

Imfinzi<sup>®</sup> (durwalumab)  
w leczeniu chorych z miejscowo  
zaawansowanym nieoperacyjnym  
niedrobnokomórkowym rakiem płuca,  
u których nie doszło do progresji po  
radykałnej jednoczasowej  
radiochemioterapii

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2018

### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

### **Dane kontaktowe**

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

### **Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

### **Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Ul. Postępu 14,  
02-676 Warszawa  
tel. +48 22 2457300  
fax. +48 22 4853007  
[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

## Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....</b>	<b>9</b>
<b>3 Metodyka .....</b>	<b>11</b>
3.1 Populacja .....	11
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	11
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku .....	11
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	14
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	15
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	15
3.2 Perspektywa.....	15
3.3 Horyzont czasowy .....	16
3.4 Scenariusze porównywane .....	16
3.5 Analizowane koszty .....	17
3.5.1 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych w analizie ekonomicznej ....	18
3.5.1.1 Koszty terapii przed progresją.....	19
3.5.1.2 Koszty podania .....	21
3.5.1.3 Koszty monitorowania .....	22
3.5.1.3.1 Monitorowanie w programie lekowym.....	22
3.5.1.3.2 Standardowe monitorowanie przed progresją.....	23
3.5.1.3.3 Standardowe monitorowanie po progresji .....	24
3.5.1.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia.....	25
3.5.1.5 Koszty opieki końca życia.....	32
3.5.1.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanых .....	32
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów .....	33
3.7 Dyskontowanie .....	34
3.8 Analiza wrażliwości .....	35
3.9 Walidacja modelu .....	36
<b>4 Wyniki analizy .....</b>	<b>37</b>
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	37
■ ■■■■■ .....	38
■ ■■■■■ .....	38
■ ■■■■■ .....	40



## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BC</b>	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DUR</b>	durwalumab
<b>MAX</b>	wariant maksymalny
<b>MIN</b>	wariant minimalny
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>na</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci typu 1
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci typu 1
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison</i> )
<b>PLA</b>	placebo
<b>PPS</b>	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i> )
<b>SA</b>	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stadium III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach dedykowanego programu lekowego.

### Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest aktywnego leczenia chorych oraz scenariusza nowego, w którym wszyscy chorzy będą leczeni durwalumabem.

Liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.

W scenariuszu nowym wszyscy chorzy są leczeni durwalumabem a w scenariuszu istniejącym chorzy nie dostają żadnego leczenia konsolidującego.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów terapii (nabycie i podanie leku), monitorowania chorych (przed progresją choroby i po progresji choroby), leczenia kolejnych linii, opieki terminalnej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.



Wydatki związane z wprowadzeniem przedmiotowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych w pierwszych 2 latach analizy efektywności kosztowej (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste całkowite wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w ciągu 2 pierwszych lat funkcjonowania programu lekowego.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

## Wyniki dla analizy [REDACTED]

Liczbę chorych leczonych durwalumabem (scenariusz nowy) lub placebo (scenariusz istniejący) w wariancie podstawowym oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w wariancie minimalnym na [REDACTED] a w wariancie maksymalnym na [REDACTED]). Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzić do programu lekowego w danym roku analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Wnioski

Finansowanie durwalumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stadium III klinicznego zaawansowania) niedrobnkomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i przy dobrej tolerancji w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej. Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla durwalumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Co więcej stanowi ona odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczniczej w analizowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że durwalumab jest jedyną opcją leczniczą wskazywaną w wytycznych klinicznych we wnioskowanej populacji (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stadium III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small-cell lung carcinoma*), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku poprzez utworzenie programu lekowego „Durwalumab (preparat Imfinzi®) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca”, dla którego główne kryteria włączenia stanowią: rak nieoperacyjny, stadium III klinicznego zaawansowania (rak miejscowo zaawansowany), brak progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny).

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez lek Imfinzi® finansowania ze środków publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

W związku z powyższym za komparator dla durwalumabu wybrano placebo. Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego).



**Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli ( $\geq 18$ lat) chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.
interwencja (I)	durwalumab (Imfinzi®)
komparator (C)	placebo
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (tożsama z perspektywą NFZ)
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania durwalumabu – brak alternatywnej opcji leczniczej
scenariusz nowy	wprowadzenie finansowania durwalumabu w ramach programu lekowego
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją durwalumabu lub brakiem jego refundacji odpowiednio w ramach scenariusza nowego i istniejącego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym</li><li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych</li><li>• aspekty etyczne i społeczne</li></ul>

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny) w ramach nowego programu lekowego.

Durwalumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

- Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do durwalumabu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
- Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do durwalumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie durwalumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Durwalumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

**W związku z powyższym, durwalumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, w związku z czym nie zachodzą powyższe okoliczności. Dodatkowo, w bezpośrednim porównaniu z brakiem dedykowanego leczenia (placebo) wykazano wyższość leczenia durwalumabem (patrz Analiza kliniczna).

Wnioskowana cena durwalumabu dla durwalumabu patrz rozdz. 3.5.1.1.

## 3 Metodyka

### 3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ 2012), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3)

oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

#### 3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego durwalumab wskazany jest w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

**Wnioskowana populacja dla durwalumabu** [REDACTED]

[REDACTED] **stąd analizy HTA odnoszą się do tej populacji.** Populacja ta jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do PD-L1  $\geq 1\%$ . Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana pokrywa się z liczebnością populacji docelowej wskazanej we wniosku (oszacowanie liczebności populacji docelowej patrz rozdz. 3.1.2).

#### 3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stapień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Populacja docelowa wskazana we wniosku została określona na podstawie danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy.

W związku z dużą dynamiką choroby i miejscem stosowania durwalumabu (po radiochemioterapii przed progresją choroby) liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie zachorowalności a nie chorobowości w raku płuca (zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka przedstawionej w analizie weryfikacyjnej do Zlecenia 124/2017; AWA Keytruda). Liczbę zachorowań przyjęto na 23 tys. osób zgodnie z tegoroczną prezentacją profesora Krzakowskiego (Krzakowski 2019). Założono, że wartość ta nie zmienia się w kolejnych latach analizy, jako iż liczba zachorowań i zgonów jest zbliżona (KRN).

**Tab. 2. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2010-2016 (KRN).**

Populacja	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Zachorowania	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196
Zgony	22 348	22 216	22 616	22 628	23 176	23 713	23 812

NDRP stanowi 85% przypadków wszystkich raków płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (MPZ, HealthQuest 2016, AWA Keytruda, AWA Tecentriq, Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016), tj. ok. 20 tys. chorych.

Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania) NDRP wynosi ok. 30% zgodnie z danymi literaturowymi dla Polski (patrz tabela poniżej; MPZ, Wojciechowska 2018, Krzakowski 2019), w związku z czym liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania) NDRP oszacowano na ok. 6 tys. rocznie, co jest zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w prezentacji profesora Krzakowskiego na temat liczby chorych z NDRP w stadium miejscowego zaawansowania (Krzakowski 2019).

**Tab. 3. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).**

Stadium zaawansowania	2010	2011	2012
I	4%	5%	6%
II	12%	12%	12%
III*	31%	30%	29%
IV	52%	53%	53%

\* do analizy przyjęto średnią z tych lat, tj. 30%.

Przyjęto, że około połowa (50%; tj. 3 tys.) chorych z NDRP w stadium miejscowego zaawansowania ma wskazania do radiochemioterapii zgodnie z prezentacją profesora Krzakowskiego (Krzakowski 2019).

Obecnie, w oparciu o dane przedstawione w ramach prezentacji profesora Krzakowskiego, u ok. 1500 z 3 tys. chorych (50%) jest możliwość zastosowania równoczesnej radiochemioterapii a rzeczywiste wykorzystanie równoczesnej radiochemioterapii ma miejsce jedynie u ok. 250 chorych (8%; Krzakowski 2019).

W przypadku wariantu minimalnego w I roku analizy przyjęto 8,33% zgodnie z obecną sytuacją (Krzakowski 2019), W wariantcie maksymalnym przyjęto w II roku wartość 50% (maksymalna wartość zgodnie z obecną sytuacją wg Krzakowski 2019).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w ramach jednoczasowej radio-chemioterapii zaleca się stosowanie pochodnych platyny (PTOK 2019), stąd założono, że odsetki te odpowiadają chorym leczonym jednoczasową radio-chemioterapią z zastosowaniem pochodnych platyny.

Liczbę wszystkich chorych, u których durwalumab mógłby być potencjalnie stosowany (tzw. potencjał rynku) oszacowano w oparciu o odsetek pacjentów, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny).

Odsetek pacjentów leczonych durwalumabem (pozostali chorzy będą poddani obserwacji lub zostanie zastosowane najlepsze leczenie wspomagające, BSC) w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego, PL). Liczebność populacji docelowej dla durwalumabu w ramach wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet oszacowano na (patrz tabela poniżej):

- chorych w I roku od wprowadzenia do PL,
- chorych w II roku od wprowadzenia do PL.

