorych z fuzją NTRK, oszacowano liczbę zachorowań z fuzją NTRK w Polsce dla każdego ze wskazań. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 2.

Dane do oszacowania liczby zachorowań na poszczególne nowotwory z fuzją NTRK





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

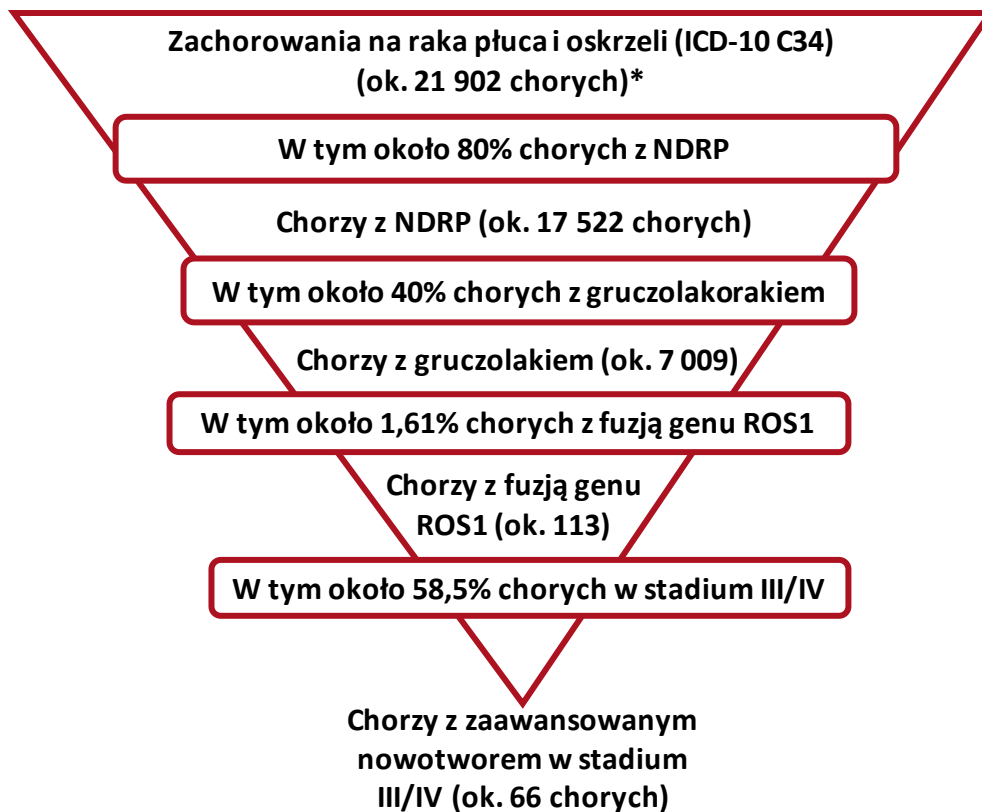
[Redacted text block]

Tabela 3.

2.5.1.2. Liczebność populacji chorych z ROS1

Na poniższym rysunku przedstawiono metodykę oszacowania obecnej liczby dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III/IV:

Rysunek 3.
Schemat oszacowania populacji chorych z ROS1

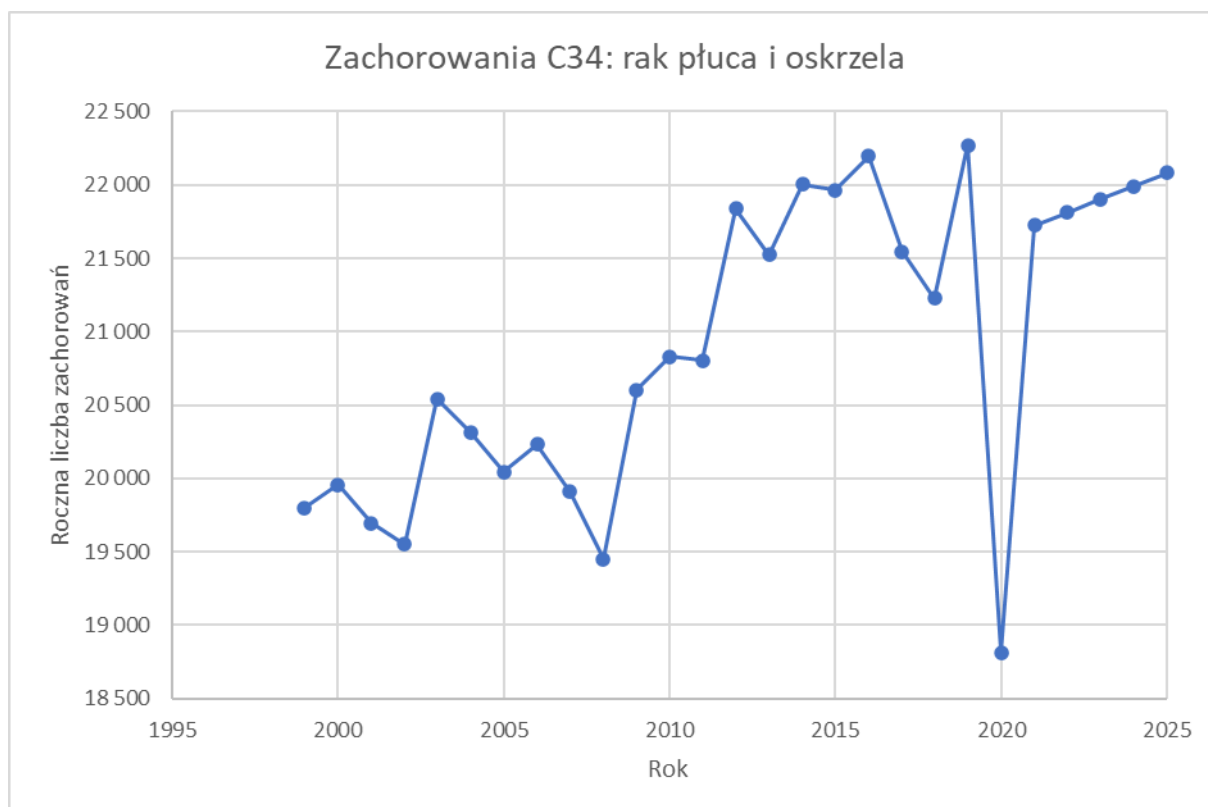


*prognoza na rok 2023

Liczbę chorych z nowotworami płuca i oskrzela (ICD-10 C34) określono na podstawie danych z lat 1999-2020 z danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (dalej KRN) [KRM]. Za pomocą

regresji liniowej wykonano prognozę trendu zapadalności na lata 2021-2025, obejmujące pierwszy i drugi rok horyzontu czasowego BIA. Na rysunku poniżej przedstawiono prognozę zapadalności na nowotwór C34.

Rysunek 4.
Liczba zachorowań na nowotwory płuca i oskrzela (dane KRN i prognoza)



Odsetek pacjentów z NDRP (80%) określono na podstawie danych z artykułu medycyny praktycznej [Kruczała 2021]. Zgodnie z danymi z publikacji epidemiologicznych, chorzy w fuzją genu ROS1 to przede wszystkim chorzy z gruczolakorakiem. Przykładowo, w publikacji He 2019, za wyjątkiem 3 przypadków raka płaskonabłonkowego, wszyscy chorzy z rozpoznaną fuzją ROS1 byli to chorzy z gruczolakorakiem, natomiast w publikacji Sun 2019 nie było chorych z mutacją genu ROS1 w raku płaskonabłonkowym (zidentyfikowano jedynie chorych z gruczolakorakiem). Dodatkowo, należy zauważyć, że w badaniu PROFILE 1001, chorzy z gruczolakorakiem stanowili powyżej 96% chorych [Shaw 2019, Shaw 2014a, Shaw 2014].

Odsetek chorych z gruczolakorakiem określono na poziomie 40% w oparciu o dane zaprezentowane w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 31/2011, które pozostają zbieżne z aktualnymi danymi literaturowymi zaprezentowanymi w Myers 2020. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę chorych z NDRP oraz z gruczolakorakiem.

Tabela 4.
Szacowana liczba chorych z NDRP i gruczolakorakiem

Rok	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba chorych NDRP	21 722	21 812	21 902	21 993	22 083
Liczba chorych NDRP z gruczolakorakiem	6 951	6 980	7 009	7 038	7 066

Odsetek pacjentów z fuzją genu ROS1 określono na podstawie metaanalizy danych z 13 publikacji: *Bergethon 2012, He 2019, Liu 2020, Sacher 2016, Singal 2019, Suh 2016, Sun 2019, Volckmar 2019, Warth 2014, Zeng 2018, Zhang 2019, Zhou 2016, Zhu 2019*. Na tym etapie wyznaczono średni, minimalny oraz maksymalny odsetek pacjentów z fuzją genu ROS1, które następnie posłużyły do określenia liczebności w populacji dla wariantu prawdopodobnego, minimalnego oraz maksymalnego. W tabeli poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie.

Tabela 5.
Dane do oszacowania odsetka chorych z fuzją genu ROS1

Publikacja	Populacja	Kraj	N	Odsetek ROS1
Bergethon 2012	NDRP	USA	1 073	1,68%
He 2019	NDRP	Chiny	6 235	1,70%
Liu 2020	NDRP	Chiny	1 017	2,85%
Sacher 2016	NDRP	USA	2 237	0,89%
Singal 2019	NDRP	USA	4 064	1,03%
Suh 2016	NDRP	USA	6 832	1,46%
Sun 2019	NDRP	Chiny	3 081	1,27%
Volckmar 2019	NDRP	Niemcy	3 000	0,50%
Warth 2014	NDRP	Niemcy	1 478	0,61%
Zeng 2018	NDRP	Chiny	1 466	1,50%
Zhang 2019	NDRP	Chiny	6 066	2,59%
Zhou 2016	NDRP	Chiny	1 165	2,32%
Zhu 2019	NDRP	Chiny	2 617	2,56%

W wariantcie prawdopodobnym przyjęto odsetek chorych z fuzją genu ROS1 wynoszący 1,61% oszacowany jako średnią z danych z powyższej tabeli ważoną liczebnością prób w poszczególnych badaniach. W wariantcie minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio najmniejszą wartość (0,50%) oraz największą (2,85%).

Odsetek chorych z zaawansowanym nowotworem w stadium uogólnionym (IV) lub regionalnym (III) określono na podstawie raportu *AOTMiT Rozlytrek 2021*. Przyjęta w analizie wartość wyniosła 58,5%.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczby chorych spełniających kryteria włączenia do terapii entrektynibem w ramach wskazania ROS1.

Tabela 6.
Oszacowanie liczby chorych spełniających kryteria włączenia do terapii entrektynibem w ramach wskazania ROS1

Wariant	Chorzy z fuzją genu ROS1		Chorzy z fuzją genu ROS1 w zaawansowanym stadium III lub IV	
	2024	2025	2024	2025
Minimalny	35	35	21	21
Prawdopodobny	114	114	66	67
Maksymalny	201	202	117	118

2.5.1.3. Łączna liczebność populacji chorych

Uwzględniając liczebność populacji chorych na NTRK i ROS1 oszacowano łączną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji badanej dla wnioskowanej technologii medycznej.

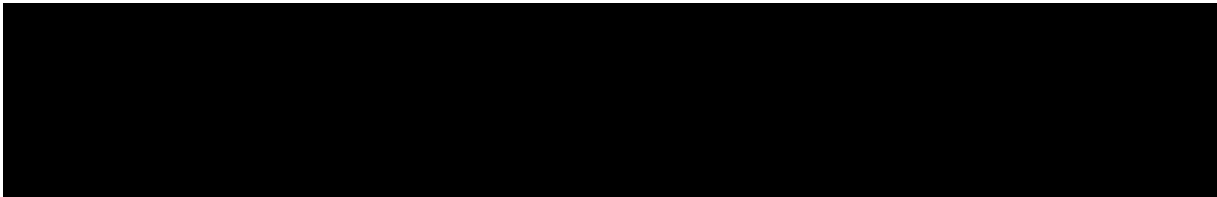
Tabela 7.
Liczba chorych (nowych w kolejnych latach horyzontu czasowego) stanowiąca populację, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

--

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wskazanie wnioskowane obejmuje węższą populację niż zarejestrowane, określone w *ChPL Rozlytrek®*. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) obejmuje dorosłych chorych oraz dzieci i młodzież od 12 roku życia, z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu NTRK. Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Populacja docelowa (obejmująca nowych chorych w każdym roku), wskazana we wniosku



2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie entrektynib jest w Polsce refundowany (od stycznia 2023 roku) w ramach *Programu lekowego leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej* (B.6). Niemniej jednak brak jest jeszcze danych refundacyjnych, które pozwoliłyby na oszacowanie wielkości populacji stosującej obecnie ENT w ramach wskazanego powyżej programu lekowego.

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

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Rozlytrek® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

2.5.4.1. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną obejmuje wszystkich chorych z populacji docelowej (Tabela 8.), u których zdiagnozowano fuzję NTRK (rozdział 8.1.). Przyjęte odsetki diagnozowalności fuzji NTRK w populacji docelowej w 1 i 2 roku analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Diagnozowalność NTRK w populacji docelowej



Przejęto 100% udziałów ENT w rynku, wśród zdiagnozowanych chorych, już w pierwszym roku refundacji, zatem liczebność populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono poniżej.

Tabela 10.

Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej (NTRK)

Wielkość dostaw entrektynibu (Rozlytrek®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.).

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 entrektynibu, lek ten nie będzie stosowany we wnioskowanym wskazaniu. Wielkość populacji, która będzie stosowała wnioskowaną technologię będzie zbieżna z wielkością populacji obecnie stosującą ENT (rozdział 2.5.3).

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 11.

