



IGNORANTIA NOCET

Rozlytrek[®] (entrektynib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

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, 25.03.2021 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 90/111

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

25 marca 2021 r. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.3.2021.ALW.6 z dnia 12 marca 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 25 września 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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.....	10
2. Analiza wpływu na budżet.....	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy.....	12
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	24
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	24
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	24
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	27
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	27
2.6. Analiza kosztów	28

2.6.1. Koszt stosowania analizowanych technologii medycznych.....	29
2.6.2. Modelowanie kosztów	31
2.6.3. Podsumowanie kosztów	34
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	35
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	39
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	39
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	39
3. Analiza wrażliwości	43
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	46
5. Aspekty etyczne i społeczne	47
6. Założenia i ograniczenia	50
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	51
8. Załączniki	54
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	
8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...55	55
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	56
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	58
9. Spis tabel	60
10. Spis rysunków	63
11. Bibliografia.....	64

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
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
ENT	entrektytib
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HGFR	ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor</i> – receptor czynnika wzrostu hepatocytów
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
mg	miligram
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
RGK	rak gruczołu krokowego
RON RTK	ang. <i>recepteur d'Origine nantais receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi
ROS1	ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTK	ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej
TRKA	ang. <i>tyrosine receptor kinase A</i> – receptor kinazy tyrozynowej A
TRKB	ang. <i>tyrosine receptor kinase B</i> – receptor kinazy tyrozynowej B
TRKC	ang. <i>tyrosine receptor kinase C</i> – receptor kinazy tyrozynowej C
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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® (entrektytib, ENT) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.

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 z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1.

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

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 scenariuszu tym, w leczeniu NDRP stosowany jest wyłącznie kryzotylib. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której ENT stosowany w leczeniu NDRP będzie finansowany ze środków publicznych jako alternatywa dla kryzotylibu. 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 oddzielnej grupie limitowej.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, kosztu przepisania i podania leków, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu po progresji.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[REDACTED]

[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 entrektytibu (Rozlytrek®) do *programu lekowego*.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować

leczenie jedynie przy pomocy kryzotylibu teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Rozlytrek®. ██████████

██████████ ██████████ W konsekwencji finansowanie leku Rozlytrek® zapewni chorym z ROS1-
dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej
inhibitorami ROS1 dostęp do terapii dedykowanej tym chorym 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® (entrektytib, ENT) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. 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 365, 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. Zdefiniowano populację zgodną z kryteriami kwalifikacji dla technologii wnioskowanej na podstawie danych pochodzących z publikacji przedstawiających wyniki badań epidemiologicznych.
 3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od lipca 2021 roku.
 4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (kryzotynib).
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
-

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

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 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 lipca 2021 do czerwca 2023. 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)

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

- oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).