Tab. 4. Szacowanie wielkość populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10 C34)	Ok. 23 tys.	Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z niedrobnkomórkowym rakiem płuca (NDRP)	Ok. 20 tys. (85%)	AWA do Zlecenia 124/2017, AWA do Zlecenia 16/2018, Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016
Liczba (odsetek) pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania)	Ok. 6 tys. (30%)	WPZ - średnia z lat 2010-2012 (wartość zaokrąglona), Wojciechowska 2018, Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych radio-	Ok. 3 tys. (50%)	Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych jednoczasowo radio-chemioterapią (z zastosowaniem pochodnych platyny)	MIN: 250 (8,33%) w I rok/ w II roku MAX: w I rok/1500 (50%) w II roku	BC: założenia Wnioskodawcy, MIN i MAX: Krzakowski 2019 (opis w tekście) i założenia Wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba (odsetek) <b>pacjentów leczonych durwalumabem* docelowo</b> - w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego)	[REDACTED]	[REDACTED]

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet; MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; \* pozostali chorzy będą poddani obserwacji lub zostanie zastosowane najlepsze leczenie wspomagające (BSC); \*\* założono stopniowe osiągnięcie nasycenia rynku durwalumabem.

### 3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.1.4 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 stanowią wszyscy chorzy z populacji docelowej wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2) w związku z brakiem alternatywnej opcji leczniczej dla tych chorych.

### 3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 6. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla durwalumabu.

Populacja	Liczebność, n	Rozdział
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	3.1.3
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana/populacja docelowa wskazana we wniosku/populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	■ ■ ■	3.1.1, 3.1.2, 3.1.4

## 3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje albo partycypuje w bardzo małym stopniu.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika (wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ).

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy PACIFIC porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu z placebo wynosiła 64 lata, Antonia 2017; co więcej, zgodnie z danymi epidemiologicznymi Krajowego Rejestru Nowotworów, około 50% zachorowań na nowotwory złośliwe płuca u obu płci [populacja szersza niż wnioskowana] przypada na populację osób po 65 roku życia, KRN), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.



### 3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Art. 11. ust. 3 pkt. 3; Ustawa refundacyjna 2011), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie pierwszych pełnych lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia programu przyjęto 1 stycznia 2020 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem lata 2020 i 2021.

Ze względu na zaawansowaną postać choroby oraz założenie ułatwionego dostępu do leku w ramach finansowania terapii w ramach programu lekowego, krótki (2-letni) horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ 2012, AOTMiT 2016).

### 3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak stosowania durwalumabu w populacji docelowej;
- scenariusza nowego - finansowanie durwalumabu w ramach nowego programu lekowego.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

#### Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny), **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna**. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi **durwalumab jest jedynym leczeniem aktywnym możliwym do zastosowania po radio-chemioterapii w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania** (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

**Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, w scenariuszu istniejącym brak jest aktywnego leczenia chorych.**

#### Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

**W scenariuszu nowym, w związku z tym, że wprowadzony do finansowania durwalumab będzie jedyną możliwą aktywną opcją leczenia w analizowanym wskazaniu, wszyscy chorzy będą leczeni durwalumabem.**

### 3.5 Analizowane koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia durwalumabu i podania, kosztów standardowego monitorowania, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów kolejnych linii leczenia i kosztów opieki terminalnej.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) - wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej przy założeniu braku dyskontowania i braku korekty połowy cyklu (patrz Analiza ekonomiczna; w związku z powyższym w przypadku BIA należy wyłączyć w zakładce "Controls" korektę połowy cyklu - komórka D15 - oraz wyzerować dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów - komórki D19 i D20). Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia). Opis kosztów jednostkowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co 2 tyg. w ciągu 12 pierwszych miesięcy leczenia - dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy<sup>1</sup>).

Zgodnie z zapisami programu lekowego chory może być w programie przez maksymalnie 26 podań leku, w związku z czym brak jest kosztów podania i nabycia durwalumabu oraz leczenia zdarzeń niepożądanych<sup>2</sup> (w ramieniu DUR i PLA) w Analizie wpływu na budżet po 26. cyklu leczenia.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

---

<sup>1</sup> Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 2 tygodnie przez pierwszy rok analizy (co odpowiada długości cyklu leczenia durwalumabem stosowanego zgodnie z zapisem programu maksymalnie przez 12 miesięcy), a następnie 4 tyg. (założenie upraszczające), w związku z czym chorzy w BIA, u których minęło 12 miesięcy od wejścia do analizy, przechodzą na cykle 4-tygodniowe odpowiadające kosztom drugiego roku w Analizie ekonomicznej.

<sup>2</sup> w modelu ekonomicznym koszty leczenia ZN przypisywane są chorym w stanie przed progresją w czasie leczenia durwalumabem lub placebo.

### 3.5.1 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych w analizie ekonomicznej

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leku) zastosowane do czasu trwania aktywnego leczenia (określonego za pomocą schematu dawkowania i danych dotyczących czasu trwania leczenia z badania klinicznego PACIFIC [patrz rozdz. 5.2.3.1 w Analizie ekonomicznej]); brak kosztów leczenia w ramieniu komparatora), koszty monitorowania chorych przed progresją choroby u chorych leczonych interwencją (tj. durwalumabem) lub komparatorem (tj. placebo), koszty monitorowania po progresji choroby (niezależnie od wcześniejszego leczenia), koszty leczenia kolejnych linii (tj. po progresji choroby – koszty terapii, w tym stosowanych leków i ich podania), koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego oraz według dostępnych zleceń w NDRP na stronie AOTMiT oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (patrz rozdz. 5.2.2 w Analizie ekonomicznej), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (patrz rozdz. 10.1) oraz na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych raportów oceny technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) we wskazaniu: rak płuca (AOTMiT BIP).

Średnią masę i powierzchnię ciała (pacjentów przyjęto tak jak w analizie podstawowej dla niwolumabu i pembrolizumabu ocenionych w leczeniu NDRP przez AOTMiT, tj. odpowiednio na 65 kg i 1,68 m<sup>2</sup> (AE Opdivo, AE Keytruda). W związku z tym, że dawka durwalumabu zależna jest od masy ciała jest to kluczowy parametr modelu i w analizie wrażliwości odchyłono go w górę i w dół o 6,1 kg – różnica między średnią masą ciała z badania PACIFIC dla populacji ITT (71,1 kg, NICE) oraz masą ciała przyjętą w analizie podstawowej (65 kg; patrz rozdz. 5.2.2 w Analizie ekonomicznej).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - durwalumabu - ■;
  - leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. października 2018 r (uzyskane poprzez odjęcie danych za styczeń-wrzesień od danych za styczeń-październik; Komunikaty DGL) oraz Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta, lub obecnie dostępne preparaty nie były wcześniej refundowane i w związku z tym brak jest ich danych sprzedażowych (Obwieszczenie MZ);

- koszty procedur medycznych:
  - programy lekowe (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja, diagnostyka w programie) – Zarządzenie nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - chemioterapia (porada ambulatoryjna, okresowa ocena skuteczności chemioterapii, hospitalizacja) – Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 9/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - radioterapia (w tym hospitalizacja) i zabiegi klatki piersiowej (katalog JGP) – Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wizyty specjalistyczne, tomografia komputerowa) – Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyceny punktowe przyjęto na 1 PLN zgodnie ze zmianami w Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia obowiązującymi od 1 października 2017 r.

Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie statystyk JGP wg danych NFZ.

Do wyliczeń przyjęto, tak jak w modelu, że rok ma 365,25 dni.

Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta są identyczne jak z perspektywy NFZ w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje.

### **3.5.1.1 Koszty terapii przed progresją**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (patrz Analiza problemu decyzyjnego) u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii następuje okres „aktywnego nadzoru” (ang. *active surveillance*) do momentu pojawienia się oznak postępu choroby, kiedy to pacjent kwalifikuje się do dalszego leczenia. Poza durwalumabem nie jest wymieniana żadna inna możliwa opcja lecznicza u tych chorych. Chorzy ci mogą dostawać jedynie najlepsze leczenie wspomagające (np. leki przeciwbólowe; ang. *best supportive care*, BSC), jednakże leczenie to może być również stosowane u chorych leczonych durwalumabem oraz stanowi pomijalne koszty w analizie, stąd w ramach komparatora dla durwalumabu nie uwzględniono żadnych kosztów terapii w stanie przed progresją. Zużycie zasobów związane z „aktywnym nadzorem” nad tymi chorymi przedstawiono w ramach kosztów monitorowania przed progresją (patrz rozdz. 3.5.1.3).

Podsumowując, w ramieniu interwencji oprócz BSC podawany jest durwalumab. Durwalumab podawany jest dożylnie raz na 2 tygodnie w dawce 10 mg/kg mc. aż do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W ramieniu komparatora podawane jest jedynie BSC do progresji choroby, któremu odpowiada ramię placebo w badaniu PACIFIC.

Koszty durwalumabu oszacowano na podstawie ceny podanej przez Wnioskodawcę,

Im finzi\* (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%.

[Redacted text block]

[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]

--	--	--	--	--	--	--

Koszty leczenia durwalumabem oszacowano w oparciu o dawkę 10 mg/kg, wagę pacjenta (patrz rozdz. 5.2.2 w Analizie ekonomicznej) i koszt fiolki ( ), patrz ( ) i ( ). Do szacowania kosztu nabycia leku w ramach jednego podania użyto kosztu za mg ( ); NFZ płaci za faktycznie zużyte mg leku) - patrz tabela poniżej.

**Tab. 9. Koszt durwalumabu w ramach jednego podania, PLN.**

Ana liza	Dawkowanie	Masa ciała, kg	Wymagana dawka, mg	Cena za mg, PLN	Koszt durwalumabu w ramach jednego podania, PLN
	10 mg/kg	65 (BC)/ 71,1 (SA)/ 58,9 (SA)	650 (BC)/ 711 (SA)/ 589 (SA)		

\* ( )

### 3.5.1.2 Koszty podania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, „zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg mc. podawane **w infuzji dożylniej przez 60 minut co 2 tygodnie**, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.” ( ) przyjęto, że durwalumab będzie podawany w hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. Koszt hospitalizacji (tj. 486,72 PLN wg Zarządzenia nr 7/0219/DGL Prezesa NFZ) naliczany jest co 2 tyg. przez 12 miesięcy podawania durwalumabu - patrz tabela poniżej.