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty po progresji choroby;

- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia wspomagającego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 12.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 12.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty leczenia wspomagającego	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

2.6.1.1. Dawkowanie

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rozlytrek®* określono, że w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin entrektytib podawany jest doustnie w dawce wynoszącej 600 mg raz na dobę. W analizie podstawowej przyjęto dobową dawkę entrektytibu wynoszącą 600 mg

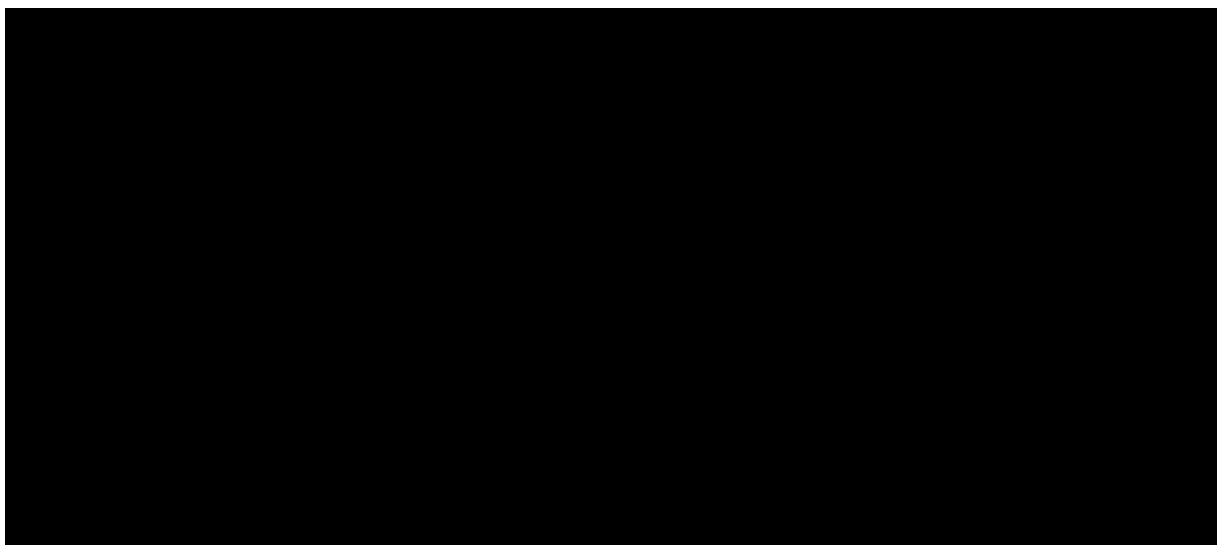
2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w *Programie lekowym* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. W związku z powyższym przyjęto, że lek Rozlytrek® 100 mg opakowanie 30 szt. będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.



(Tabela 13.).

Tabela 13.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)



Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono miesięczny koszt leków. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

2.6.2. Modelowanie kosztów

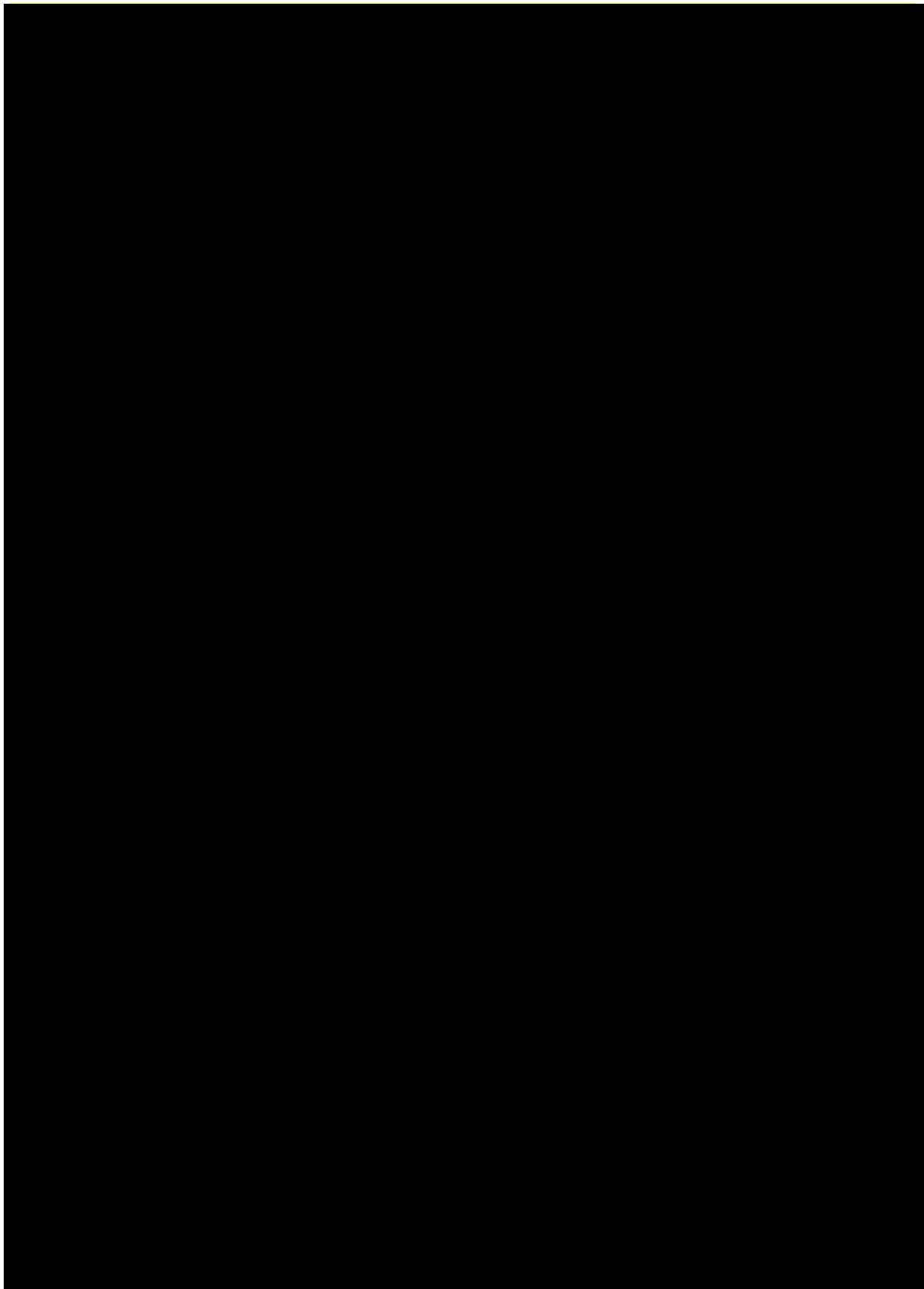
Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na system ochrony zdrowia. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w tygodniowych interwałach². W ten sposób około 1/52 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w 1 tygodniu stycznia, 1/52 populacji po upływie 1 tygodnia itd. Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 52 tygodni terapii, w drugim roku koszt od 53 do 104 tygodnia terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 24 tygodniu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 28 tygodni terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 28 do 80 tygodnia modelu itd. (należy przy tym pamiętać, że terapia wnioskowaną technologią medyczną oraz komparatorami trwa kilka miesięcy w związku z czym, przyjęty sposób kalkulacji nie powoduje zniekształcenia wyników w kolejnych latach analizy, ale pozwala uchwycić koszty kalkulacji leczenia po progresji).

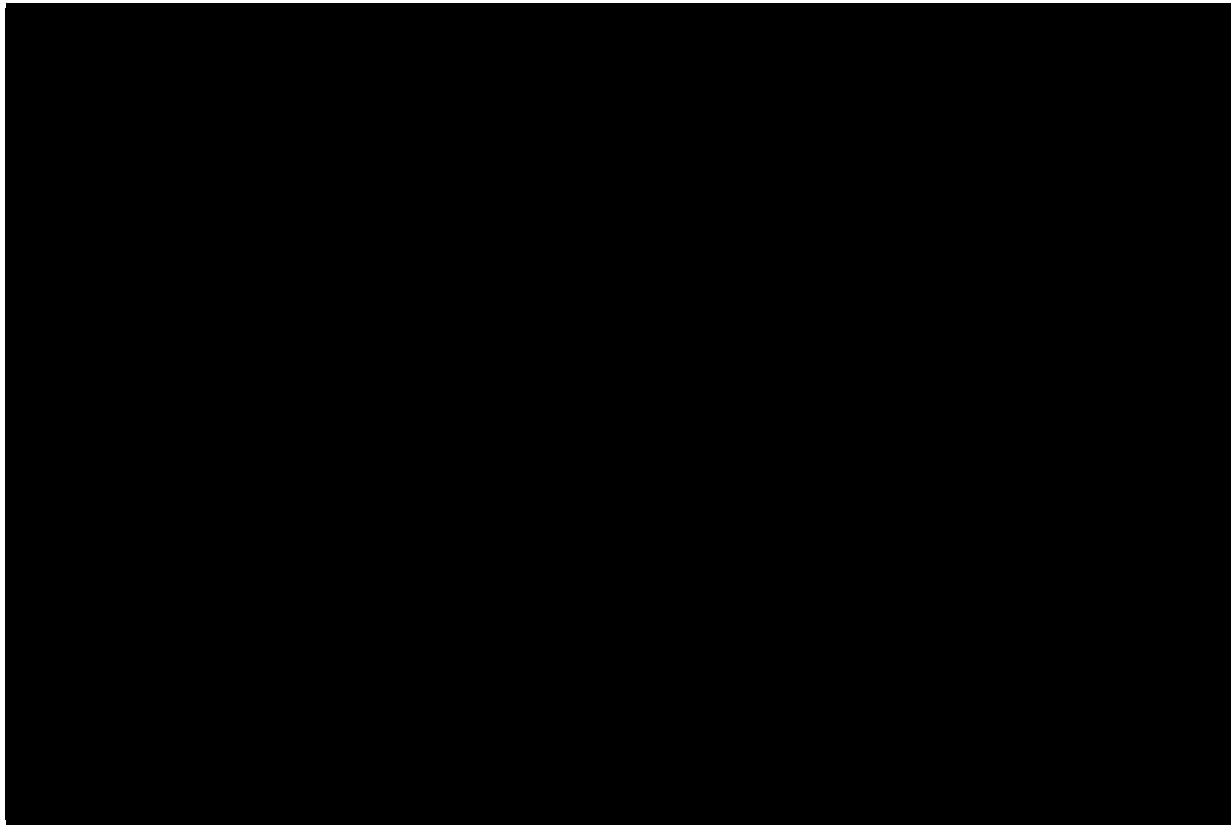
W tabelach poniżej na przykładzie terapii entrektynibem przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Pierwsza tabela przedstawia koszty rocznej terapii chorego wnioskowaną technologią w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia (odpowiedni

² Przyjęto okresy tygodniowe a nie miesięczne z uwagi na fakt, że model analizy ekonomicznej wykonany został z dokładnością do cykli tygodniowych a nie miesięcznych.

tydzień roku), kolejne przedstawiają średnie koszty roczne dla wnioskowanej technologii i komparatora zbiorczego.

Tabela 15.

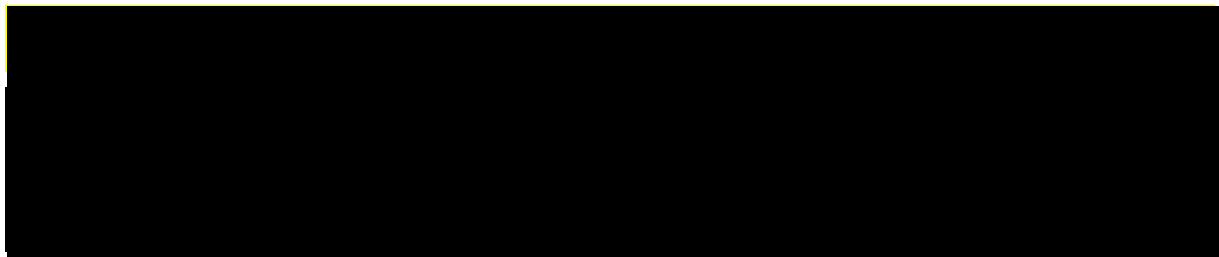




W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono okres w ciągu roku, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające równomierną zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku. Kolejne kolumny reprezentują koszt jaki ponosi chory w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1 roku terapii. Średni roczny koszt leczenia chorego został policzony jako średnia ważona odsetka zaprezentowanego w 2 kolumnie powyższej tabeli i kosztu zaprezentowanego w kolumnie dla odpowiedniego roku leczenia. Średnie koszty roczne (1, i 2 roku terapii) ponoszone w zależności od roku rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Tabela 17.



W kolumnie drugiej, w pierwszym wierszu przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorego rozpoczynającego terapię entrektynibem w 1 roku refundacji, ponoszony w pierwszym roku horyzontu czasowego BIA. W kolumnie trzeciej, wiersz pierwszy przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorego rozpoczynającego terapię w 1 roku BIA, ponoszony w drugim roku horyzontu czasowego BIA itd.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Rozlytrek® w terapii entrektynibem u chorych.

Tabela 18.