2.4. Scenariusze porównywane

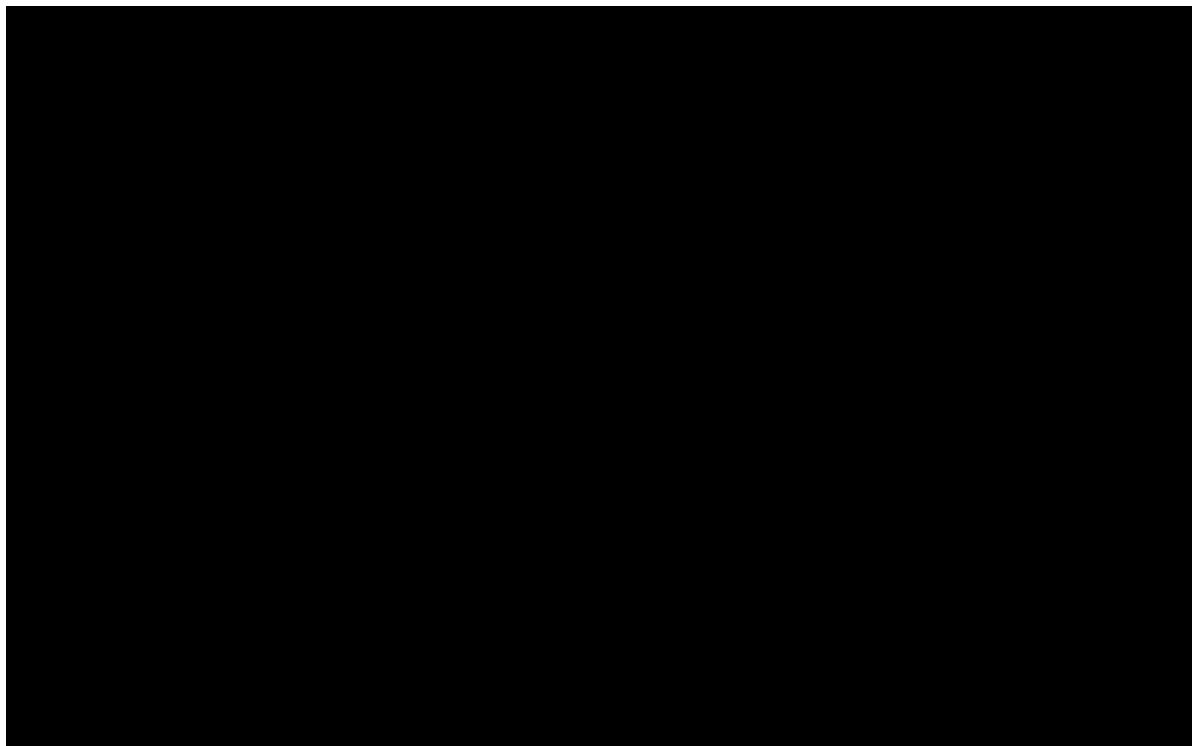
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej 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),  oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.



2.5. Populacja

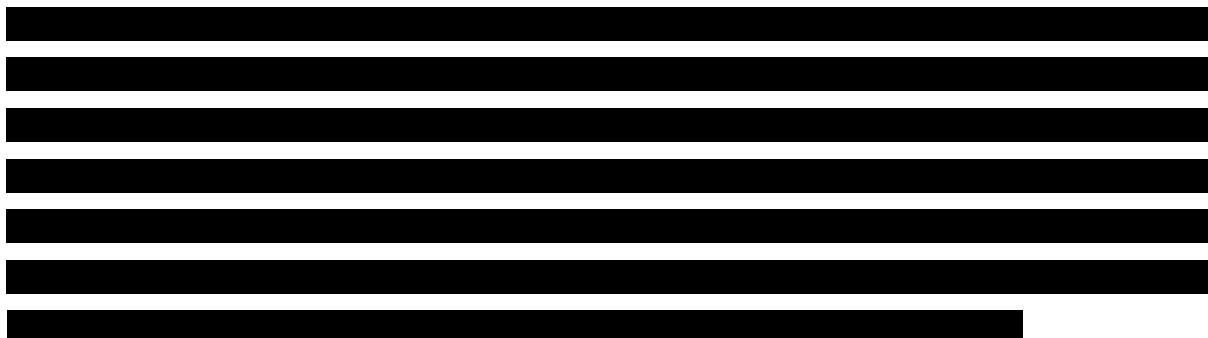
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. 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 neurotroficznej 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*
 - dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.