#### *Kolejne linia leczenia*

W związku z powyższym przyjęto, że podanie innych leków w ramach programów lekowych w przypadku kolejnych linii leczenia również związane jest z hospitalizacją, poza lekami z doustną drogą podania, w przypadku których przyjęto, że leki będą wydawane choremu w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu (w postaci pełnych opakowań potrzebnych na max 120 dni leczenia – Maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku (NFZ recepty). Analogiczne postępowanie przyjęto w odniesieniu do chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia finansowanej w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ a nie katalogu B (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych lub hospitalizacja jednego dnia oraz porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii; Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia). Koszt podania radioterapii przyjęto w oparciu o koszt hospitalizacji do teleradioterapii /terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku>17 r.ż. (za osobodzień; Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ Prezesa Narodowego

Funduszu Zdrowia). Częstość ustalono w oparciu o wyniki badania ankietowego - patrz rozdz. 3.5.1.4.

**Tab. 10. Koszty podania terapii.**

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	Procedura (Zarządzenie)
Durwalamab podawany w postaci wlewu dożylnego (częstość podań co 2 tyg. przez 12 mies., Imfinzi ChPL)	486,72	hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (7/0219/DGL)
Placebo	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Kolejne linie leczenia (częstość podań patrz wyniki badania ankietowego, rozdz. 3.5.1.4)</b>		
Leki stosowane w ramach programów lekowych, podawane w postaci doustnej	108,16	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (07/2019/DGL)
Leki stosowane w ramach programów lekowych, pozostałe (podawane w postaci wlewów dożylnych)	486,72	hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (7/0219/DGL)
Leki z katalogu C podawane w postaci doustnej	108,16	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (56/2018/DGL)
Leki z katalogu C pozostałe	378,56 (leki podawane w dniach nienastępujących bezpośrednio po sobie) / 540,80 (leki podawane kilka dni pod rząd; wycena osobodnia dla pierwszych 3 dni) / 486,72 (leki podawane kilka dni pod rząd; wycena osobodnia dla dni 4+)	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków/hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (56/2018/DGL)
Radioterapia	162,00	hospitalizacja do teleradioterapii /terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku>17 r.ż. (Zarządzenie Nr 134/2018/D50Z Prezesa NFZ)
Zabieg chirurgiczny	Nie dotyczy	Nie dotyczy

### 3.5.1.3 Koszty monitorowania

W związku z tym, że wszyscy chorzy muszą zostać zakwalifikowani do leczenia (jest to koszt ponoszony jednorazowo) przyjęto założenie upraszczające o braku kosztu kwalifikacji do leczenia (przed progresją i po progresji). Szacowanie kosztów monitorowania leczenia opisano w kolejnych podrozdziałach. Koszty monitorowania różnią się przed progresją (w tym dla durwalamabu rozliczane są w ramach programu lekowego) i po progresji leczenia.

#### 3.5.1.3.1 Monitorowanie w programie lekowym

Dla ramienia durwalamabu koszty monitorowania terapii przed progresją oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w obecnie dostępnych programach lekowych leczenia NDRP (założenie), tj. w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

(ICD-10 C 34)” i programie lekowym B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu lub nintedanibu (ICD-10 C 34)”, zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 7/2019/DGL – patrz tabela poniżej.

**Tab. 11. Koszt monitorowania w ramieniu durwalamabu – przed progresją.**

Zarządzenie	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Wartość punktu, PLN	Koszt dzienny, PLN	Koszt cyklu 14-dniowego, PLN
7/2019/DGL	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca/ Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu	3 927,00	1,00	10,75	150,52

### 3.5.1.3.2 Standardowe monitorowanie przed progresją

W ramieniu placebo koszty monitorowania przed progresją oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego na 10,15 PLN na dzień (312,10 PLN na miesiąc) – patrz tabela poniżej. Założono, że monitorowanie nie różni się w czasie (tj. w kolejnych latach).

**Tab. 12. Standardowe monitorowanie przed progresją (w ramieniu placebo).**

Kategoria	Liczba wystąpień świadczenia na rok, n (wg badania ankietowego)	Koszt jednostkowy, PLN	Źródło kosztu - nazwa (Zarządzenie)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	■	162,24	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	■	108,16	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Okresowa ocena odpowiedzi	■	270,40	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	■	33,00	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (RTG klatki piersiowej)	■	65,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (EKG)	■	121,00	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Badania tomografii komputerowej (TK)	■	337,75	badania tomografii komputerowej (TK) - średnia arytmetyczna z wybranych świadczeń (Nr 22/2018/D5OZ)



Kategoria	Liczba wystąpień świadczenia na rok, n (wg badania ankietowego)	Koszt jednostkowy, PLN	Źródło kosztu - nazwa (Zarządzenie)
<b>Koszt monitorowanie przed progresją w ramieniu placebo - miesięczny/tygodniowy/dzienny, PLN</b>	<b>312,10/71,78/10,25</b>		Iloczyn liczby wystąpień świadczeń na rok i ich kosztów jednostkowych

\* TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego; TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym; TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.

### 3.5.1.3.3 Standardowe monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania choroby po progresji, niezależnie od leczenia przed progresją, oszacowano na 8,12 PLN na dzień (247,04 PLN na miesiąc) w oparciu o wyniki badania ankietowego – patrz tabela poniżej. Założono, że monitorowanie nie różni się w czasie (tj. w kolejnych latach).

Tab. 13. Standardowe monitorowanie po progresji (niezależnie od leczenia przed progresją).

Kategoria	Liczba wystąpień świadczenia na rok, n (wg badania ankietowego)	Koszt jednostkowy, PLN	Źródło kosztu - nazwa (Zarządzenie)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	■	162,24	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	■	108,16	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Okresowa ocena odpowiedzi	■	270,40	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	■	33,00	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (RTG klatki piersiowej)	■	65,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (EKG)	■	121,00	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Badania tomografii komputerowej (TK)	■	337,75	badania tomografii komputerowej (TK) - średnia arytmetyczna z wybranych świadczeń (Nr 22/2018/D5OZ)
<b>Koszt monitorowanie po progresji - miesięczny/tygodniowy/dzienny, PLN</b>	<b>247,04/56,81/8,12</b>		Iloczyn liczby wystąpień świadczeń na rok i ich kosztów jednostkowych

\* TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego; TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym; TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.

#### **3.5.1.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia**

Po progresji choroby mogą dostawać kolejne linie leczenia. Szczegółowe modelowanie każdej możliwej sekwencji leczenia skutkowałoby multiplikowaniem koniecznych parametrów i założeń (co więcej w badaniach nie są zazwyczaj raportowane wyniki z uwzględnieniem otrzymywanej wcześniej terapii), w związku z czym przyjęto uproszczające założenie co do zagregowanej informacji dotyczącej sposobu leczenia po progresji. Leczenie po progresji zdefiniowane zostało w ramach badania ankietowego – patrz tabela poniżej.



Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Terapie*	Dawka	Częstość podawania	Średnia długość leczenia w tyg.	Odsetek chorych w DUR, %	Odsetek chorych w PLA, %
[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]

Do oszacowania kosztów nabycia leku w ramach 1 podania wykorzystano dawkę leku wymaganą na jedno podanie (średnia z badania ankietowego - patrz tabela wyżej, powierzchnia ciała patrz rozdz. 5.2.2 w Analizie ekonomicznej) i koszty leków wg danych sprzedażowych NFZ za październik 2018 r. (najnowsze dane na dzień 06.02.2019 r.; Komunikaty DGL; wyjątek stanowi koszt atezolizumabu, którego koszt przyjęto z Obwieszczenia MZ, ponieważ nie był wcześniej refundowany i w związku z tym brak dla niego danych sprzedażowych; Obwieszczenie MZ). Koszty leków podzielono ze względu na dawkę zawartą w opakowaniu (dla każdej dawki przyjęto koszt średni ważony liczbą sprzedanych opakowań wg danych NFZ; Komunikaty DGL) i w przypadku różnych dawek w opakowaniu do szacowania kosztu leku wybierano tę dawkę, która generuje najniższy koszt w przeliczeniu na wymaganą dawkę leku na 1 podanie (przyjęto, że NFZ płaci za faktycznie zużyte mg leku; dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów patrz aneks – rozdz. 10.3).

W przypadku radioterapii i zabiegów chirurgicznych koszty przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ. Do wyceny radioterapii przyjęto pozycję z katalogu radioterapii, w których według danych NFZ za 2017 r. (Statystyki JGP) występował kod ICD-10 C.34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; patrz przypis pod tabelą poniżej; średnia ważona liczbą wystąpień hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C.34 wg Statystyk JGP), dla radioterapii paliatywnej kod pozycję (z kodem ICD-10 C.34) odpowiadającą jedynie teleradioterapii paliatywnej, a dla wysokodawkowej pozycje pozostałe (z kodem ICD-10 C.34). Dla radioterapii stereotaktycznej przyjęto wycenę teleradioterapii stereotaktycznej. Dla zabiegów wymienionych przez ankietowanych przyjęto średnią (ważoną liczbą wystąpień hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C.34 wg Statystyk JGP) wycenę złożonych, kompleksowych i dużych zabiegów klatki piersiowej (JGP D01, D02, D03, założenie).