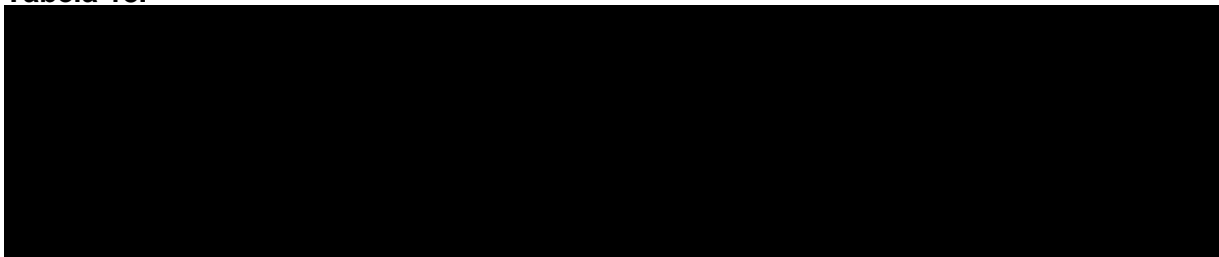
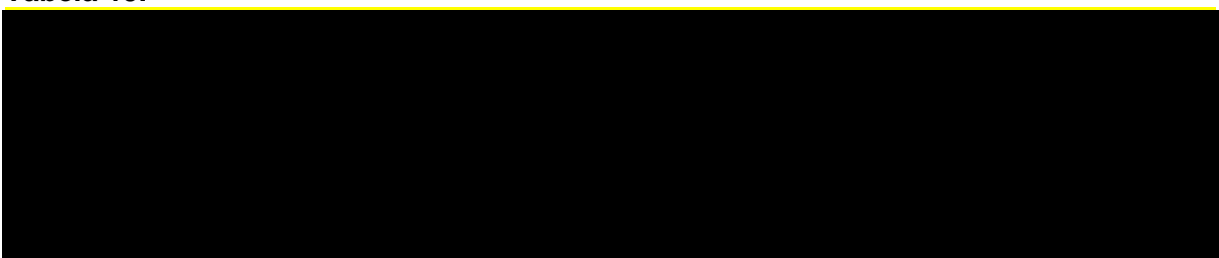


Tabela 19.



W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii komparatorem zbiorczym u chorych w populacji docelowej.

Tabela 20.

Koszty ponoszone w terapii komparatorem zbiorczym w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

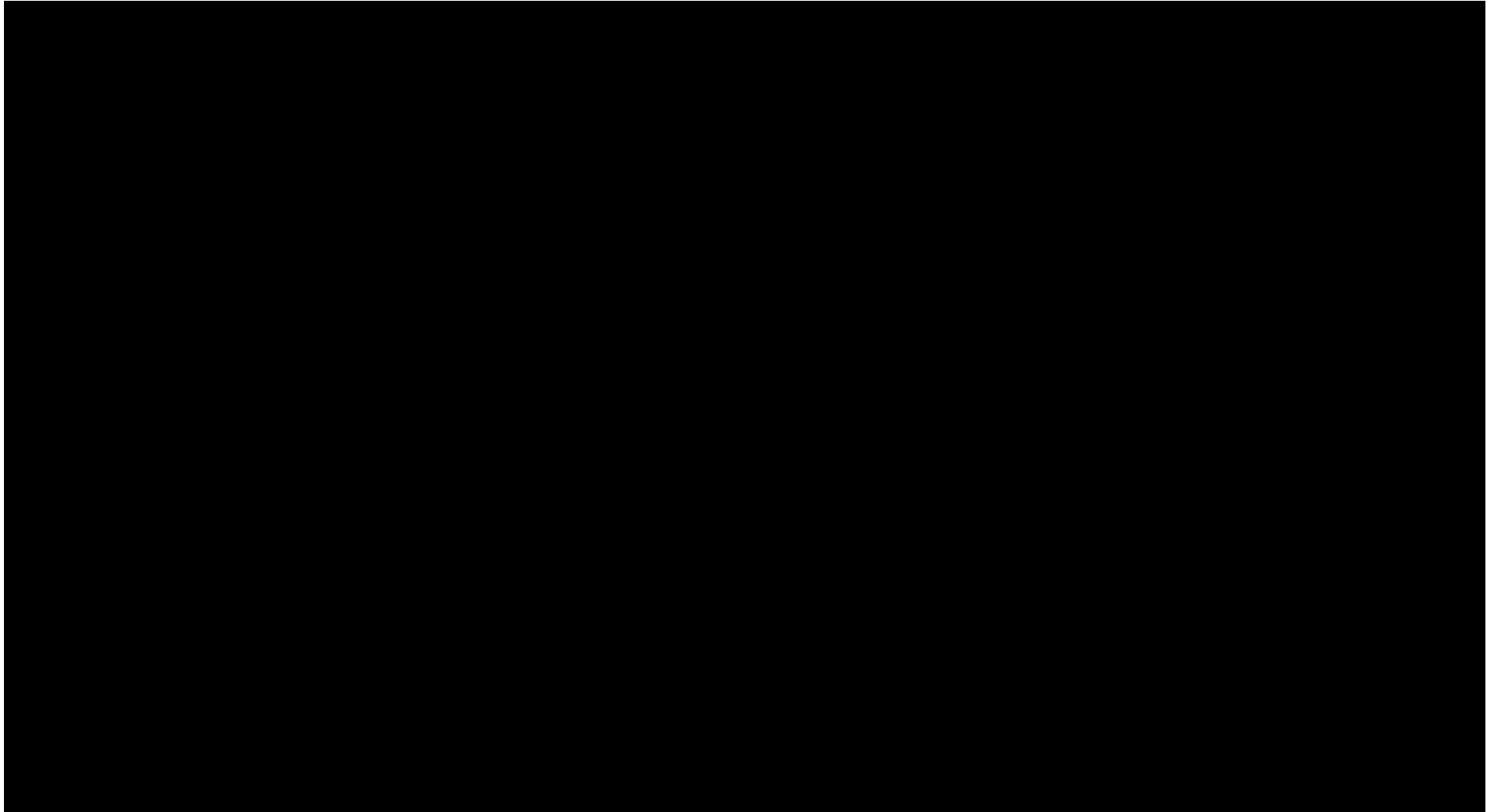
Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	27 489,95	12 150,71	39 640,66

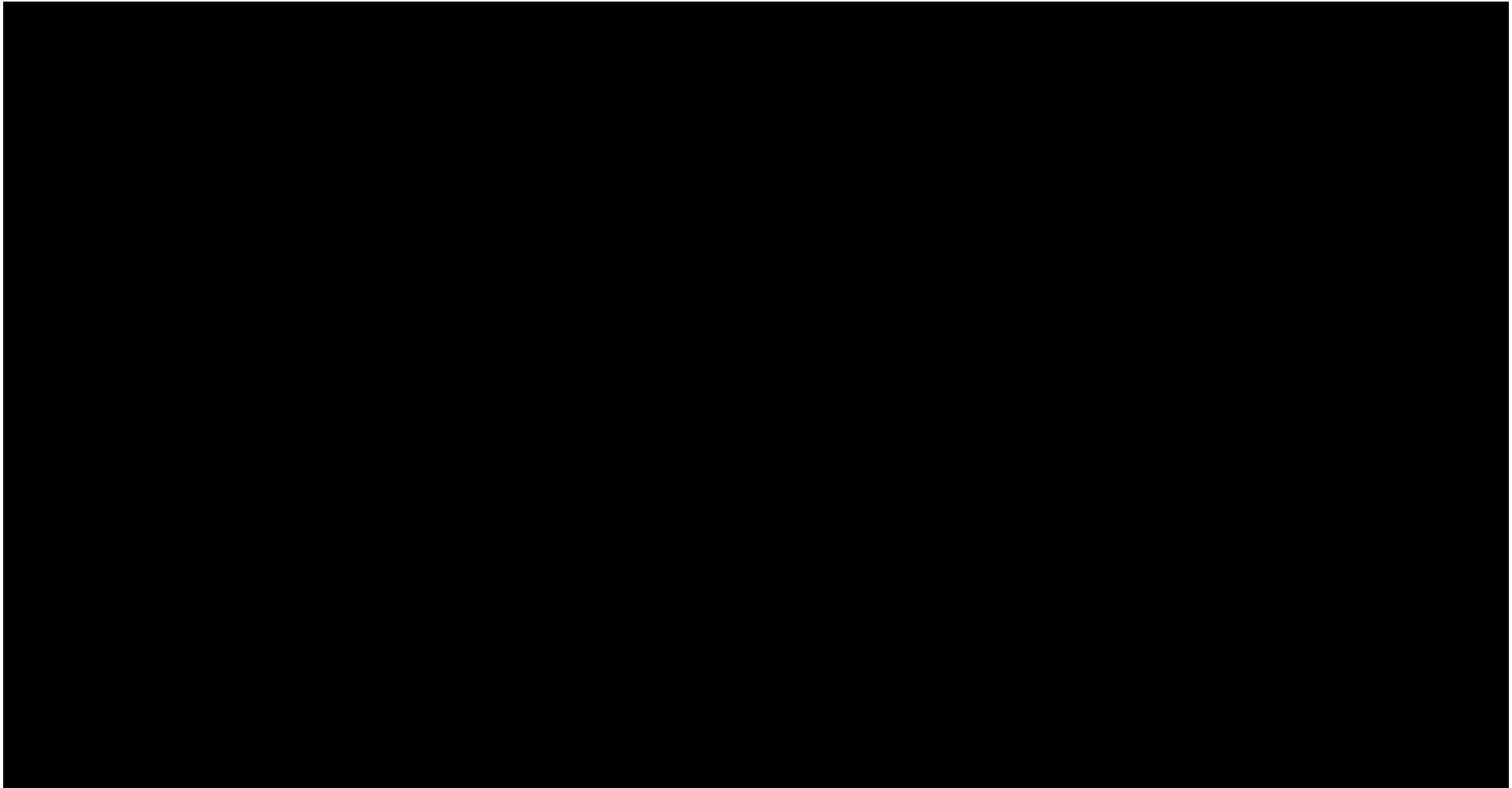
Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
2 rok	n/d	27 489,95	27 489,95

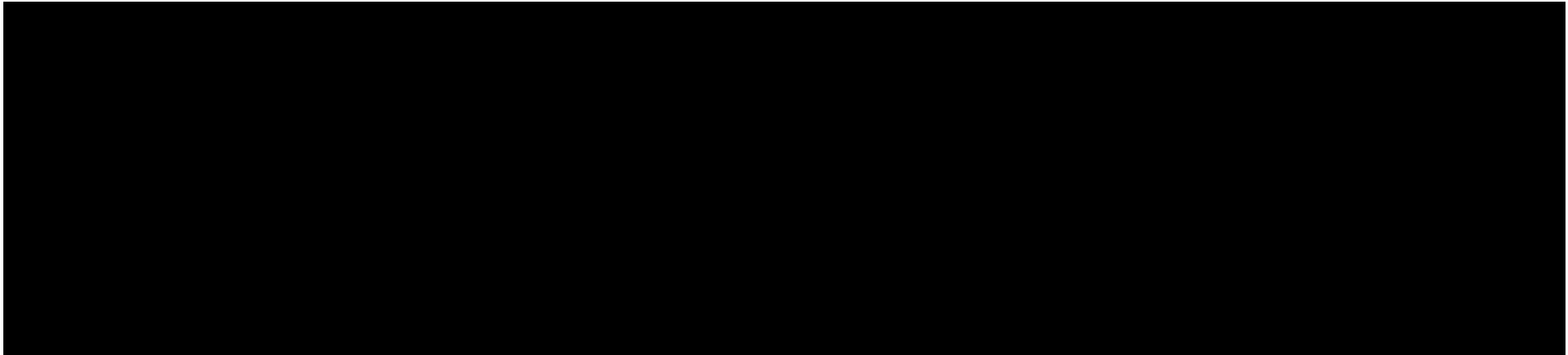
2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet








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, które są zbliżone do wydatków w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej oszacowanej dla pierwszego roku refundacji. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą 

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

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe


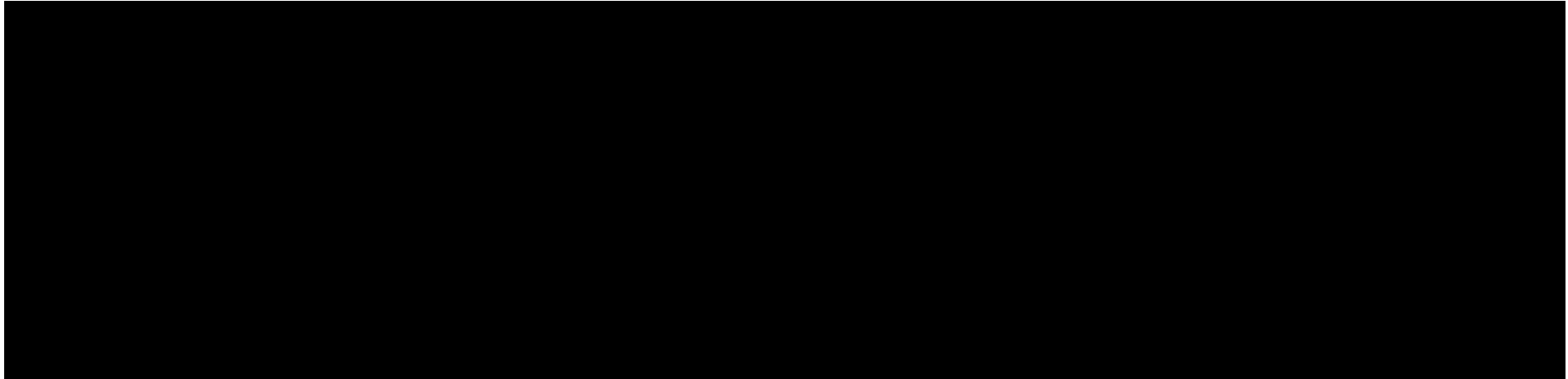
Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z  oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 22.