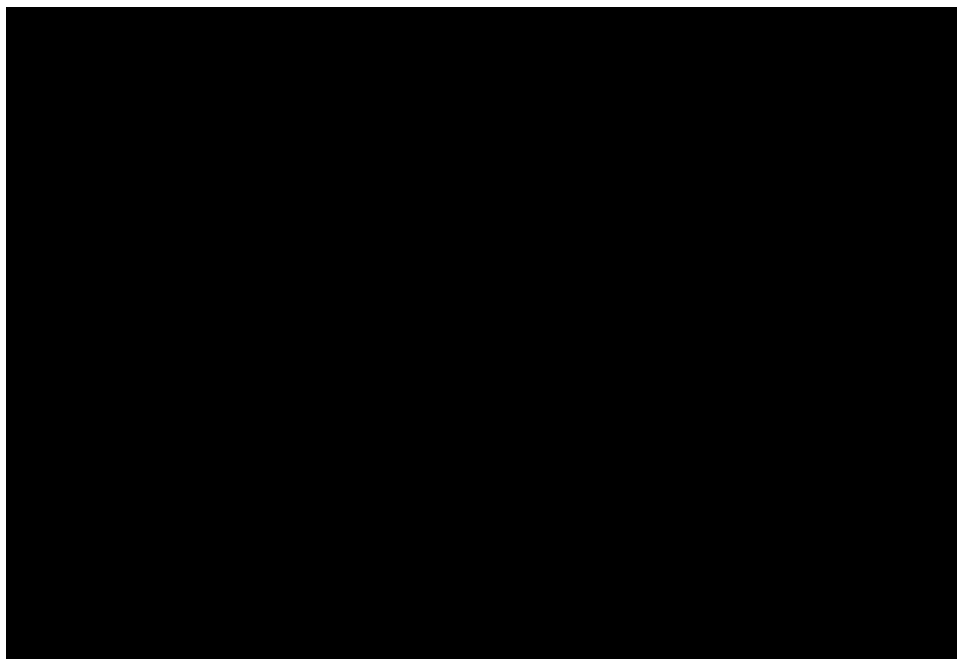
- dorosłych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.

2.5.1.1. Liczebność populacji chorych z NTRK



Rysunek 2.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text block]



Tabela 1.

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

[Redacted text block]

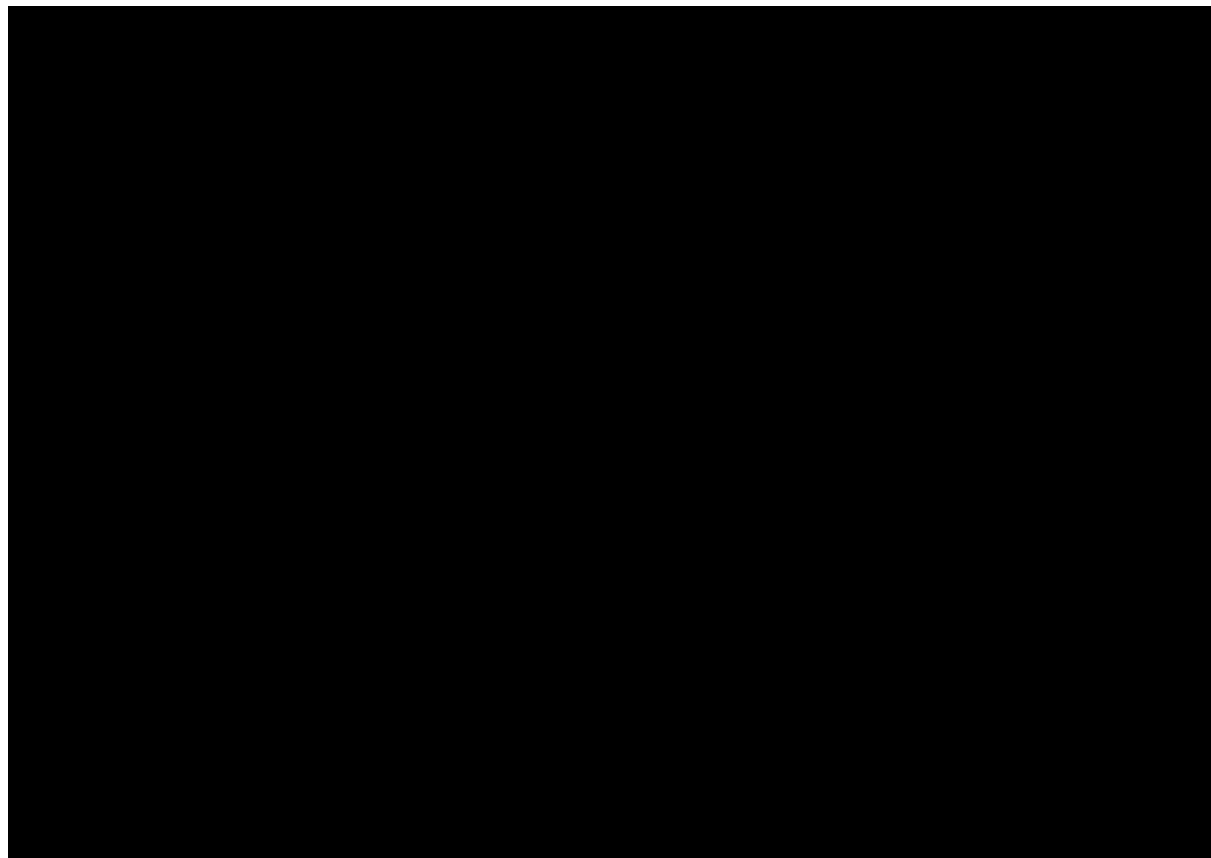
Tabela 2.