Tak oszacowane koszty leków wraz z kosztami podania (patrz rozdz. 3.5.1.2) przeliczono na koszty pełnej terapii przy uwzględnieniu średniej długości leczenia przyjętej na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2014) lub pierwotnych założeń autorów modelu i zweryfikowanych w ramach polskiego badania ankietowego (patrz tabela powyżej). Koszty pełnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia zebrano w poniższej tabeli.





Oszacowane koszty pełnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (patrz Tab. 15) wraz z odsetkami osób stosujących dane terapie (patrz Tab. 14) posłużyły do oszacowania kosztów kolejnych linii leczenia uwzględnionych w modelu, tj. kosztu leczenia niwolumabem (7 317,22 PLN w ramieniu durwalumabu i 19 861,02 PLN w ramieniu placebo), pembrolizumabem (3 660,23 PLN w ramieniu durwalumabu i 4 758,30 PLN w ramieniu placebo), atezolizumabem (12 496,42 PLN w ramieniu durwalumabu i 32 945,11 PLN w ramieniu placebo) oraz terapiami innymi niż immunoterapia (15 840,44 PLN w ramieniu durwalumabu i 14 834,67 PLN w ramieniu placebo) – patrz tabela poniżej. Koszt ten przypisywany jest jednorazowo po progresji chorego.

**Tab. 16. Koszty kolejnych linii leczenia uwzględnione w modelu.**

Terapie	Koszt pełnej terapii - ramię DUR, PLN	Koszt pełnej terapii - ramię PLA, PLN	Odsetek chorych w DUR, %	Odsetek chorych w PLA, %
██████████	146 344	146 344	████	████
██████████	153 730	153 730	████	████
██████████	238 568	238 568	████	████
████████████████████	3 695	3 695	████	████
██████████	3 849	3 849	████	████
██████████	2 259	2 259	████	████
██████████	68 883	68 883	████	████
██████████	4 674	4 674	████	████
██████████	68 520	68 520	████	████
██████████	34 231	34 231	████	████
██████████	53 170	53 170	████	████
██████████	52 173	52 173	████	████
██████████	111 642	111 642	████	████
██████████████████	7 484	7 484	████	████
██████████████████	4 911	4 911	████	████
██████████████████	4 771	4 771	████	████
██████████	3 230	3 230	████	████
██████████	3 265	3 265	████	████
██████████████████	4 358	4 358	████	████
████████████████████	5 613	5 613	████	████
██████████	0	0	████	████
██████████████████	7 307	9 737	████	████
██████████████████	6 052	14 152	████	████
██████████████████	15 300	16 029	████	████
██████████	16 111	16 719	████	████
<b>Koszt pełnej terapii innej niż immunoterapia na pacjenta, PLN</b>	<b>Ramię DUR:</b>	<b>15 840,44</b>	<b>Ramię PLA:</b>	<b>14 834,67</b>
<b>Koszt pełnej terapii niwolumabem na pacjenta, PLN</b>	<b>Ramię DUR:</b>	<b>7 317,22</b>	<b>Ramię PLA:</b>	<b>19 861,02</b>



Terapie	Koszt pełnej terapii - ramię DUR, PLN	Koszt pełnej terapii - ramię PLA, PLN	Odsetek chorych w DUR, %	Odsetek chorych w PLA, %
Koszt pełnej terapii pembrolizumabem na pacjenta, PLN	Ramię DUR:	3 660,23	Ramię PLA:	4 758,30
Koszt pełnej terapii atezolizumabem na pacjenta, PLN	Ramię DUR:	12 496,42	Ramię PLA:	32 945,11

### 3.5.1.5 Koszty opieki końca życia

Opieka końca życia obejmująca zazwyczaj kilka miesięcy przed wystąpieniem zgonu (2,21 miesiąca wg Lester 2013) została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną opieką w miesiącach poprzedzających zgon.

Koszt opieki końca życia oszacowano jak w zleceniu 16/2018 dla atezolizumabu w leczeniu NDRP i zlecenia 107/2016 dla niwolumabu (Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016) – patrz tabela poniżej. Jest ona taki sam niezależnie od analizowanego ramienia (tj. durwalumabu lub placebo) oraz niezależnie od perspektywy (perspektywa NFZ lub perspektywa wspólna NFZ i pacjenta).

Tab. 17. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomałdomidu.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
Opieka końca życia	6 398,28	Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016

### 3.5.1.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Do zdarzeń niepożądanych (ZN) uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 5.2.4 w Analizie ekonomicznej) przypisano koszty leczenia na podstawie średniej wartości hospitalizacji odpowiednich grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup (patrz Statystyki JGP; dane dostępne na dzień 06.02.2019 r.), tak jak w innych analizach ekonomicznych dla raka płuca (m.in. Pembrolizumab 124/2017, Kryzotynib 150/2017) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 18. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.**

Zdarzenie niepożądane, grupa JGP	Liczba hospitalizacji**	Średnia wartość hospitalizacji*, PLN	Koszt średni NFZ/NFZ + pacjenta, PLN**
<b>Zapalenie płuc (o podłożu infekcyjnym)</b>			<b>1 741,67</b>
D48 - Zapalenie płuc bez pw*	23082	1 741,67	
<b>Niedokrwistość</b>			<b>2137,80</b>
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni*	14832	4767,08	
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia*	23943	1 672,57	
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni*	17197	517,84	
<b>Ogólne zapalenie płuc</b>			<b>4 451,66</b>
D18 - Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe*	46694	4 451,66	
<b>Duszność</b>			<b>1974,39</b>
D37E - Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.*	4186	2315,59	
D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.*	8514	1806,63	
<b>Hipokaliemia</b>			<b>1619,55</b>
K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe*	11979		

\* przyjęto te same grupy co w zleceniu 124/2017 (Pembrolizumab 124/2017); \*\* wg Statystyk JGP za 2016 rok (Statystyki JGP); \* jak w Zleceniu 150/2017.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w oparciu o statystyki JGP przemnożono następnie przez prawdopodobieństwo wystąpienia ZN w cyklu (patrz rozdz. 5.2.4 w Analizie ekonomicznej) w celu obliczenia kosztów leczenia ZN w cyklu – patrz tabela poniżej. Koszty leczenia ZN przypisywane są chorym w stanie przed progresją w czasie leczenia durwalumabem lub placebo.

**Tab. 19. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl w modelu, PLN.**

Zdarzenie niepożądane	Durwalumab	Placebo
Zapalenie płuc (o podłożu infekcyjnym)	4,76	5,62
Niedokrwistość	3,29	4,37
Nadciśnienie	5,55	8,06
Ogólne zapalenie płuc	1,51	2,67
Duszność	0,92	2,56
<b>Łączny koszt leczenia ZN na cykl</b>	<b>16,03</b>	<b>23,27</b>

### 3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy - ze względu na niepewność

oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny;

- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co 2 tyg. w ciągu 12 pierwszych miesięcy leczenia - dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy<sup>3</sup>);
- przyjęto, że obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych stosuje się wyłącznie placebo;
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania durwalumabu pacjenci będą leczeni durwalumabem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), a nowy rynek leków będzie się składał z durwalumabu i placebo;
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej;
- wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej - takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- wykorzystano niezdyktowane wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu braku korekty połowy cyklu (w związku z czym w przypadku BIA należy wyłączyć w zakładce "Controls" korektę połowy cyklu - komórka D15 - oraz wyzerować dyktowanie efektów zdrowotnych i kosztów - komórki D19 i D20);
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania durwalumabu, monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia kolejnych linii oraz opieki końca życia; zgodnie z zapisami programu lekowego chory może być w programie przez maksymalnie 26 podań leku, w związku z czym brak jest kosztów podania i nabycia durwalumabu oraz leczenia ZN<sup>4</sup> (w ramieniu DUR i PLA) w Analizie wpływu na budżet po 26. cyklu leczenia;
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w przypadku analizy wrażliwości).

### 3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyktowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2009).

---

<sup>3</sup> Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 2 tygodnie przez pierwszy rok analizy (co odpowiada długości cyklu leczenia durwalumabem stosowanego zgodnie z zapisem programu maksymalnie przez 12 miesięcy), a następnie 4 tyg. (założenie upraszczające), w związku z czym chorzy w BIA, u których minęło 12 miesięcy od wejścia do analizy, przechodzą na cykle 4-tygodniowe odpowiadające kosztom drugiego roku w Analizie ekonomicznej.

<sup>4</sup> w modelu ekonomicznym koszty leczenia ZN przypisywane są chorym w stanie przed progresją w czasie leczenia durwalumabem lub placebo.