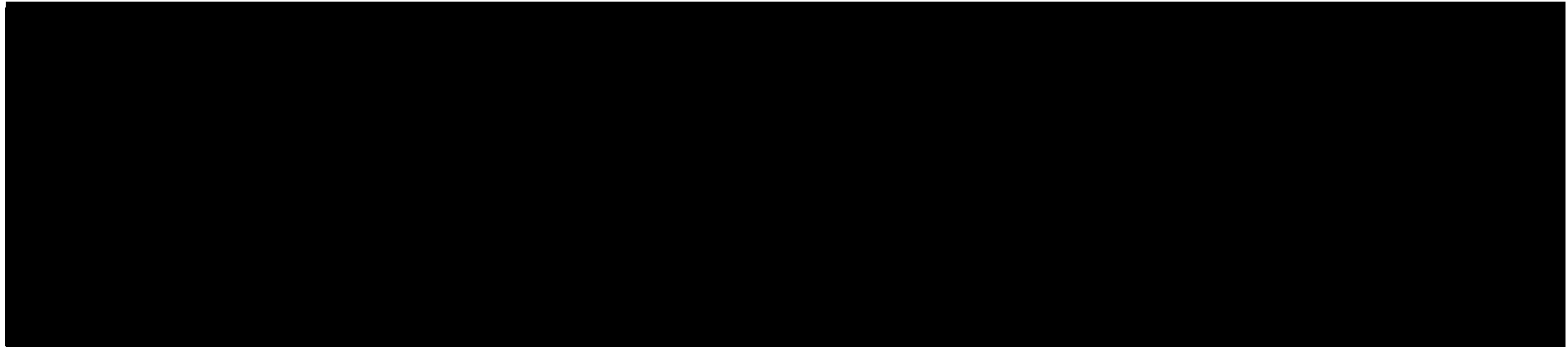
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego 

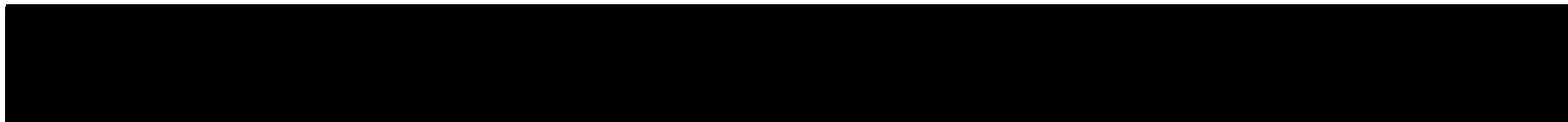


* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 23.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego 

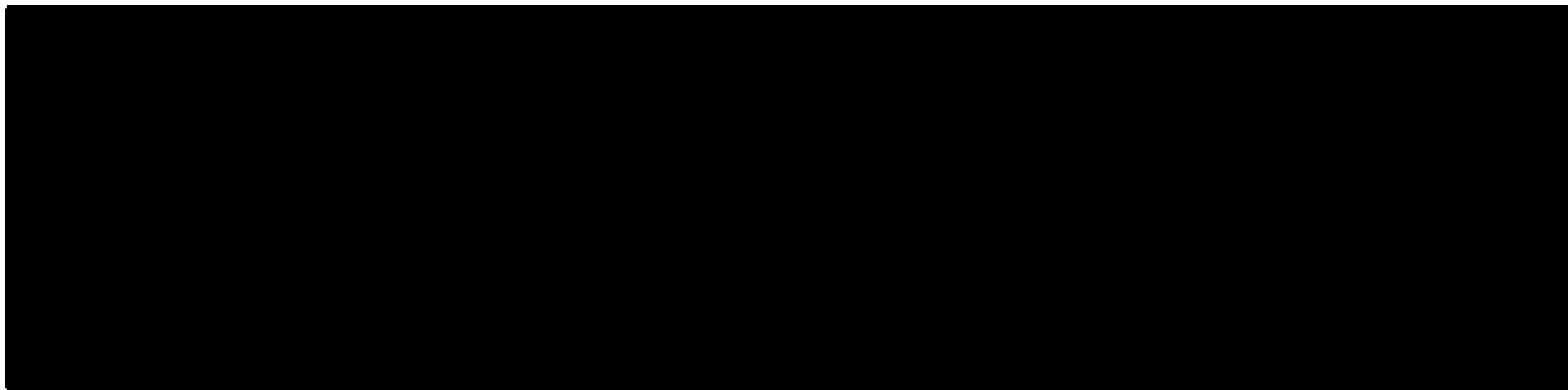




* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 24.

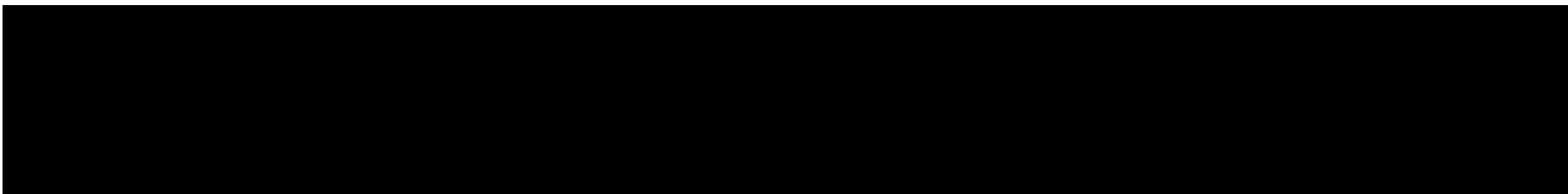
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej 

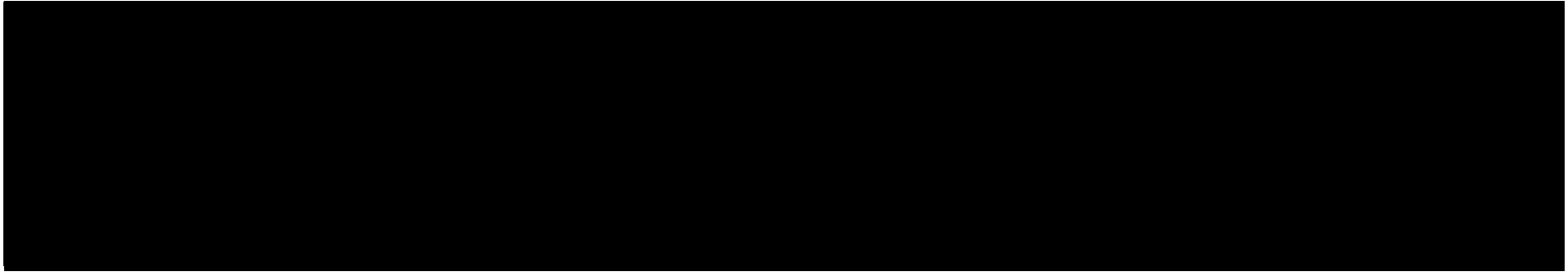


* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 25.

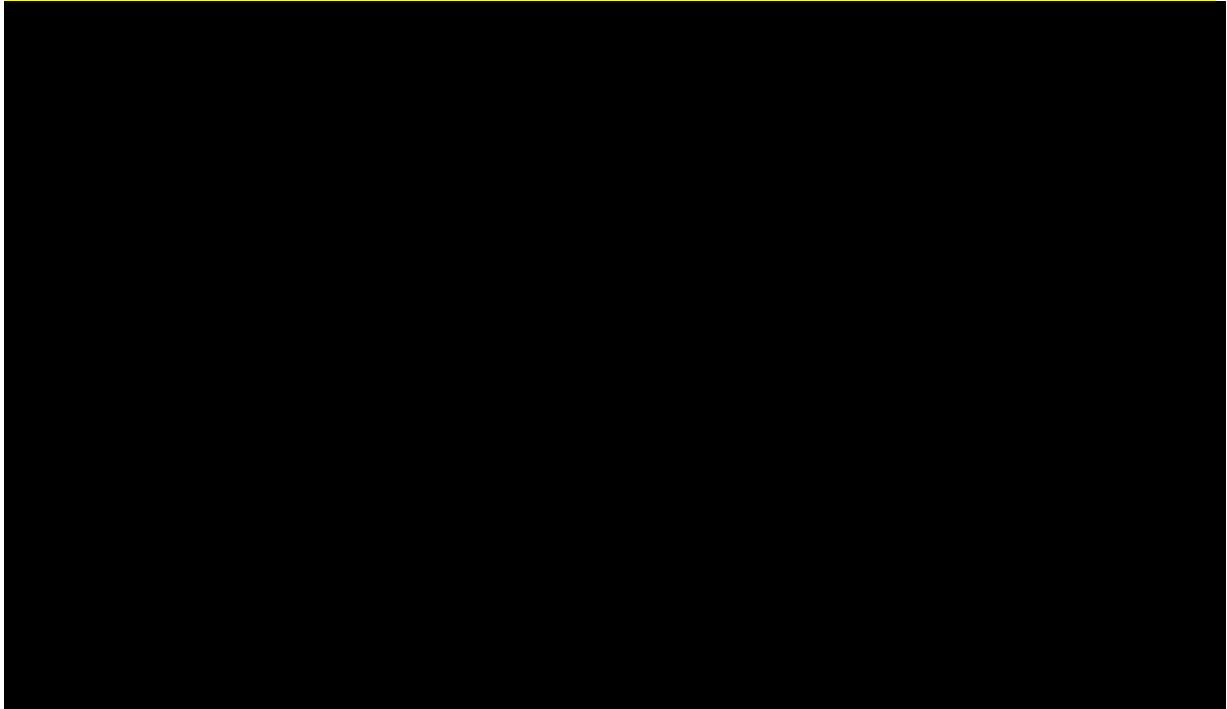
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej 





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

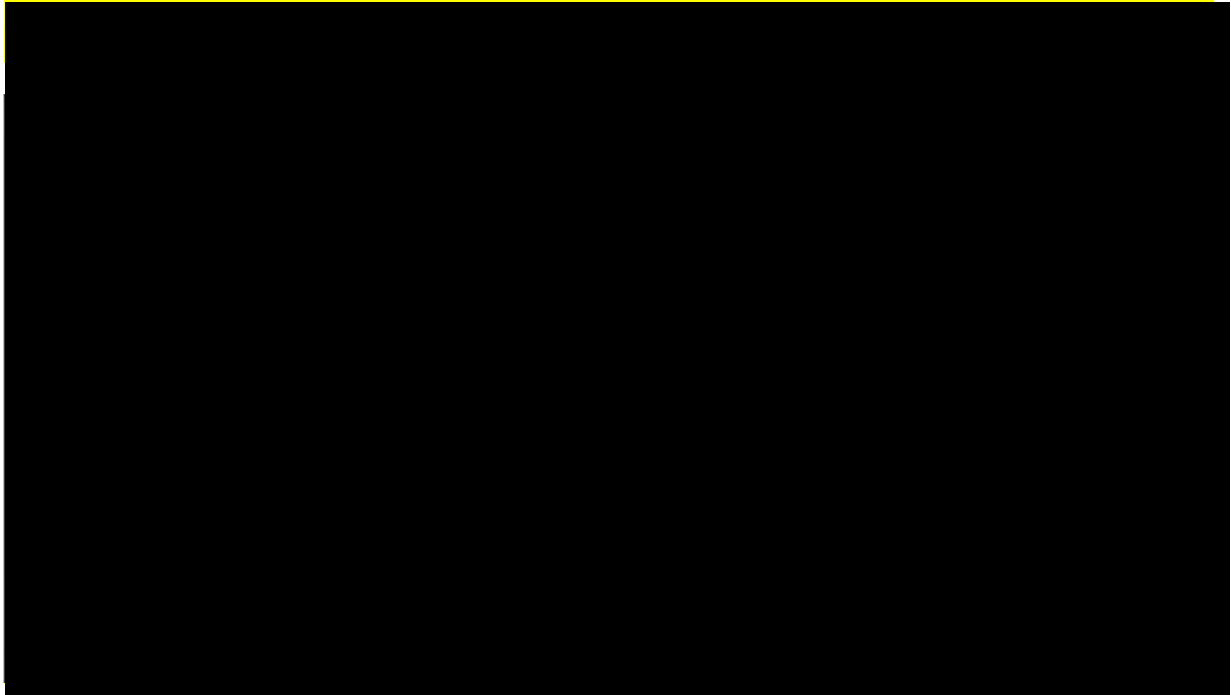
Rysunek 5.



Rysunek 6.



Rysunek 7.



Rysunek 8.



3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla dawkowania i ustalenia się równowagi rynkowej, a także kosztów uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

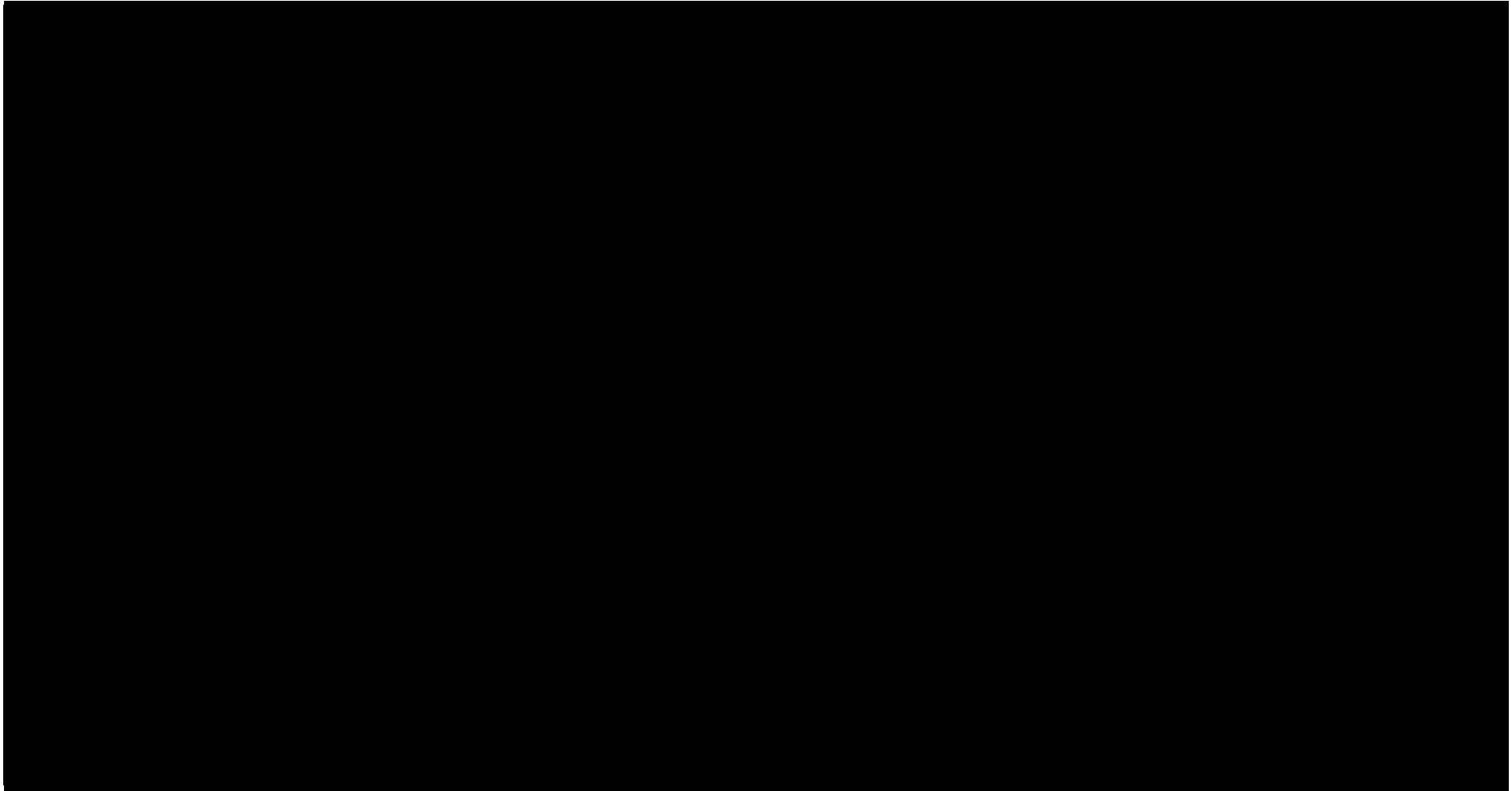
Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7.