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

2.5.1.2. Liczebność populacji chorych z ROS1

[Redacted text block]

Rysunek 3.



Rysunek 4.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 5.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 6.

[Redacted text block]

Tabela 7.

2.5.1.3. Łączna liczebność populacji chorych

[Redacted table content]

Tabela 8.

[Redacted table content]

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

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 z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Oszacowanie populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5.1 (patrz Tabela 6.).

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie substancja nie jest w Polsce stosowana.

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. Udziały w rynku

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Tabela 9.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 10.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 11.

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

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

Tabela 12.

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

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

Tabela 13.

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

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

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

Tabela 14.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

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

Wielkość dostaw entrektytibu (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 entrektytib, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

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

Tabela 15.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

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

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

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 (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty po progresji choroby.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz koszt testowania ROS1-dodatniego 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 16.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 16.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w Programie lekowym	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt testowania ROS1-dodatniego	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 i komparatora oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania analizowanych technologii medycznych

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 dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, entrektytib podawany jest doustnie w dawce wynoszącej 600,00 mg raz na dobę. W analizie podstawowej przyjęto dobową dawkę entrektytibu wynoszącą 600,00 mg, w analizie wrażliwości testowano wielkość dobowej dawki

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* określono, że w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, kryzotynib podawany jest w dawce wynoszącej 250,00 mg dwa razy na dobę. W analizie podstawowej przyjęto dobową dawkę

kryzotylibu wynoszącą 500,00 mg, w analizie wrażliwości testowano wielkość dobowej dawki

[REDACTED]

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 oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. W związku z powyższym przyjęto, że lek Rozlytrek® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

Tabela 17.
Ceny entrektylibu uwzględnione w analizie (PLN)

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

Kryzotylib jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W wariantcie bez RSS w analizie uwzględniono ceny leku zgodne z *Wykazem*

leków refundowanych. Natomiast w wariantach z RSS ceny oszacowane na podstawie danych refundacyjnych ze sprawozdań NFZ, tj. kosztem płatnika wynoszącym 0,75 PLN za 1 mg substancji [Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r.], a następnie wyznaczono wstecznie wynikające z tego kosztu ceny hurtowe, urzędowe i zbytu netto.

Tabela 18.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena hurtowa brutto/koszt świadczeniobiorcy
Kryzotynib z RSS	Xalkori® - kaps. twarde 200 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	9 059,76
Kryzotynib bez RSS	Xalkori® - kaps. twarde 200 mg	22 645,46	24 457,10	25 679,96	20 543,97
Kryzotynib z RSS	Xalkori® - kaps. twarde 250 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	11 324,70
Kryzotynib bez RSS	Xalkori® - kaps. twarde 250 mg	22 645,46	24 457,10	25 679,96	25 679,96

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w miesięcznym² okresie. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

² Miesiąc = 30,4375

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 21.