### 3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2).

Analizę wrażliwości przeprowadzono na głównych danych wejściowych do modelu ekonomicznego. Uwzględniono scenariusze takie jak w analizie ekonomicznej, z wyjątkiem scenariuszy niewpływających na analizę wpływu na budżet ze względu na przyjęte założenia i odmienną specyfikę obu analiz (tj. pominięto analizy dotyczące dyskontowania, horyzontu czasowego, zanikania efektów po okresie dłuższym niż przyjęty w BIA oraz wartości użyteczności; patrz rozdz. 5.4.1 w Analizie ekonomicznej).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w analizie wrażliwości (wariant SA) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 20. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA
SA 1	Perspektywa NFZ (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ)	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ; tożsama z perspektywą NFZ)
SA 2	Masa ciała 65 kg (jak w analizie podstawowej dla pembrolizumabu i niwolumabu; AE Keytruda, AE Opdivo)	Masa ciała 65+6,1=71,1 kg (na podstawie wartości średniej z badania PACIFIC; NICE)
SA 3		Masa ciała 65-6,1=58,9 kg (założenie arbitralne)
SA 4	TTP i PFS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - dobre dopasowanie wizualne i najlepsze dopasowanie statystyczne wg kryteriów AIC i BIC	TTP i PFS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - dobre dopasowanie wizualne i statystyczne wg kryteriów AIC i BIC
SA 5	PPS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - dobre dopasowanie wizualne i statystyczne wg kryteriów AIC i BIC, bardziej klinicznie wiarygodny w opinii ekspertów od pozostałych rozkładów	PPS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - dobre dopasowanie wizualne i najlepsze dopasowanie statystyczne wg kryteriów AIC i BIC
SA 6		PPS: w oparciu o badania START&KEYNOTE (rozkład ██████████ - najlepsze dopasowanie statystyczne) w celu umożliwienia zróżnicowania PPS w zależności od dalszego leczenia (immunoterapią bądź innymi terapiami) postaci choroby (chorzy z wznową miejscową lub przerzutami)
SA 7	Koszty kolejnych linii leczenia oszacowane w oparciu o zużycie zasobów w ramach polskiego badania ankietowego	Koszty kolejnych linii leczenia powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 8		Koszty kolejnych linii leczenia pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 9	Koszty monitorowania oszacowane w oparciu o zużycie zasobów w ramach polskiego badania ankietowego	Koszty monitorowania powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA
SA 10		Koszty monitorowania pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 11	Koszty zdarzeń niepożądanych oszacowane w oparciu o statystyki JGP i częstość ZN z badania PACIFIC	Koszty zdarzeń niepożądanych powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)
SA 12		Koszty zdarzeń niepożądanych pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)

AIC - kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike information criterion*); BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*); JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PPS - przeżycie po progresji (ang. *post-progression survival*); TTP - czas do progresji (ang. *time to progression*); ZN - zdarzenia niepożądane.

### 3.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

## 4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych durwalumabu w ramach programu lekowego leczenia chorych z NDRP. Wyniki przedstawiono [REDAKTOWANE]

### 4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Durwalumab aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN. Przyjęto, że chorzy nie są aktualnie leczeni tym lekiem z budżetu płatnika (w perspektywie zarówno NFZ, jak i wspólnej).

W związku z powyższym oszacowano wydatki NFZ na leczenie chorych, którzy nie dostają aktywnego leczenia konsolidującego. Na wydatki te składają się koszty monitorowania przed i po progresji, koszty leczenia ZN, koszty leczenia kolejnych linii i koszty opieki terminalnej (w oparciu o koszty z I roku modelu ekonomicznego).

Liczebność docelowej populacji chorych w 2019 r. oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów (tj. potencjał rynku przy uwzględnieniu założeń z wariantu minimalnego, czyli odnośnie liczby chorych leczonych jednoczasową chemioradioterapią z zastosowaniem pochodnych platyny).

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano [REDAKTOWANE] - patrz tabela poniżej.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniższej tabeli.

**Tab. 21. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.**

Ramię	Populacja	Koszty roczne, PLN	Źródło
durwalumab	█	0*	█
placebo	█	█	na podstawie niezdykontowanych wyników modelu ekonomicznego

█  
 █  
 █  
 █  
 █  
 █

█

█

█  
 █

█  
 █

█  
 █  
 █  
 █

█  
 █  
 █

█

█

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

Im finzi\* (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

[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 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]	[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 text block]

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

[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]

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[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]	[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 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]

[Redacted text block]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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



Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

[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 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]	[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]

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

---

## 5 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet (Ustawa refundacyjna 2011).

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania durwalumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: ██████████ Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2019).

## 6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych durwalumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stadium III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowego programu lekowego (i nowej grupy limitowej). Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem durwalumabu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych (raka płuca rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy PACIFIC porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu z placebo wynosiła 64 lata (Antonia 2017).

Treść nowego programu lekowego jest zbliżona do treści innych programów dotyczących leczenia NDRP (B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) oraz B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu lub nintedanibu (ICD-10 C 34)) - można zakładać, że realizacja nowego programu będzie odbywać się w tych samych ośrodkach, w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych bądź koszty będzie pomijalnie mały.

## 7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie durwalumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia durwalumabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Imfinzi).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego) opcji terapeutycznej, stanowiącej jedyną aktywną opcję leczniczą we wnioskowanej populacji. Proponowana technologia jest zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji durwalumabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 10.4).

## 8 Ograniczenia i dyskusja

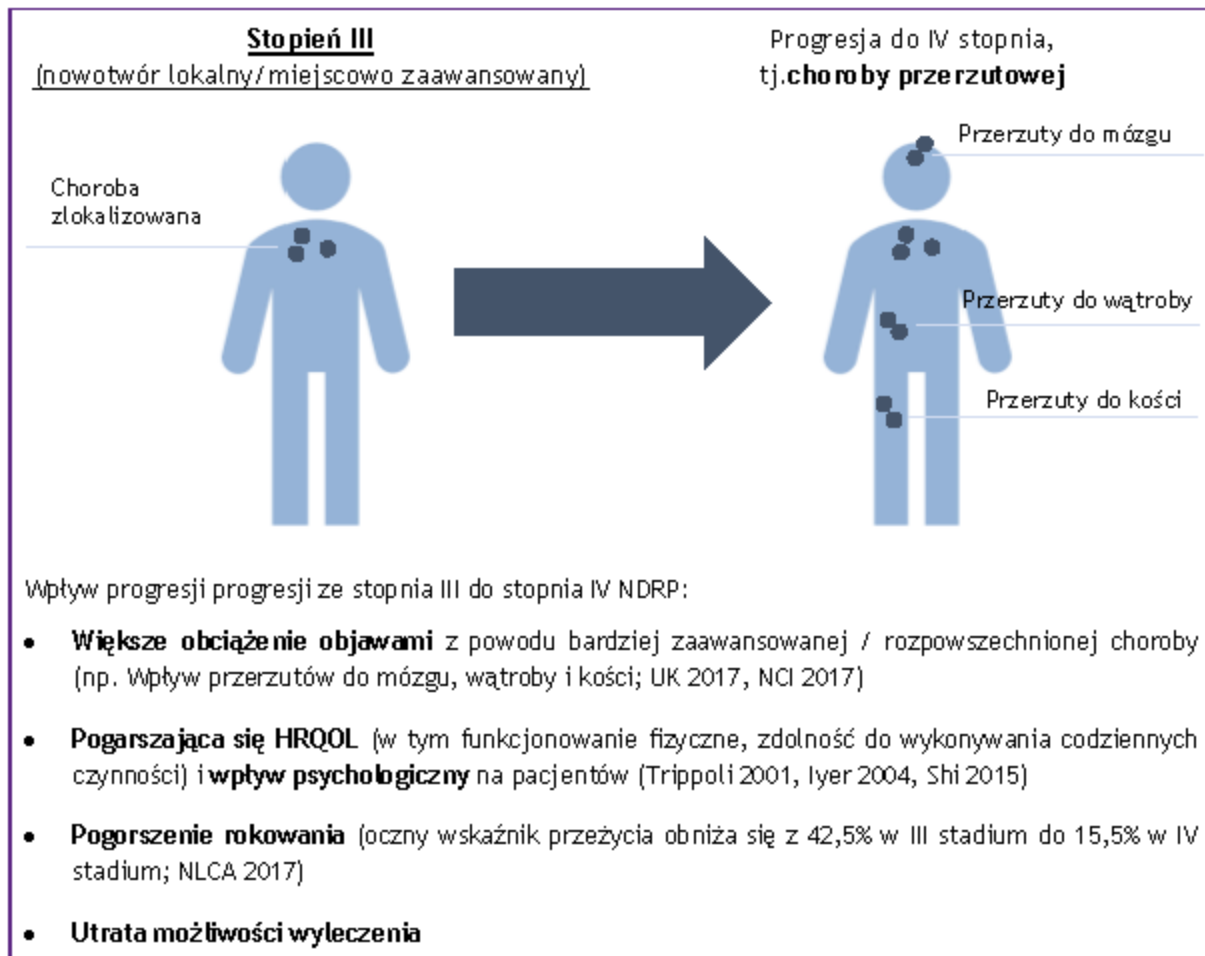
W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania durwalumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.

Prawidłowe określenie stopnia zaawansowania jest niezwykle istotne, ponieważ w dużym stopniu określa ścieżkę leczenia. **W tym kontekście należy podkreślić, że wnioskowana populacja dla durwalumabu tj. pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, może być nadal leczona z zamiarem wyleczenia (tzw. leczenie radykalne; NICE).** W przypadku progresji choroby do zaawansowanego przerzutowego NDRP możliwość wyleczenia jest tracona, następuje pogorszenie jakości życia i rokowania (patrz rysunek poniżej). Po progresji do choroby przerzutowej (stadium IV) zamiar leczenia staje się paliatywny, pogarsza się jakość życia związana ze zdrowiem, a 5-letnie przeżycie spada do ok. 5% (ok. 6-krotnie w porównaniu do stadium III; SEER).

**Stosowanie durwalumabu u chorych z nieresekcyjnym NDRP w stopniu III po radiochemioterapii ma charakter leczenia radykalnego, które przedłuża przeżycie chorych, opóźniając progresję do nieuleczalnej choroby przerzutowej i związane jest z** [redacted] (Antonia 2017, Antonia 2018, dane Wnioskodawcy - patrz *Analiza kliniczna*).