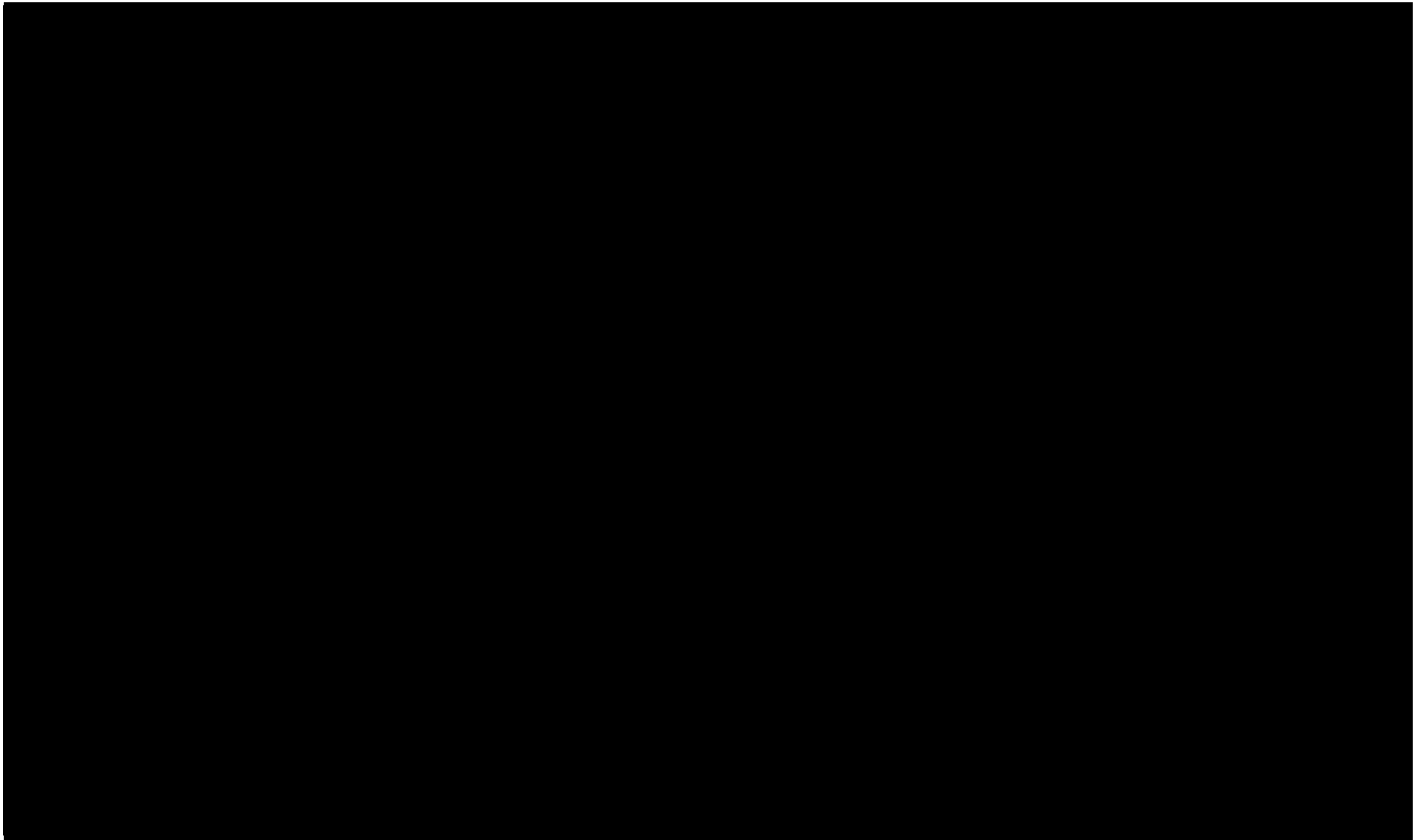
Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości różniące się od wartości z analizy podstawowej o co najmniej 10%.

Tabela 26.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 





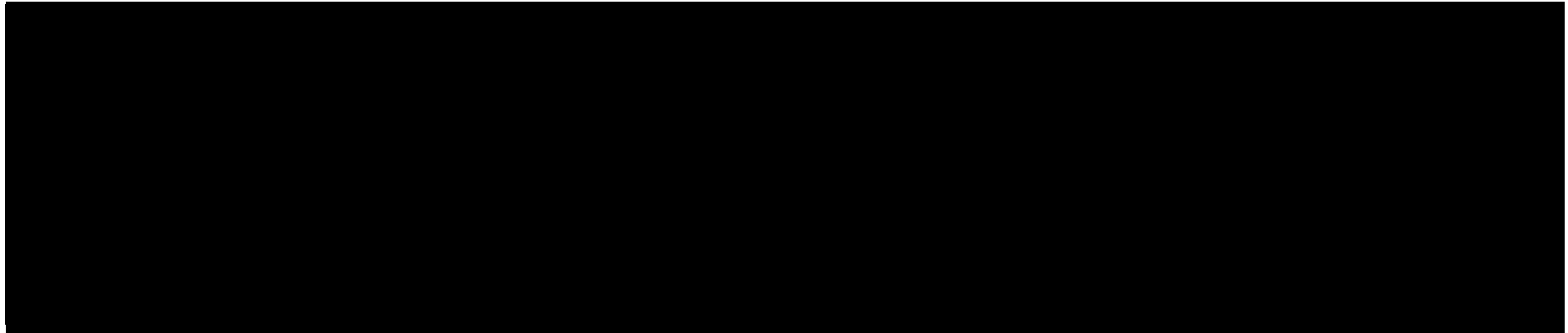
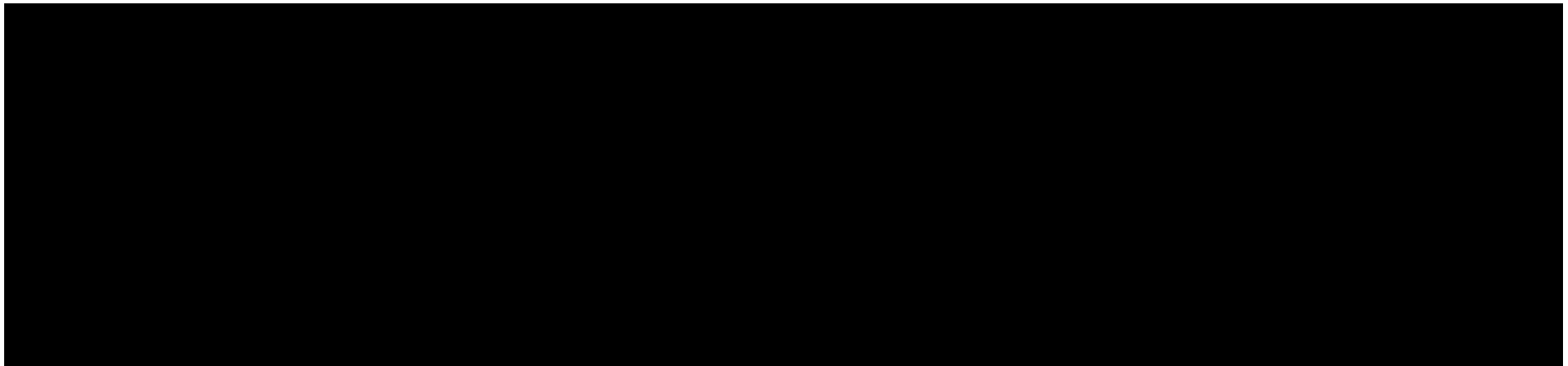
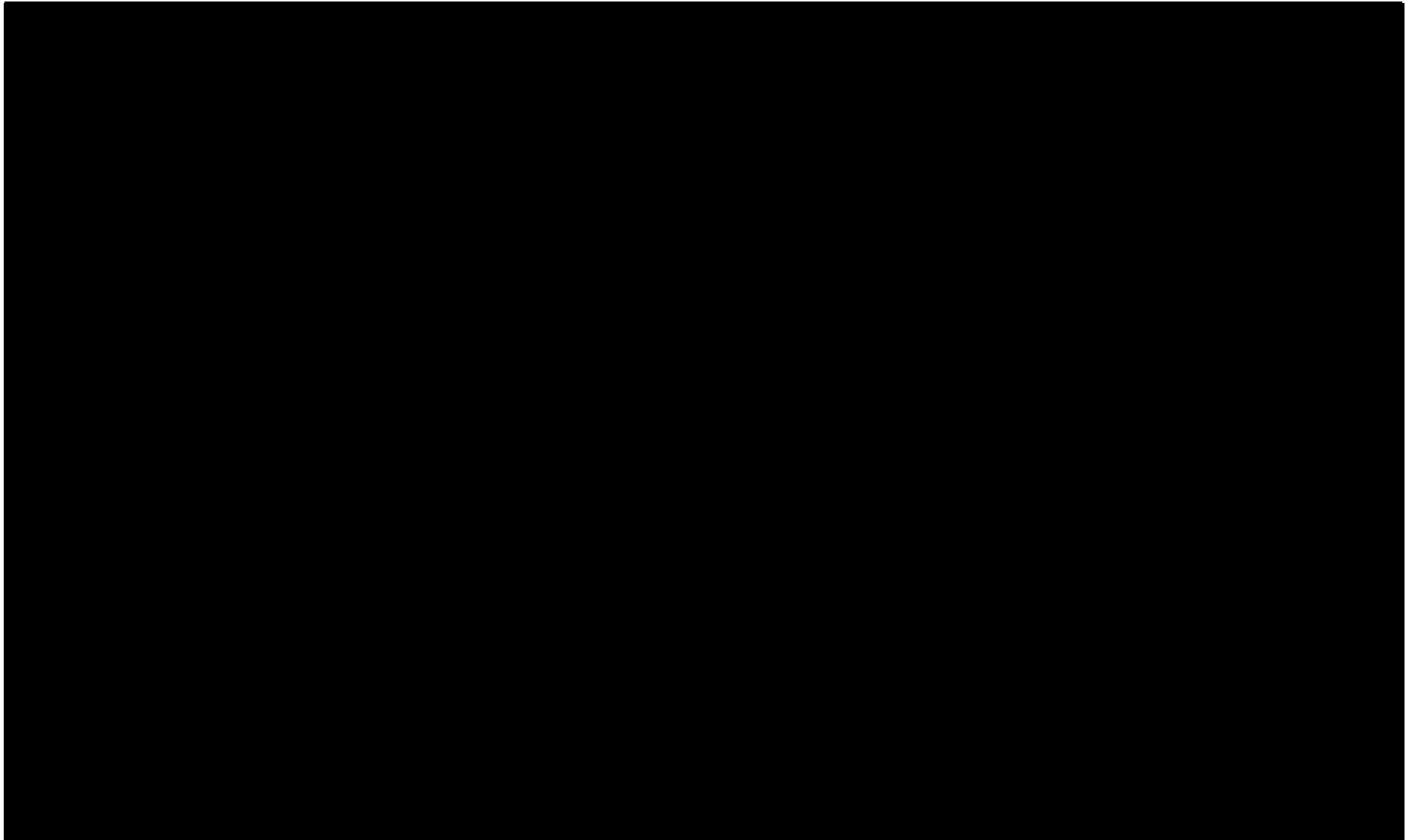