Koszty ponoszone w terapii entrektytibem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Tabela 22.

Koszty ponoszone w terapii entrektytibem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka

W kolumnie drugiej, w pierwszym wierszu przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorego rozpoczynającego terapię entrektytibem 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 entrektytibem u chorych.

Tabela 23.

Koszty ponoszone na lek Rozlytrek® w terapii entrektytibem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Tabela 24.

Koszty ponoszone na lek Rozlytrek® w terapii entrektytibem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka

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

Tabela 25.

Koszty ponoszone w terapii kryzotybinem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	149 564,02	178 219,91	327 783,93
2 rok		149 564,02	149 564,02

Tabela 26.

Koszty ponoszone w terapii kryzotybinem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	67 228,01	80 779,20	148 007,20
2 rok		67 228,01	67 228,01

2.6.3. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: [REDACTED]

[REDACTED], w ujęciu tygodniowym zaprezentowano w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że część kosztów stanowi koszt różnicy przy uwzględnieniu czasu stosowania, zatem ta różnica ma wpływ na wyniki końcowa.

Tabela 27.

Tabela 28.

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

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

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

2.8. 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 tożsame z wydatkami 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 właściwej dla 2020 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak

[REDACTED]

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

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

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

Tabela 30.

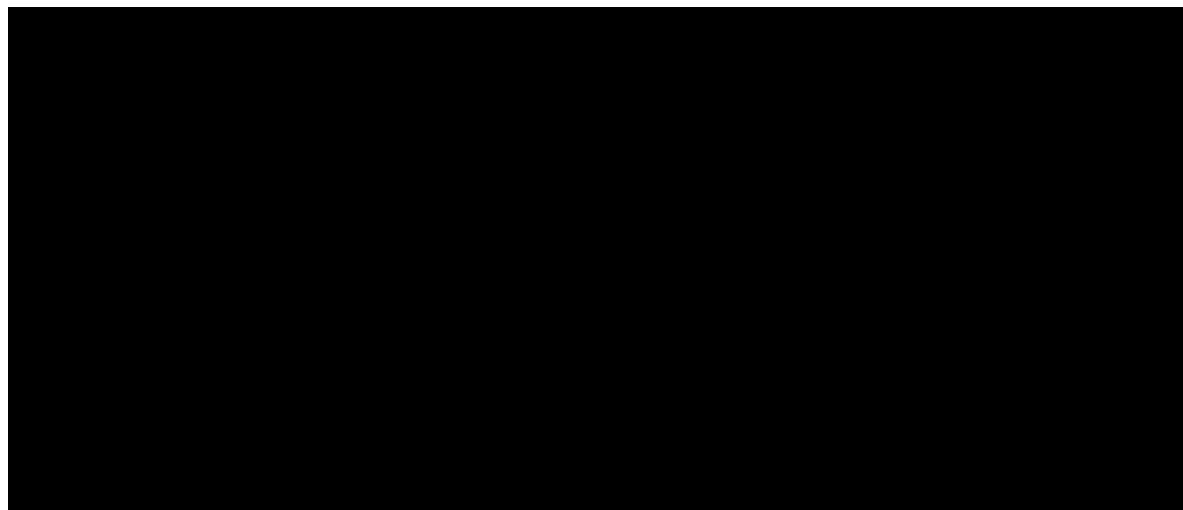
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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

Tabela 31.