**Ryc. 7. Wpływ progresji choroby - progresja ze stopnia III (nowotwór lokalny/miejscowo zaawansowany) do stopnia IV (choroby przerzutowej).**



Źródło: NICE. HRQOL - jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

Leczenie chorych na NDRP zależne jest od możliwości operacji i sprawności fizycznej chorych, z lobektomią określaną jako leczenie pierwszego wyboru (NICE, NICE 2019). Jednakże z różnych względów nie wszyscy mogą poddać się operacji. Odsetek pacjentów w Polsce z nowotworem w stadium III wynosi jedynie ok. 30% (MPZ). Zgodnie z wytycznymi europejskimi w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) leczeniem z wyboru jest jednoczasowa chemioradioterapia (w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej chemioradioterapii skuteczną alternatywą jest leczenie sekwencyjne; ESMO 2017). Z kolei u chorych po radiochemioterapii nie wskazywano do niedawna żadnej aktywnej opcji leczniczej a jedynie aktywny nadzór / aktywna obserwacja.

**Durwalumab jest jedynym leczeniem aktywnym możliwym do zastosowania po chemioradioterapii w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi.**

**Durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, która wykazała istotną statystycznie i klinicznie korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z obecnym standardem**

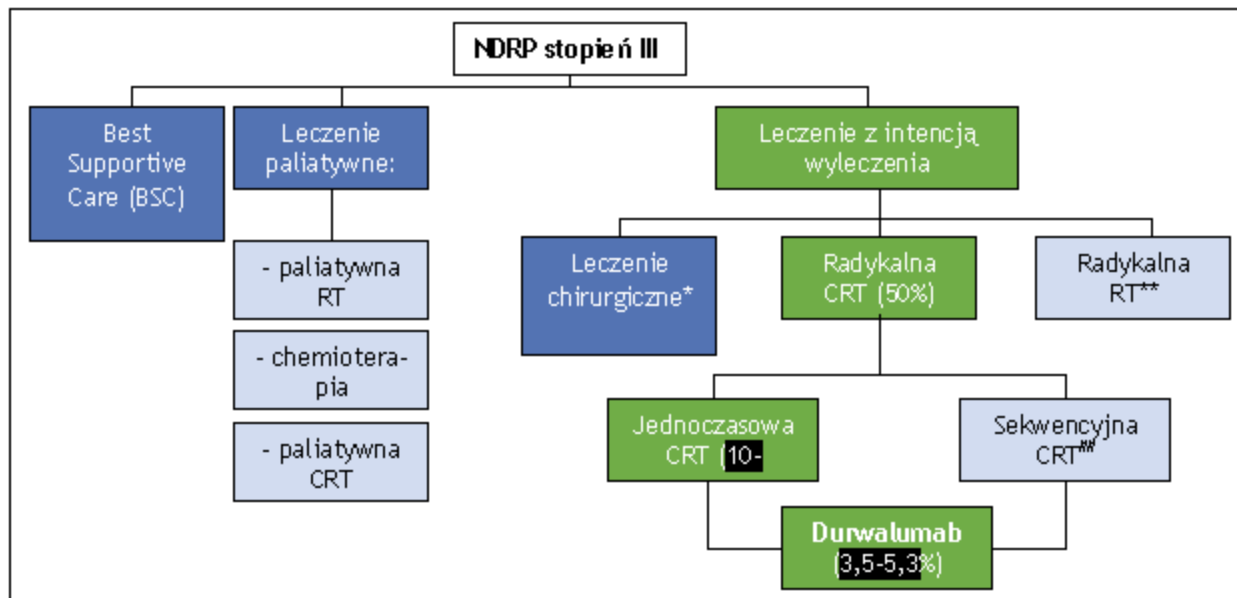


leczenia (tj. brakiem aktywnego leczenia) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, bez progresji po radiochemioterapii (NICE, Antonia 2017, Antonia 2018). W badaniu klinicznym wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku [redacted] (Antonia 2017, Antonia 2018, CSR).

Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego. Pomimo ograniczenia w czasie stosowania durwalumabu do maksymalnie 12 miesięcy, efekty leczenia obserwowane są znacznie dłużej (mediana PFS zgodnie z wynikami drugiej analizy okresowej badania PACIFIC wyniosła 17,2 miesiąca w ramieniu durwalumabu; Antonia 2018). Ograniczenie czasu leczenia durwalumabem przekłada się na przewidywalny maksymalny wpływ na budżet płatnika.

Miejsce durwalumabu w leczeniu III stopnia obrazuje poniższy rysunek. **Leki refundowane obecnie w ramach programów lekowych leczenia NDRP**, tj. potrójny inhibitor angiokinazy nintedanib albo inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynib, gefitynib, ozymertynib, afatynib – lub ALK/ROS1 – kryzotynib lub alektynib – oraz inhibitory PD1 – pembrolizumab, niwolumab – lub PDL1 – atezolizumab, **stosowane są w innych populacjach – stopniu III, ale z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia, albo w stopniu IV.**

Ryc. 8. Leczenie NDRP w stopniu III (NICE, Krzakowski 2019, dane Wnioskodawcy).



Na zielono ścieżka terapeutyczna chorych leczonych durwalumabem docelowo, odsetki przyjęto wg liczebności populacji docelowej w Polsce (patrz rozdz. 2.9.1 w Analizie problemu decyzyjnego); BSC - najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*); CRT - chemioradioterapia; CT - chemioterapia; RT - radioterapia; \* leczenie z wyboru u chorych w dobrym stanie zdrowia i z guzami nadającymi się do wycięcia; \*\* chorzy, którzy nie mogą / nie chcą przyjmować chemioterapii; # leczenie z wyboru u chorych z nieoperacyjnym NDRP; ## zalecane w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej CRT.

16 lutego 2018 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła stosowanie durwalumabu w leczeniu pacjentów chorych na nieoperacyjnego NDRP w stopniu III zaawansowania, bez progresji choroby po jednoczasowej radiochemio terapii (z zastosowaniem pochodnych platyny) oraz bez względu na status ekspresji PD-L1. (FDA).

26 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*, CHMP) wydał pozytywną decyzję na temat dopuszczenia do obrotu durwalumabu w ograniczonej populacji w stosunku do wskazania zarejestrowanego w FDA i analizowanego w badaniu rejestracyjnym PACIFIC, tj. w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 wrzesień 2018 r.; data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 wrzesień 2018 r.; EMA).

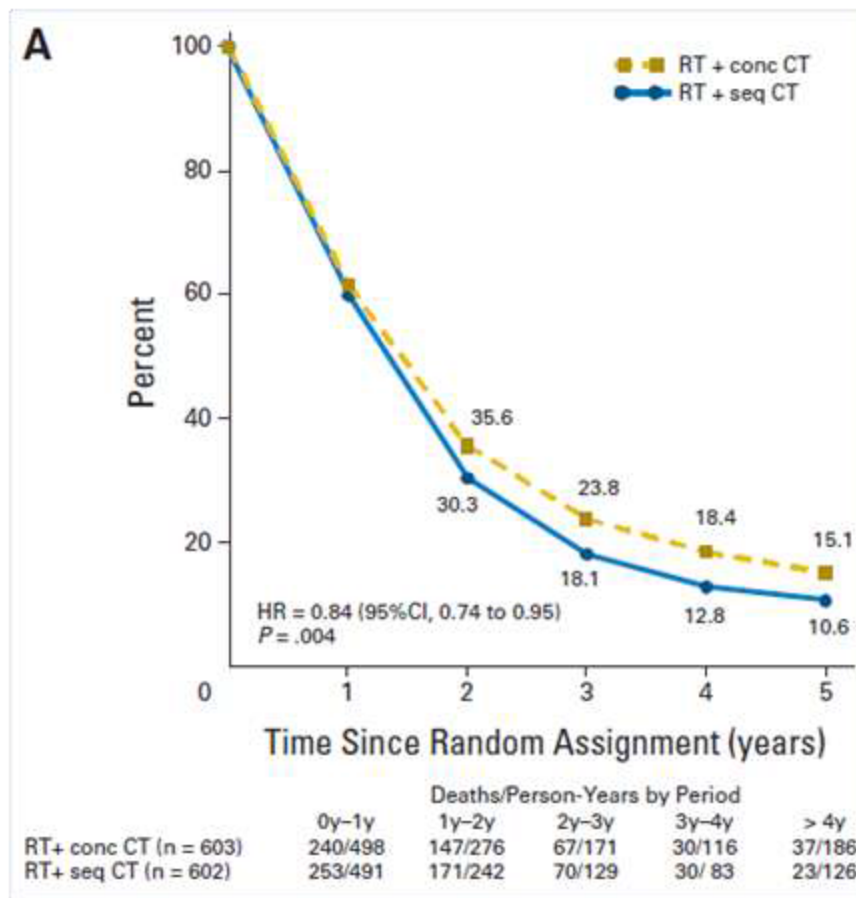
**Wnioskowana populacja jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC**, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do PD-L1  $\geq 1\%$ .

Należy podkreślić, iż zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jako kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego, jest zgodne z kryteriami włączenia do badania PACIFIC oraz z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które wskazują, że u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radiochemioterapia, ponieważ takie postępowanie u chorych nieoperacyjnym NDRP jest najbardziej skutecznym postępowaniem radykalnym tj. z największą szansą na wyleczenie. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2017 **jednoczasowa radiochemioterapia (z minimum dwoma cyklami chemioterapii) jest złotym standardem** w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania.

Ponadto, wyniki metaanalizy Auperin 2010 przeprowadzonej na podstawie oceny wyników 6 badań z randomizacją wykazały poprawę w zakresie wskaźnika 5-letniego przeżycia całkowitego na poziomie 4,5% po zastosowaniu jednoczasowej radiochemioterapii w stosunku do sekwencyjnego leczenia ( $p=0,004$ ) - patrz rycina poniżej.