Tabela 27.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 





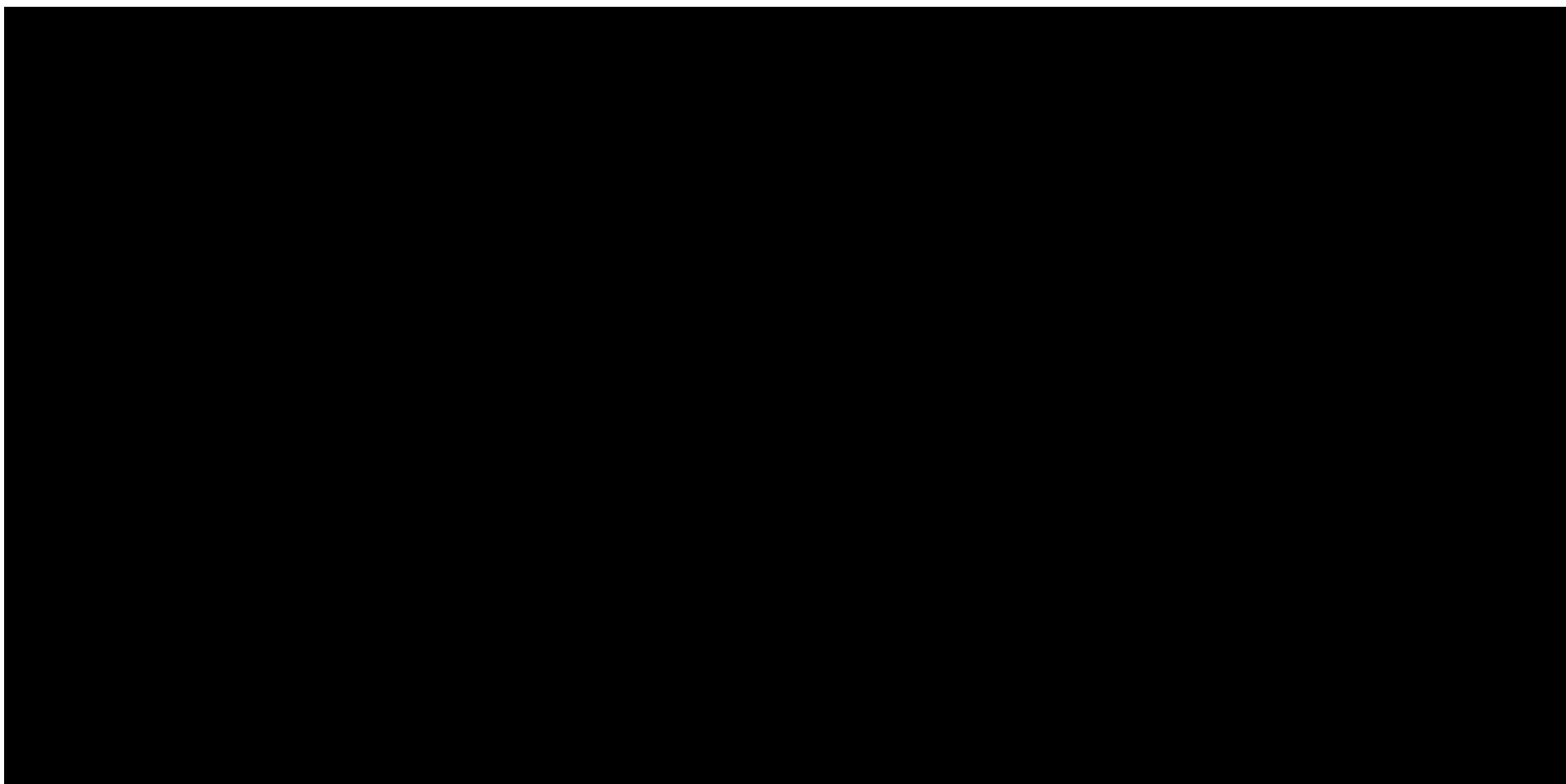
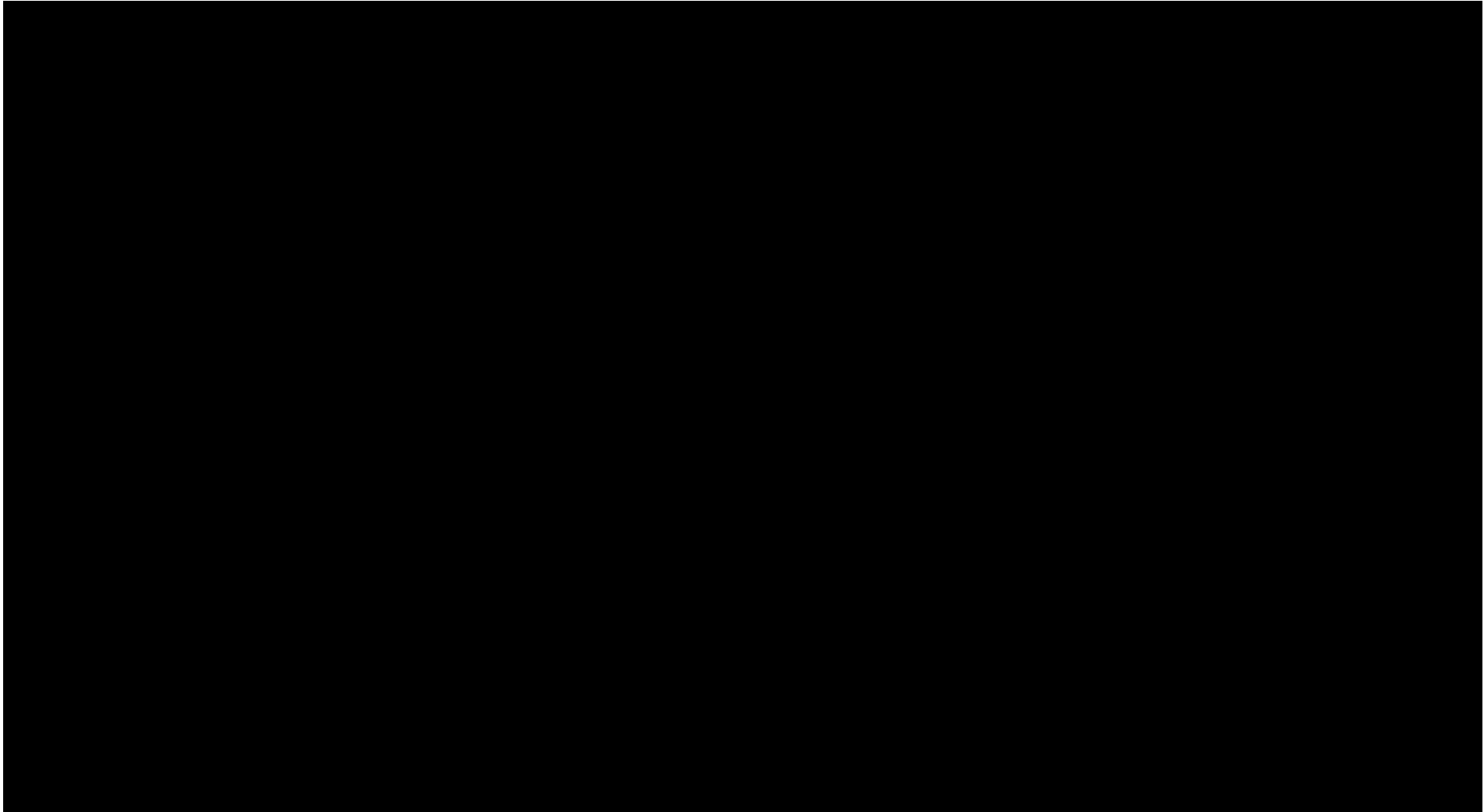


Tabela 28.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej [REDACTED]



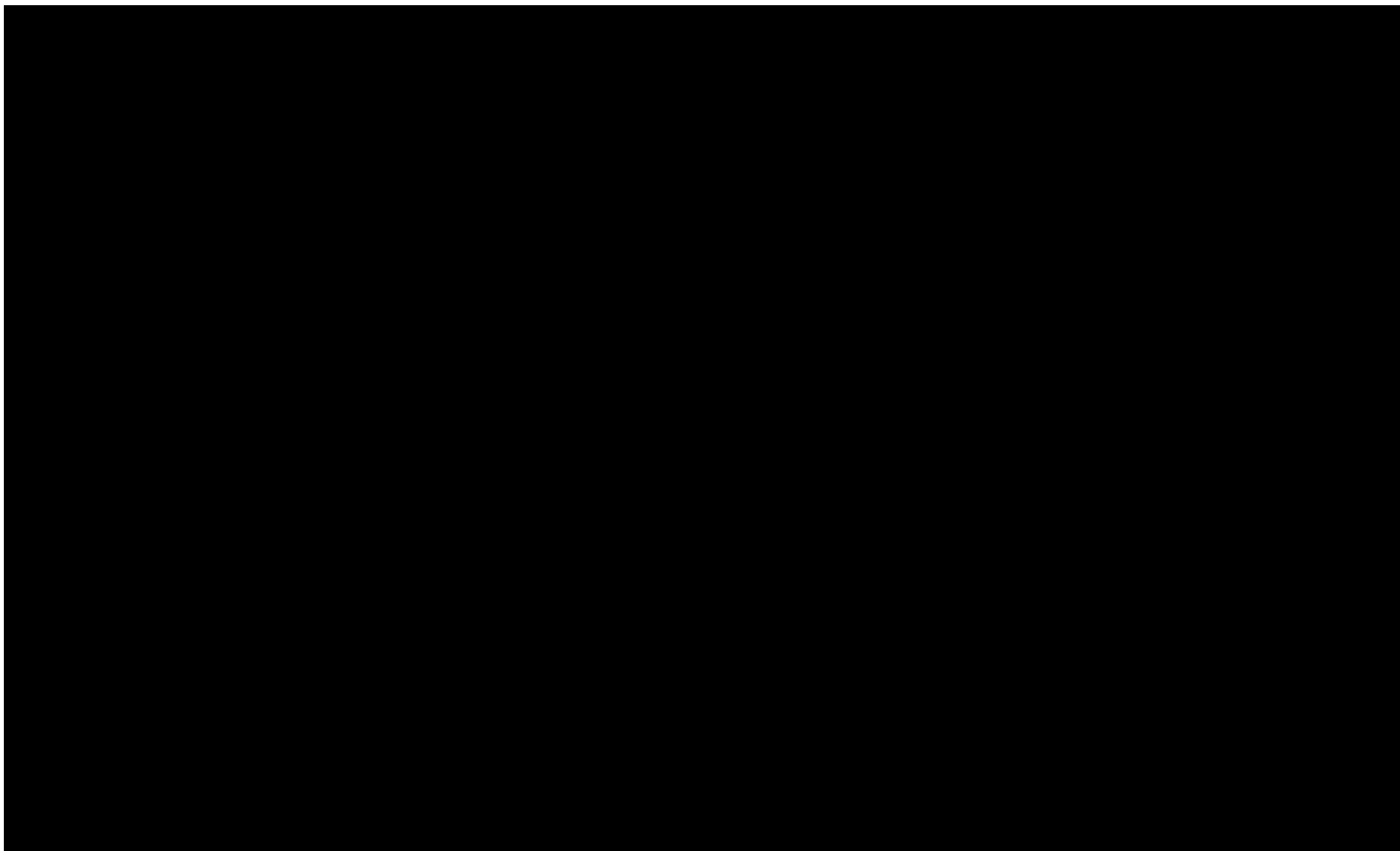
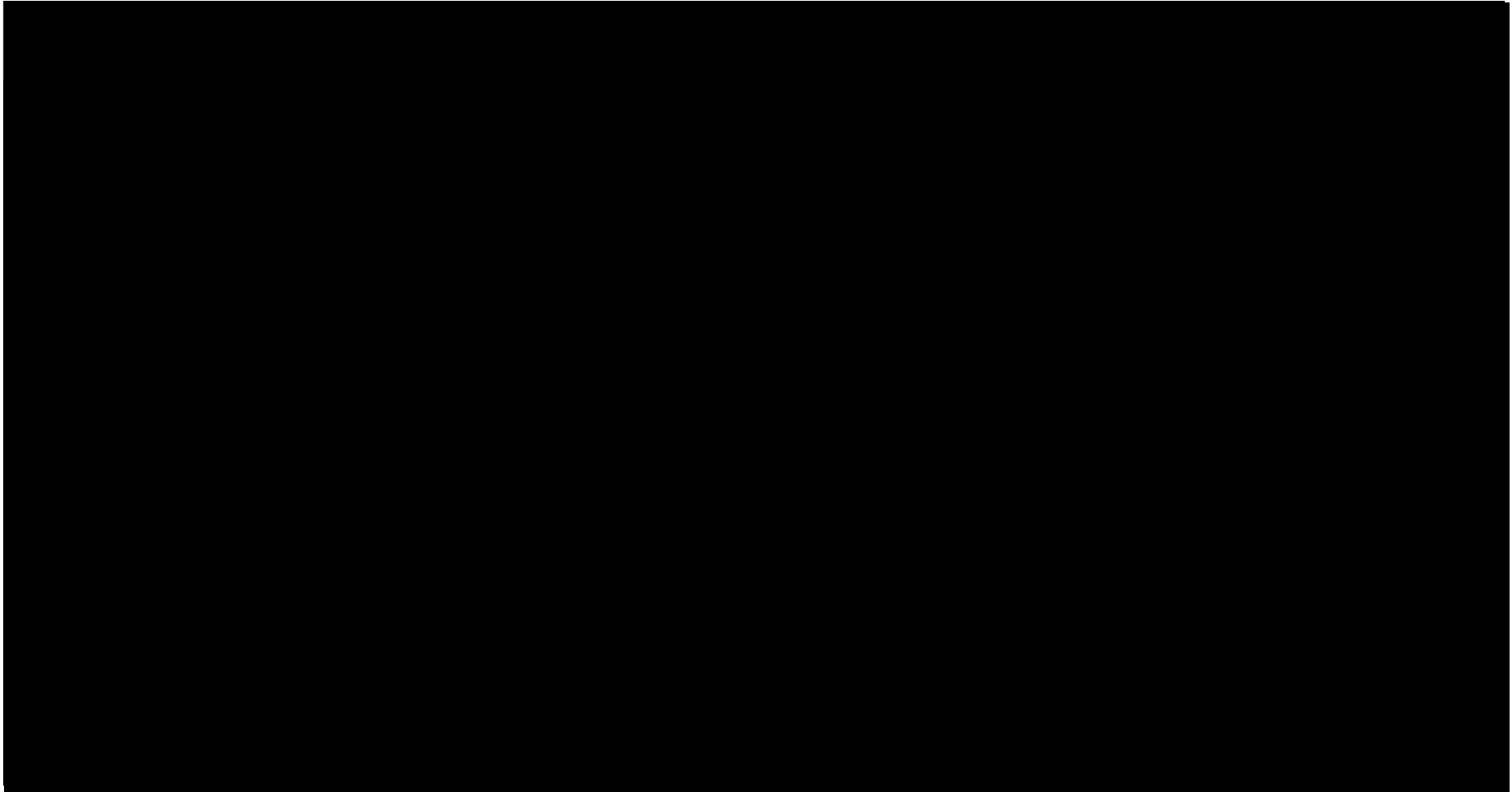
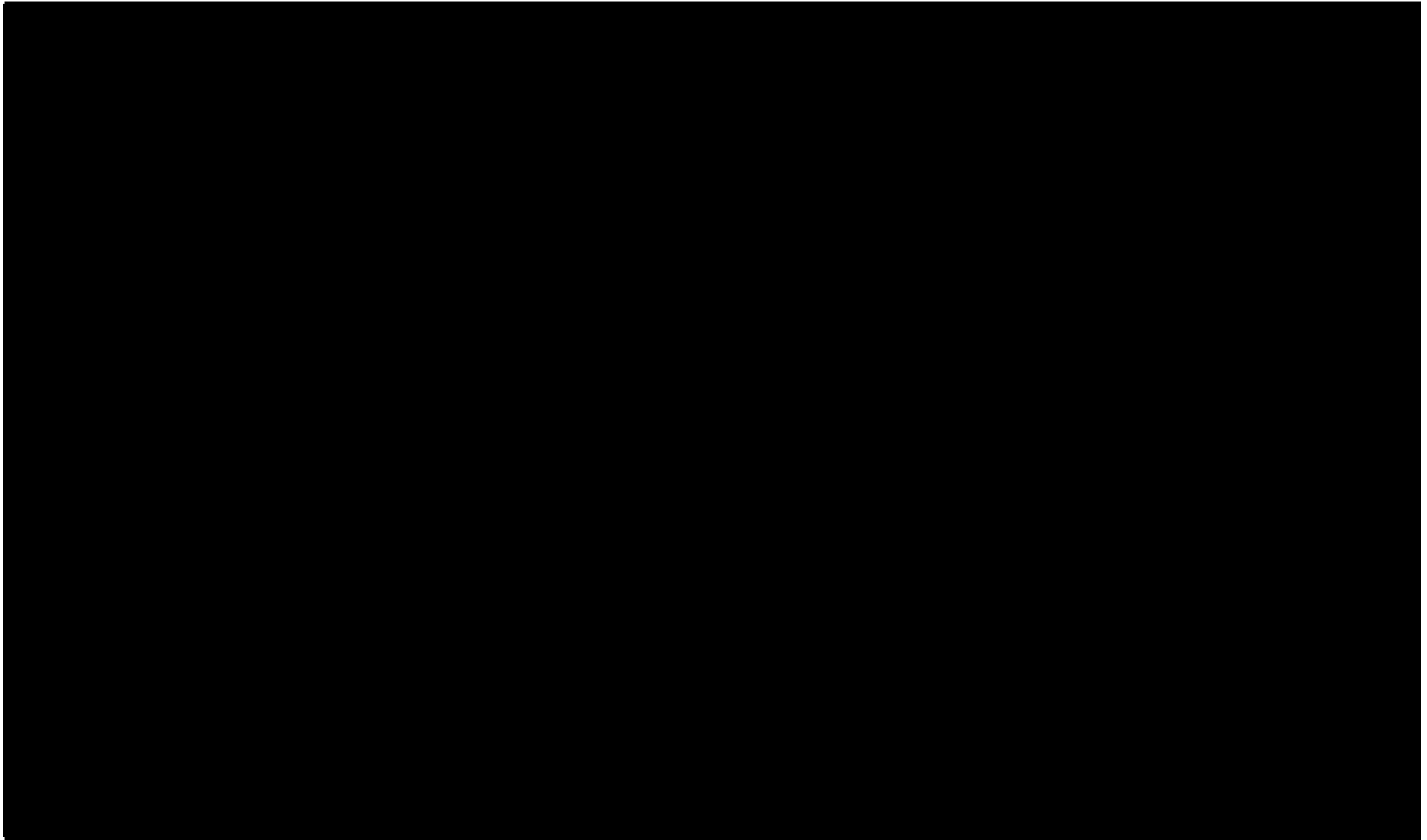
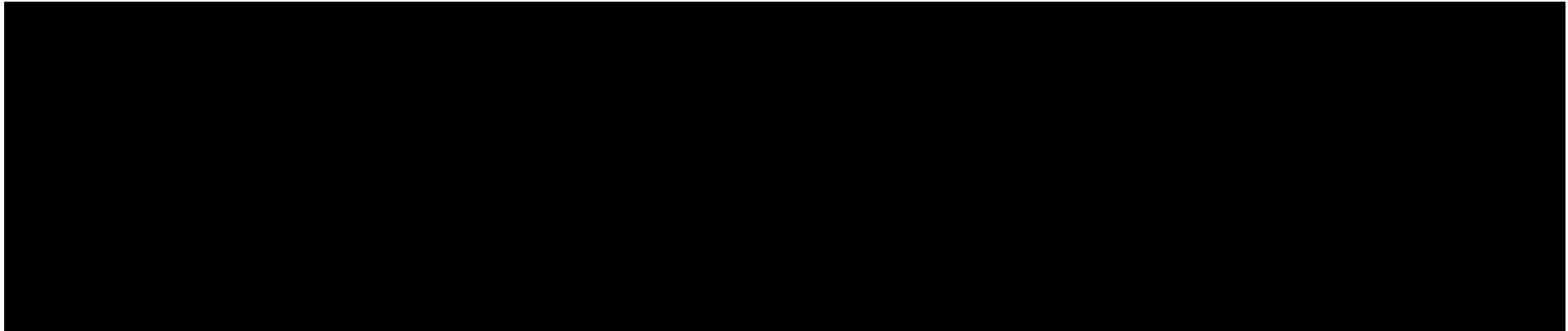