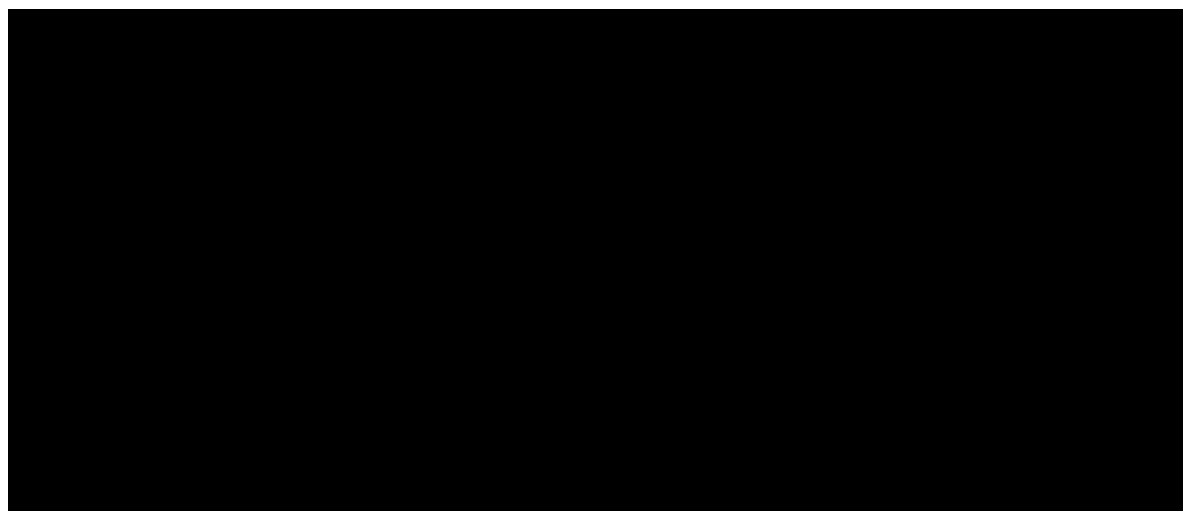
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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

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

Rysunek 5.



Rysunek 6.



3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone 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, ustalenia się równowagi rynkowej, a także kosztów uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

Testowane parametry i ich zakres przedstawiono w Rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, 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. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów – odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi około 10%, a w przypadku raka nieoperacyjnego jedynie 3%. Wśród chorych z IV stopniem zaawansowania mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku. Przyczyną złego rokowania chorych z NDRP jest fakt, że choroba nierzadko rozpoznawana jest dopiero w III lub IV stopniu zaawansowania, co uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia [Szczeklik 2017, Leppert 2010, Rzyman 2008].

Niektóre związane z chorobą objawy, takie jak duszność, krwioplucie, zaburzenia psychiczne, mogą być szczególnie dotkliwe dla chorego. U osób niepalących i biernie narażonych na dym papierosowy, a także u byłych palaczy (którzy rzucili palenie wiele lat przed rozpoznaniem choroby) dominuje uczucie krzywdy i żalu, a choroba jest traktowana jako niesprawiedliwość. Wśród chorych często występują zaburzenia depresyjne, które mogą być wynikiem przewlekłego bólu, przebiegu leczenia radioterapią i chemioterapią oraz przebiegu tzw. zespołu odstawienia po zaprzestaniu palenia papierosów. Przyczyną zaburzeń nastroju u chorych na raka płuca mogą być też stosowane w czasie terapii leki oraz przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym. Leczenie nieoperacyjne, tj. chemioterapia czy radioterapia, często w odczuciu chorych nie jest tak skuteczne jak operacja, a jego wybór świadczy o rozległości choroby. Chorzy koncentrują się na odczuwanych działaniach niepożądanych leczenia systemowego, zwłaszcza jeżeli trwa ono długo i nie dostrzegają jego efektów. W takich momentach narastają w chorym lęk, depresja i często agresja, która może się stać źródłem konfliktów chorego z najbliższymi i personelem medycznym. Funkcjonowanie chorego ulega znaczącej zmianie od momentu ustalenia rozpoznania. Jest to związane z objawami samej choroby, ale także z takimi kwestiami organizacyjnymi, jak niemożność kontynuacji pracy zawodowej, konieczność hospitalizacji (często wielotygodniowej) czy ograniczenie kontaktów z rodziną [Pękała 2016].

Refundacja entrektynibu umożliwi wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Progresywny charakter analizowanej jednostki chorobowej prowadzi do niepełnosprawności chorych. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych.

Refundacja entrektytibu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na potrzebę społeczną.