Jednoczasowa radiochemioterapia jest terapią z wyboru u chorych na NDRP, zapewniającą wyższy wskaźnik długoletnich przeżyć niż sekwencyjna radiochemioterapia. Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego oraz prof. Dziadziuszko (Krzakowski Dziadziuszko 2019): „U chorych, którzy ukończyli radykalną równoczesną radiochemioterapię na obszar klatki piersiowej należy rozważyć zastosowanie konsolidującej immunoterapii. Obecnie jedynym lekiem, który uzyskał rejestrację w tym wskazaniu jest durwalumab.”

Ryc. 9. Krzywe przeżywalności po leczeniu jednoczasową (żółta linia) i sekwencyjną (niebieska linia) radiochemioterapią w czasie obserwacji 5 lat.



Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):

**Ograniczenie do PD-L1  $\geq 1\%$  nie wynika z zasad EBM<sup>5</sup>**, ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1  $<1\%$  została przeprowadzona na podstawie nieplanowanej retrospektywnej analizy, w stosunkowo niewielkiej podgrupie chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo.

[Redacted text block]

W związku z tym, że w badaniu PACIFIC nie przeprowadzono stratyfikacji w odniesieniu do PD-L1, charakterystyki w podgrupach chorych z różnym poziomem PD-L1 mogą się różnić i możliwa jest obecność czynników zakłócających. **Obserwuje się nadmierny efekt (ang. *over-performance*) w grupie kontrolnej w**

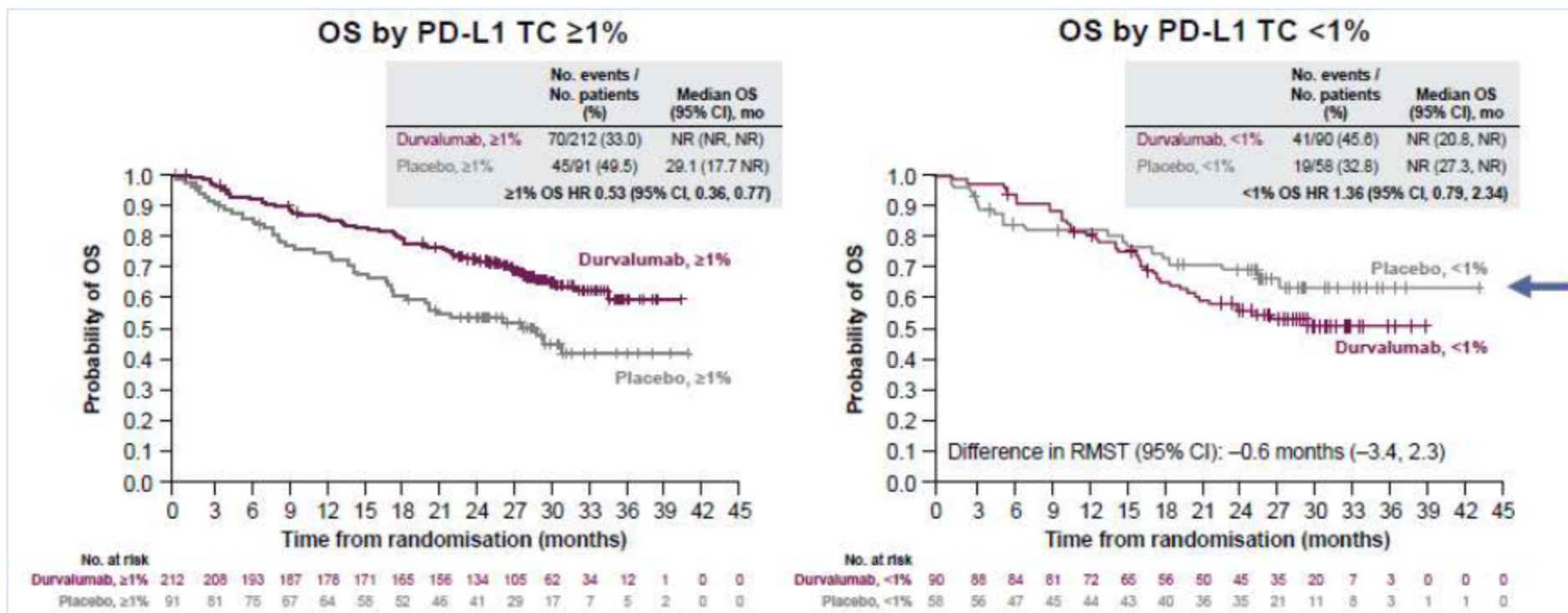
<sup>5</sup> medycyna oparta na dowodach (naukowych; ang. *evidence-based medicine*).

podgrupie z PD-L1 negatywnym w porównaniu z ITT, co jest prawdopodobnie konsekwencją braku równowagi czynników rakowniczych/ prognostycznych, nieplanowanej analizy retrospektywnej i małej liczebności podgrupy (patrz rycina i tabela poniżej).

Tab. 36. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE [REDACTED])

Charakterystyka pacjentów	ITT		PD-L1 ≥ 1%		PD-L1 < 1%	
	Durwalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Durwalumab (N=212)	Placebo (N=91)	Durwalumab (N=90)	Placebo (N=58)
Mężczyźni, n (%)	334 (70,2)	166 (70,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wieku, lata	63,0	62,6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Charakterystyka choroby, n (%)</b>						
Stopień IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Histologia, n (%)</b>						
Płaskonabłonkowy	224 (47,1)	102 (43,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nieplaskonabłonkowy	252 (52,9)	135 (57,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 10. Wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla podgrup chorych z PD-L1  $\geq 1\%$  i PD-L1  $< 1\%$  (Faivre-Finn 2018).



- **W analizie wykonanej dla EMA istnieje również wysokie prawdopodobieństwo wyników fałszywie ujemnych.** Projekt badania miał na celu osiągnięcie korzyści w odniesieniu do OS na poziomie 27% (HR=0,73) w populacji ITT (moc 85%, alfa w teście dwustronnym = 0,025). Moc wykrywania korzyści w odniesieniu do OS w podgrupie PD-L1 negatywnej, z tylko 60 obserwowanymi zdarzeniami, jest niewystarczająca. W rzeczywistości, przy tej liczbie zdarzeń, przy użyciu alfa 0,025, moc 80% zostaje osiągnięta tylko dla korzyści wynoszącej co najmniej 57% (HR=0,43), co jest nieuzasadnionym wysokim celem (Peters 2019).
- **Potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1  $\geq$  1% w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz, gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1.**

Francuski HAS stwierdził umiarkowaną korzyść dodaną dla wskazania durwalumab w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq$  1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Co istotne, HAS zwraca uwagę na wyższość preparatu Imfinzi® w populacji ITT, tj. niezależnie od progu ekspresji PD-L1, w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych, OS i PFS w porównaniu z placebo i akceptowalny profil bezpieczeństwa, pomimo braku danych długoterminowych. HAS stwierdza również, że dane kliniczne dedykowane były populacji nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1 (pochodzą od pacjentów włączonych do badania niezależnie od ich statusu PD-L1) i dlatego niemożliwe było oszacowanie skuteczności durwalumabu w podgrupach z ekspresją PD-L1, w analizach typu post-hoc (HAS Imfinzi). **W odniesieniu do chorych z poziomem ekspresji PD-L1  $<$ 1%, HAS podkreślił, że ze względu na ograniczenia metodologiczne (nieplanowana analiza typu post-hoc w podgrupie pacjentów z PD-L1  $<$ 1%) nie jest możliwe stwierdzenia, że leczenie durwalumabem nie przynosi korzyści w podgrupie pacjentów z PD-L1  $<$ 1%.**

W podsumowaniu rekomendacji HAS stwierdza, że ze względu na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, należy rozważyć celowość wprowadzenia tymczasowego stosowania (fr. *Recommandation Temporaire d'Utilisation* (RTU)) dla durwalumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez zmian molekularnych (np. EGFR, ALK), u których nie doszło do progresji po radiochemioterapii opartej na platynie, w przypadku ekspresji PD-L1  $<$ 1% lub gdy wynik tego oznaczenia nie jest dostępny. W związku z powyższym HAS zwróci się o wydanie rekomendacji dla populacji z PD-L1  $<$ 1% oraz o nieznanym poziomie ekspresji PD-L1.

Podobnie jak HAS we Francji, INESSS w Kanadzie uznał, że dostępne dane z badania PACIFIC nie uzasadniają wykluczenia populacji ze względu na ich stan ekspresji PD-L1 i pozytywna rekomendacja (uwarunkowana zmniejszeniem

obciążeń ekonomicznych) dla durwalumabu w monoterapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie chemioterapii opartej na platynie nie została ograniczona do poziomu ekspresji PD-L1 (INESSS Imfinzi).

**Z kolei w Holandii uznano skuteczność durwalumabu w populacji ITT (tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1;** wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po chemioterapii na bazie platyny i radioterapii) oraz wiarygodność i jakość przeprowadzonej analizy ekonomicznej (Zorginstituut Nederland Imfinzi).

Z kolei NICE wydało pozytywną rekomendację dla durwalumabu w monoterapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie chemioterapii opartej na platynie w zawężonej populacji chorych do ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$  i stosowanej wcześniej jednoczasowej chemioradioterapii. Należy zauważyć, że w przypadku rekomendacji pozytywnej NICE do kryteriów włączenia należą nie tylko chorzy z PD-L1  $\geq 1\%$ , ale również chorzy, u których wynik ekspresji PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo wykonania testu oraz u których wynik PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo zamiaru i chęci wykonania testu (NICE).