Tabela 29.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej 







4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Rozlytrek® (entrektynib) w leczeniu chorych z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

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

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy dostępnych opcji terapeutycznych nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi. Refundacja entrektynibu umożliwi wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Rozlytrek® w ramach *Programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do niego, 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 oraz czas przeżycia całkowitego, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanych w praktyce klinicznej substancji określonych w ramach niniejszej analizy mianem komparatora zbiorczego - BSC, który zdefiniowano w *Analizie problemu decyzyjnego*.

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 przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącą stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 30.
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

Warunek	Wartość
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 rodziny.	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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz danych historycznych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących refundacji leków. Do wyznaczenia zachorowalności w poszczególnych typach nowotworów posłużono się najświeższymi dostępnymi danymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów – dane dla 2020 roku. Z uwagi na to, iż rok ten był początkiem pandemii COVID, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu ograniczenia niepewności wyników analizy zdecydowano się również w oszacowaniu poszczególnych grup populacji docelowej przyjąć 3 warianty oszacowania (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od stycznia 2024 do końca grudnia 2025 roku) zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 2.2.

Całkowite koszty, uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu po progresji choroby, kosztu leczenia paliatywnego oraz kosztu leczenia działań niepożądanych.

Ze względu na to, że koszty modelowane w niniejszej analizie wynikają wprost z modelowania przyjętego w *Analizie ekonomicznej*, wszystkie ograniczenia zawarte w *Analizie ekonomicznej* dotyczą również *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Rozlytrek® 100 mg opakowanie 30 szt. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w tygodniowych interwałach. W ten sposób około 1/52 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w 1 tygodniu stycznia, 1/52 populacji po upływie tygodnia itd.

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 leku Rozlytrek® (entrektynib) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w *Programie lekowym*.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją dorośli chorzy oraz dzieci i młodzież od 12 roku życia z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- ⊗ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊗ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊗ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊗ etycznych i społecznych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz danych historycznych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących refundacji leków.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta. Analizę wykonano dla okresu 2 lat, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty po progresji choroby, koszty leczenia paliatywnego oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w *Programie lekowym* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie

limitowej. [REDACTED]

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

Oszacowanie populacji

[REDACTED]

*wielkość stanowiąca pełny potencjał rynkowy leku dla wnioskowanego wskazania refundacyjnego

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy aktualnie dostępnych terapii teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Rozlytrek®.

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Rozlytrek® zapewni chorym z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Rozlytrek® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Rozlytrek® przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

8. Załączniki

8.1. Oszacowanie poziomu diagnostyki NTRK

Oszacowanie poziomu diagnostyki sprowadza się do zestawienia (ilorazu) liczby chorych, którzy rzeczywiście zostali poddani leczeniu celowanemu (dane historyczne NFZ) oraz liczby chorych, którzy potencjalnie powinni kwalifikować się do leczenia w oparciu o szacunki wykonane na danych epidemiologicznych dotyczących diagnostyki ALK oraz ROS1. Biorąc bowiem pod uwagę dotychczasowe doświadczenia w przypadku stosowania terapii celowanych w leczeniu nowotworów, założono, że poziom diagnostyki w przypadku NTRK będzie zbliżony do poziomu diagnostyki innych mutacji – takich jak ALK oraz ROS1.

Dane NFZ pozyskano ze sprawozdań kwartalnych publikowanych przez centralę NFZ [Sprawozdania NFZ], dane epidemiologiczne zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 31.
Parametry epidemiologiczne

Parametr	Wartość	Źródło danych
Zachorowania C34: rak oskrzela i płuca	21 545	Rozdział 2.5.1.2. (dane na 2017 rok)
	21 226	Rozdział 2.5.1.2. (dane na 2018 rok)
	22 271	Rozdział 2.5.1.2. (dane na 2019 rok)
NDRP	80%	Rozdział 2.5.1.2.
Gruczołakorak	40%	Rozdział 2.5.1.2.
Chorzy z zaawansowanym nowotworem w stadium uogólnionym (IV) lub regionalnym (III)	58,5%	Rozdział 2.5.1.2.
ECOG 0-2	85,81%	<i>Carrato 2014, Ramlau 2015</i>
ALK	4,30%	BIA Xalkori 2013, BIP AOTMiT [Analiza wpływu na budżet leku Xalkori]
ROS1	1,61%	Rozdział 2.5.1.2.

Uwzględniając powyższe dane określono, że chorych z mutacją ALK+ i chorych z mutacją ROS1³ w latach 2017 - 2019 roku powinno zostać zdiagnozowanych i skierowanych do leczenia:

³ ROS1 jest objęte finansowaniem od 1 stycznia 2019 roku zatem w latach 2017/2018 przyjęto wyłącznie liczebność chorych z mutacją ALK+

- ⊗ 149 chorych ALK+ w roku 2017,
- ⊗ 147 chorych ALK+ w roku 2018,
- ⊗ 154 chorych ALK+ i 58 chorych ROS1 (łącznie 212) w roku 2019.

Tabela 32.

Dane NFZ dotyczące liczby chorych leczonych poszczególnymi lekami w ramach PL B.6

Substancja	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.
CRIZOTINIBUM	4	61	75	132
ALECTINIBUM	0	0	0	55

Tymczasem zgodnie z danymi NFZ w latach 2017 - 2019 leczenie przy pomocy inhibitorów ALK i ROS1 otrzymało, odpowiednio 61, 75 i 187 chorych (w tym 132 otrzymało leczenie kryzotynibem, 55 alektynibem). Można więc oceniać, że poziom diagnostyki oscyluje na poziomie 41% - 88%. W ramach niniejszej analizy przyjęto zatem, że poziom diagnostyki w wariancie prawdopodobnym w pierwszym roku refundacji będzie wynosił 51% (75 / 147; leczonych w PL w 2018 roku / wartość wynikająca z epidemiologii w 2018 roku), zaś w drugim roku refundacji 88% (187 / 212; leczonych w PL w 2019 roku / wartość wynikająca z epidemiologii w 2019 roku).

8.2. Uzasadnienie kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej


Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, iż lek Rozlytrek® spełnia kryteria kwalifikacji do już istniejącej, wspólnej grupy limitowej. Zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*, obecnie w Polsce refundowany jest już produkt leczniczy Rozlytrek® i znajduje on się w grupie limitowej 1270.0, *Entrektynib*. W związku z powyższym należy stwierdzić, że lek Rozlytrek® kwalifikuje się do już istniejącej grupy limitowej w ramach *Wykazu leków refundowanych 1270.0, Entrektynib*, a podstawę limitu refundacyjnego w tej grupie wyznacza prezentacja Rozlytrek® 100 mg opakowanie 30 szt..

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

Tabela 33.

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	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.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
7.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
8.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
8.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
9.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
10.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
11.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
11.1.	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
12.	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 	
12.1.	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 8.2.