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 całkowitego, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej terapii kryzotylibem.

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 34.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	

Warunek	Wartość
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 określono na podstawie danych pochodzących ze Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, danych historycznych dotyczących refundacji leków dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

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

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2.

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 miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w styczniu, 1/12 populacji po upływie miesiąca 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® (entrektytib) 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 chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1

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, danych historycznych dotyczących refundacji leków dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia. Z uwagi na zaobserwowany trend wzrostowy w odnośnie zachorowalności wykonano prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach wcześniej zdefiniowanego horyzontu czasowego analizy.

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 podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty po progresji.

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 oddzielnej grupie limitowej. [REDACTED]

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

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy kryzotylibu teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Rozlytrek®. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Rozlytrek® zapewni chorym z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 dostęp do terapii dedykowanej tym chorym oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Tabela 36.

[Redacted text block]

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

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Rozlytrek® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Różnice w mechanizmie działania entrektyntibu względem komparatora zaprezentowano poniżej:

Tabela 37.
Mechanizm działania entrektyntibu i kryzotyntibu

Entrektyntib	Kryzotyntib
<p>Entrektyntib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [NTRK] odpowiednio NTRK1 NTRK2 i NTRK3), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (ROS1) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC50 o wartości 0,1 do 2 nM.</p>	<p>Kryzotyntib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK).</p> <p>Kryzotyntib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met</i>), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK).</p>

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

Dodatkowo w przypadku leku Rozlytrek® nie są także spełnione warunki określone w art. 15, ust. 3, pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak wpływu na utworzenie odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („[...] w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Rozlytrek® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

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

Tabela 38.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.











Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
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 	TAK
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. i art. 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

9. Spis tabel

Tabela 1.	[REDACTED]	17
Tabela 2.	[REDACTED]	18
Tabela 3.	[REDACTED]	21
Tabela 4.	[REDACTED]	21
Tabela 5.	[REDACTED]	22
Tabela 6.	[REDACTED]	23
Tabela 7.	[REDACTED]	23
Tabela 8.	[REDACTED]	24
Tabela 9.	[REDACTED]	25
Tabela 10.	[REDACTED]	25
Tabela 11.	[REDACTED]	25
Tabela 12.	[REDACTED]	26
Tabela 13.	[REDACTED]	26
Tabela 14.	Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	26
Tabela 15.	Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	27

Tabela 30.	[Redacted]	40
Tabela 31.	[Redacted]	40
Tabela 32.	[Redacted]	44
Tabela 33.	[Redacted]	45
Tabela 34.	Aspekty społeczne i etyczne	48
	[Redacted]	54
Tabela 36.	[Redacted]	54
Tabela 37.	Mechanizm działania entrektytynu i kryzotytnu.....	55
Tabela 38.	Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	56
Tabela 39.	[Redacted]	58
Tabela 40.	[Redacted]	58