8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 34.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Rozlytrek 200 mg (w miesięcznych okresach)

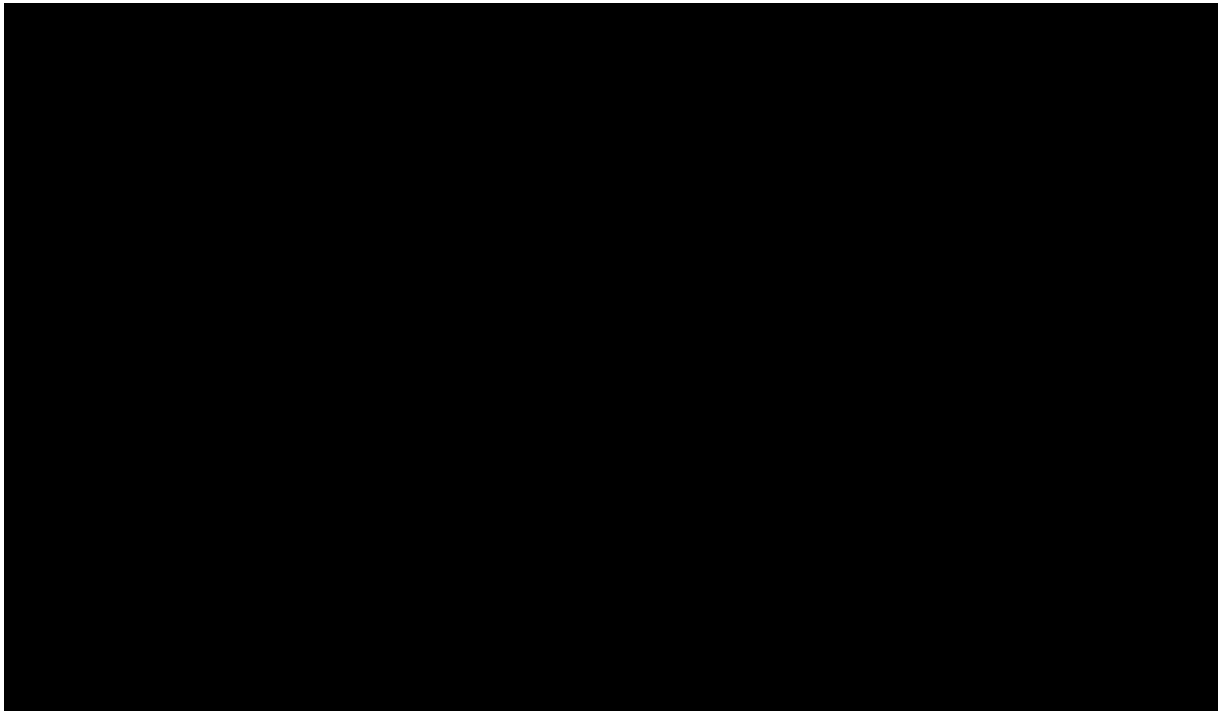
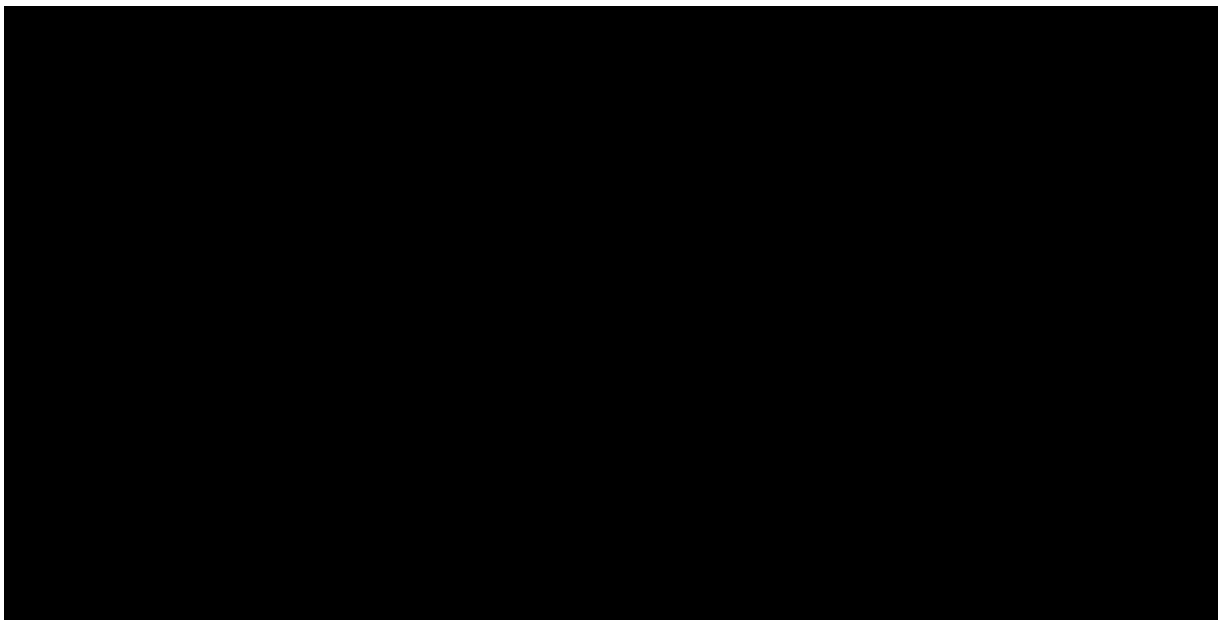
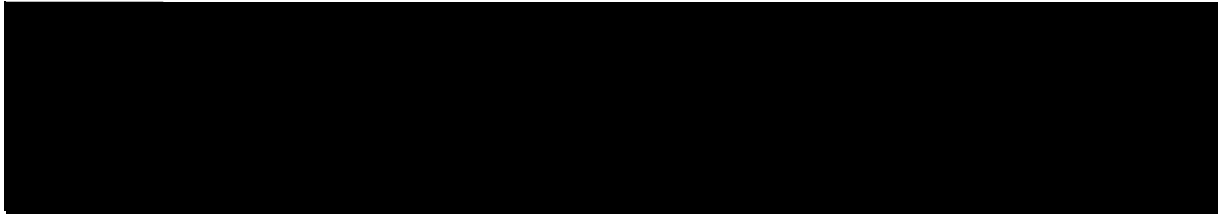


Tabela 35.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Rozlytrek 100 mg (w miesięcznych okresach)





9. Spis tabel

Tabela 1. Odsetek pacjentów z fuzją genu NTRK.....	18
Tabela 2. Dane do oszacowania liczby zachorowań na poszczególne nowotwory z fuzją NTRK	20
Tabela 3. 	23
Tabela 4. Szacowana liczba chorych z NDRP i gruczolakorakiem	25
Tabela 5. Dane do oszacowania odsetka chorych z fuzją genu ROS1	25
Tabela 6. Oszacowanie liczby chorych spełniających kryteria włączenia do terapii entrektynibem w ramach wskazania ROS1.....	26
Tabela 7. Liczba chorych (nowych w kolejnych latach horyzontu czasowego) stanowiąca populację, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana ...	26
Tabela 8. Populacja docelowa (obejmująca nowych chorych w każdym roku), wskazana we wniosku.....	27
Tabela 9. Diagnozowalność NTRK w populacji docelowej.....	27
Tabela 10. Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej (NTRK)	28
Tabela 11. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	29
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	30
Tabela 13. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	31
Tabela 14. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	32
Tabela 15. 	34






























Tabela 16.		
		35
Tabela 17.		
		36
Tabela 18.		
		
		36
Tabela 19.		
		
		36
Tabela 20.	Koszty ponoszone w terapii komparatorem zbiorczym w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)	36
Tabela 21.	Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	38
Tabela 22.	Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego 	
		42
Tabela 23.	Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego 	
		42
Tabela 24.	Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej 	
		43
Tabela 25.	Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej 	
		43
Tabela 26.	Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 	48
Tabela 27.	Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 	50
Tabela 28.	Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej 	53

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej [REDACTED]	55
Tabela 30. Aspekty społeczne i etyczne	59
Tabela 31. Parametry epidemiologiczne.....	66
Tabela 32. Dane NFZ dotyczące liczby chorych leczonych poszczególnymi lekami w ramach PL B.6.....	67
Tabela 33. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	68
Tabela 34. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Rozlytrek 200 mg (w miesięcznych okresach)	70
Tabela 35. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Rozlytrek 100 mg (w miesięcznych okresach)	70

10. Spis rysunków

Rysunek 1. 	15
Rysunek 2. 	16
Rysunek 3. Schemat oszacowania populacji chorych z ROS1	23
Rysunek 4. Liczba zachorowań na nowotwory płuca i oskrzela (dane KRN i prognoza)	24
Rysunek 5.  	45
Rysunek 6.  	45
Rysunek 7.  	46
Rysunek 8.  	46

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Analiza ekonomiczna, MAHTA 2023
Analiza kliniczna	Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Analiza kliniczna, MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023
Analiza weryfikacyjna leku Xalkori	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia nr: OT.4331.6.2017, Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyribu (ICD-10 C34)
Analiza wpływu na budżet leku Xalkori	Analiza wpływu na budżet do zlecenia 151/2013, Xalkori® (kryzotyrib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK
AOTMiT Rozlytrek 2021	AOTMiT, Rozlytrek (entrektytib) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi z obecnością fuzji genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase), 2021
Bergethon 2012	Bergethon K., Shaw A., Ignatius S.H., ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers, J Clin Oncol 2012, 10;30(8):863-70
Carrato 2014	Carrato A., Vergnenègre A., Thomas M. i in., Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin. 2014 Mar;30(3):447-61.
ChPL Rozlytrek®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (dane refundacyjne z okresu od listopada 2021 roku do października 2022 roku dla leków z listy A1 oraz dane refundacyjne z okresu styczeń – czerwiec 2022 roku dla leków z listy B)
ESMO	Epidemiology of Cancers With NTRK Gene Fusion, https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/anti-cancer-agents-and-biological-therapy/targeting-ntrk-gene-fusions/overview-of-cancers-with-ntrk-gene-fusion/ntrk-gene-fusions-as-oncogenic-drivers/epidemiology-of-cancers-with-ntrk-gene-fusion
He 2019	He Y., Sheng W., Hu W., Different Types of ROS1 Fusion Partners Yield Comparable Efficacy to Crizotinib, Oncology Research 2019, 27, 901–910
KRN	Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/ (dostęp: 01.02.2023 r.)
Kruczała 2021	https://www.mp.pl/pacient/onkologia/chorobynewotworowe/84436,rak-pluca (dostęp: 01.02.2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Liu 2020	Liu J., Liu Y., <i>Molecular diagnostic characteristics based on the next generation sequencing in lung cancer and its relationship with the expression of PD-L1</i> , Pathol Res Pract 2020;216(2):152797.
Marchetti 2022	Marchetti A., Ferro B., Pasciuto M.P. i in., <i>NTRK gene fusions in solid tumors: agnostic relevance, prevalence and diagnostic strategies</i> . Pathologica. 2022 Jun;114(3):199-216.
Menon 2012	Menon, R., Deng, M., Boehm, D. i in., Abstract C27: <i>Whole-exome sequencing identifies potential therapeutic targets for castration-resistant prostate cancer</i> . Cancer Research, 72(4_Supplement), (2012)
Myers 2020	Myers D.J., Wallen J.M. <i>Cancer, Lung Adenocarcinoma</i> , StatPearls Publishing; 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/ (dostęp 08.09.2020 r.)
Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku (KRN)	Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku</i> , Narodowy Instytut Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów
Okamura 2018	Okamura R., Boichard A., Kato S. i in., <i>Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics</i> , JCO Precis Oncol., 2018
Pohlodek 2019	Pohlodek K., Mečiarová I., Grossmann P. i in., <i>Secretory carcinoma of the breast: A case report</i> , International Journal of Surgery Case Reports, 2019; 56:74–77
Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (ICD-10 C34) regulowany załącznikiem B.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
Ramlau 2015	Ramlau R., Cufer T., Berzinec P., <i>Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe The INSIGHT Study</i> , J Thorac Oncol 2015 Sep;10(9):1370-1374
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 31/2011	Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia
Roche NTRK 2022	https://www.roche.pl/pl/roche-diagnostyka/ntrk.html (dostęp 01.02.2023 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sacher 2016	Sacher A., Dahlberg S., Heng J., <i>Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , JAMA Oncol 2016;2(3):313-20.
Shaw 2014	Shaw A.T., Ou S.-H.I., Bang Y.-J. i in., <i>Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , N Engl J Med 2014; 371:1963-71

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Shaw 2014a	Protokół do publikacji Shaw A.T., Ou S.-H.I., Bang Y.-J. i in., <i>Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , N Engl J Med 2014; 371:1963-71
Shaw 2019	Shaw A.T., Riely G.J., Bang Y.-J. i in., <i>Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001</i> , Annals of Oncology 2019; 30:1121-1126
Singal 2019	Singal G., Miller P., Vineeta A. i in., <i>Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database.</i> , JAMA 2019, 9;321(14):1391-1399. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459115/ (dostęp: 20.08.2020 r.)
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za okres od 2016 r. do 2022 r., https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/
Stranksy 2014	Stranksy N., Cerami E., Schalm S. i in., <i>The landscape of kinase fusions in cancer</i> , Nat Commun 2014; 5:4846
Suh 2016	Suh, J., Johnson A., Albacker L., <i>Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials</i> , Oncologist. 2016 Jun;21(6):684-91.
Sun 2019	Sun M., Guo Y., Xiumet D., I in., <i>Analysis of real-word mutations of lung cancer driver genes in five regions of China</i> , Transl Cancer Res 2019;8(7):2581-2592
Tognon 2002	Tognon C., Knezevich S.R., Huntsman D. i in., <i>Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma</i> , Cancer Cell, 2002; 2:367–376
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Volckmar 2019	Volckmar A.L., Leichsenring J., Kirchner M., I in., <i>Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases.</i> , Int. J. Cancer 2019, 145, 649–661
Warth 2014	Warth A., Dienemann H., Goepert B., I in., <i>ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases</i> , Histopathology 2014;65(2):187-94.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zeng 2018	Zeng L., Li Y., Xiao L., I in., <i>Crizotinib presented with promising efficacy but for concomitant mutation in next-generation sequencing-identified ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer.</i> , OncoTargets and Therapy 2018;11 6937–6945

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zhang 2019	Zhang Q., Wu C., Ding W., I in., <i>Prevalence of ROS1 fusion in Chinese patients with non-small cell lung cancer</i> , Thorac Cancer. 2019 Jan;10(1):47-53.
Zhou 2016	Zhou J., Zhao J., Zheng J., in in., <i>A Prediction Model for ROS1-Rearranged Lung Adenocarcinomas based on Histologic Features</i> . PLoS ONE 11(9): e0161861.
Zhu 2019	Zhu Y., Zhang X., Lin X., I in., <i>Clinicopathological features and clinical efficacy of crizotinib in Chinese patients with ROS1-positive non-small cell lung cancer</i> , Oncology Letters 2019, 17: 3466-3474