10. Spis rysunków

	14		
Rysunek 2. 	15		
Rysunek 3. 	19		
Rysunek 4. 	20		
Rysunek 5. 			42
Rysunek 6. 			42

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	████████████████████ Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Analiza ekonomiczna, MAHTA 2020
Analiza kliniczna	████████████████████, Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	████████████████████ Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1 dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
Analiza weryfikacyjna leku Somatuline Autogel	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia nr: OT.4352.2.2016, Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia
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
Bergethon 2012	Bergethin K., Shaw A., Ignatius SH, ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers, J Clin Oncol 2012, 10;30(8):863-70
Brenca 2016	Brenca M., Rossi S., Polano M. i in., Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST, J Pthol 2016; 238:543-549
Carrato 2014	Carrato A., Vergnenegre A., Thomas M., Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study, Current Medical Research & Opinion 2014, 30(3), 447–461
Chintakuntlawar 2018	Chintakuntlawar A.V., Foote R.L., Kasperbauer J.L. i in., Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer, Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2018, 48(1):269-284
ChPL Rozlytrek®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®
████████████████████	████████████████████
GUS	Dane Głównego Urzędu Statystycznego, Liczba ludności w Polsce – stan na dzień 31.12.2019 r., https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2019,6,27.html
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
Khan 2014	Khan R.A., Incidence of squamous cell lung cancer, Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(15)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
KRN	Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/ (dostęp: 24.08.2020)
Leppert 2010	Leppert W., <i>Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową</i> , Medycyna paliatywna 2010, 1: 25-34
Li 2019	Li Z., Chen Y., Liu S. i in., <i>Mammary analogue secretory carcinoma of the minor salivary gland: report of two cases</i> , International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2019, 12(12):4338–4343
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.
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 08.09.2020r.)
Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku	Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku</i> , Centrum 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
Pękała 2016	Pękała M., Kozaka J., <i>Jakość życia chorych na raka płuca</i> , Psychoonkologia 2016; 20 (2): 90-97
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 C 34) regulowany załącznikiem B.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 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
Raport KRN 2019	Didkowska J., Wojciechowska U., Śliwczyński A., <i>Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016</i> , Warszawa 2019, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf (dostęp 27.08.2020r.)
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
Ross 2014	Ross J.S., Wang K., Gay L. i in., <i>New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing</i> , Oncologist 2014; 19:235–42

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rzyman 2008	Rzyman W., <i>Rak płuca</i> , Forum Medycyny Rodzinnej 2008, 2 (6): 407-419
Sacher 2016	Sacher A., Dahlberg S., Heng J., Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer, <i>JAMA Oncol</i> 2016;2(3):313-20.
Singal 2019	Singal G, Miller P., Vineeta A., I in., Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinico-genomic Database., <i>JAMA</i> 2019, 9;321(14):1391-1399., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459115/ (dostęp: 20.08.2020)
Skálová 2010	Skálová A., Vanecek T., Sima R. i in., <i>Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: A hitherto undescribed salivary gland tumor entity</i> , <i>Am J Surg Pathol</i> , 2010; 34:599–608
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za okres od 2016 r. do 2019 r., https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/
Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r.	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku, https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwała-nr-62020iii,6527.html
Stranksy 2014	Stranksy N., Cerami E., Schalm S. i in., <i>The landscape of kinase fusions in cancer</i> , <i>Nat Commun</i> 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> , <i>Oncologist</i> . 2016 Jun;21(6):684-91.
Sun 2019	Sun M., Guo Y., Xiumet D., I in., Analysis of real-word mutations of lung cancer driver genes in five regions of China, <i>Transl Cancer Res</i> 2019;8(7):2581-2592
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika. <i>Podręcznik chorób wewnętrznych, Rozdział: Nowotwory płuca i opłucnej</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
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> , <i>Cancer Cell</i> , 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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Vaishnavi 2013	Vaishnavi A., Capelletti M., Le A.T. i in., <i>Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer</i> , Nat Med 2013; 19:1469–72
Volckmar 2019	Volckmar AL., Leichsenring J., Kirchner M., I in., 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</i> 2019, 145, 649–661
Warth 2014	Warth A., Dienemann H., Goepert B., I in., ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases, <i>Histopathology</i> 2014;65(2):187-94.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zeng 2018	Zeng L., Li Y., Xiao L., I in., 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</i> 2018;11 6937–6945
Zhang 2019	Zhang Q., Wu C., Ding W., I in., Prevalence of ROS1 fusion in Chinese patients with non-small cell lung cancer, <i>Thorac Cancer</i> . 2019 Jan;10(1):47-53.
Zhou 2016	Zhou J., Zhao J., Zheng J., in in., A Prediction Model for ROS1-Rearranged Lung Adenocarcinomas based on Histologic Features. <i>PLoS ONE</i> 11(9): e0161861.
Zhu 2019	Zhu Y., Zhang X., Lin X., I in., Clinicopathological features and clinical efficacy of crizotinib in Chinese patients with ROS1-positive non-small cell lung cancer, <i>Oncology Letters</i> 2019, 17: 3466-3474