- **Decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach:** durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malezję, Singapur, Indie i Zjednoczone Emiraty Arabskie.



- Wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 r. rekomendują durwalumab niezależnie od ekspresji PD-L1 (NCCN 2019). Również wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r. wskazują na skuteczność durwalumabu bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1 (NCI 2019).
- **Stanowisko ekspertów w sprawie radiochemioterapii o założeniu radykalnym wskazuje miejsce terapii konsolidującej durwalumabem bez ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (Krzakowski Dziadziuszko 2019).**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (a w ramach analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu użyteczności kosztów bez dyskontowania i korekty połowy cyklu (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych linii leczenia oraz opieki końca życia. Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

W scenariuszu nowym wszyscy chorzy są leczeni durwalumabem a w scenariuszu istniejącym chorzy nie dostają żadnego leczenia konsolidującego.

Liczebność populacji docelowej oparto na danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania durwalumabu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Główną składową kosztów całkowitych terapii w scenariuszu nowym stanowi koszt zakupu durwalumabu. Główną składową kosztów całkowitych terapii w scenariuszu istniejącym stanowią koszty kolejnych linii leczenia (nabycia leków i ich podania).

[Redacted content]



W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

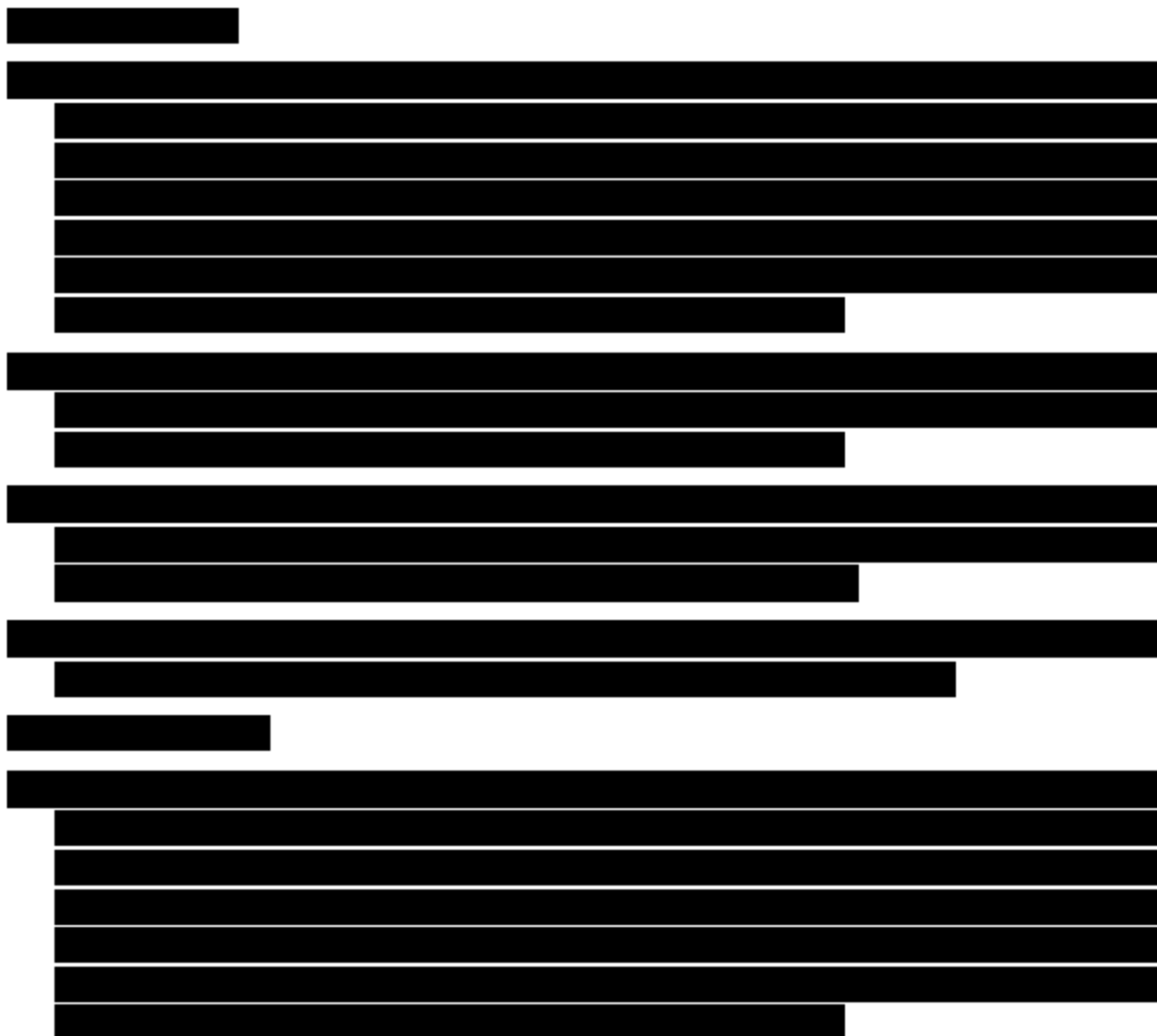
Pozytywna decyzja refundacyjna dla durwalumabu w analizowanym wskazaniu zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i rekomendowanej klinicznie m.in. zwiększającej długość życia, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Co więcej stanowi ona odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczniczej w analizowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że durwalumab jest jedyną opcją leczniczą wskazywaną w wytycznych klinicznych we wnioskowanej populacji (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

## 9 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania durwalumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w perspektywie 2 kolejnych lat.

Liczbę chorych leczonych durwalumabem (scenariusz nowy) lub placebo (scenariusz istniejący) w wariantach podstawowym oszacowano na [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy (w wariantach minimalnym na [REDAKTOWANO] a w wariantach maksymalnym na [REDAKTOWANO]). Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki



[Redacted text block]

Finansowanie durwalumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnkomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i dobrej tolerancji w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej. Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla durwalumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Co więcej stanowi ona odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczniczej w analizowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że durwalumab jest jedyną opcją leczniczą wskazywaną w wytycznych klinicznych we wnioskowanej populacji (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

## 10 Aneks

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

---

<sup>6</sup> Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, „zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg mc. podawane **w infuzji dożylniej przez 60 minut co 2 tygodnie**, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.”

---

[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]
[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]

Im finzi\* (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]






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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 10.3 Kolejne linie leczenia - jednostkowe dane kosztowe

Tab. 42. Koszty preparatów stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
40	Nivolumab						
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909991220501	2 683,32	2 683,32	7 831,35	13 990 507,44	1 786,48
100	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909991220518	6 708,30	6 708,30	9 256,94	40 684 645,23	4 395,04
	Pembrolizumab						
100	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	5901549325126	16 899,52	16 899,52	869,39	6 017 153,04	6 921,14
20	Docetaxel						
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990777006	62,37	62,37	4 027,55	83 374,45	20,70
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990994557	34,02	34,02	8 947,28	140 828,13	15,74
80	średnia						17,28
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990777020	249,48	249,48	8 601,58	579 877,92	67,42
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990994564	136,08	136,08	6 984,66	415 658,14	59,51

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
160	średnia						63,87
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990850280	498,96	498,96	6 773,23	831 378,42	122,74
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990994601	272,16	272,16	7 689,23	889 399,75	115,67
	średnia						118,98
750	średnia						
	Erlotinib						
3000	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	5909990334261	2 063,88	2063,88	78,00	80 729,85	1 035,00
4500	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	5909990334278	6 917,40	6917,4	222,37	919 357,16	4 134,42
	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	5909990334285	8 618,40	8618,4	998,27	6 191 838,94	6 202,59
	średnia						5 538,07
50	Carboplatin						
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816156	19,16	19,16	0,00	0,00	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450015	25,85	25,85	1 087,37	16 099,05	14,81
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776726	13,38	13,38	5 386,02	68 239,24	12,67
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477418	26,08	26,08	2 617,51	35 486,33	13,56
	średnia						13,18

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
150	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816163	41,96	41,96	5,30	138,62	26,15
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450022	48,20	48,2	1 968,65	84 303,79	42,82
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776733	38,56	38,56	7 645,95	276 380,05	36,15
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477425	44,00	44	4 099,13	149 223,48	36,40
	średnia						37,18
450	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816170	107,16	107,16	1 896,22	200 276,78	105,62
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450039	146,29	146,29	3 200,10	377 018,12	117,81
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776740	110,00	110	17 338,80	1 720 089,53	99,20
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477432	107,39	107,39	6 778,39	677 327,12	99,92
	średnia						101,83
600	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816187	182,57	182,57	5 694,92	884 491,43	155,31
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990662753	196,18	196,18	4 077,19	590 522,11	144,84
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990851058	138,35	138,35	7 563,69	984 434,37	130,15

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
1000	średnia Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816194	273,29	273,29	779,84	207 072,89	141,87 265,53
	Pemetrexed						
100	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991253806	589,68	584,01	1 309,37	233 457,39	178,30
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5055565724613	438,01	438,01	5 802,96	481 619,82	83,00
	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991258573	584,01	584,01	43,15	1 817,43	42,12
	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991289393	396,90	396,90	1 067,65	51 870,60	48,58
	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5902020241522	453,60	453,60	631,46	83 091,04	131,59
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5907626706079	584,01	584,01	2 828,17	338 479,06	119,68
	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991270407	340,20	340,20	0,00	0,00	
	średnia						101,89
500	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5909991253813	2948,40	2920,05	1 008,23	760 966,50	754,76
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5055565724620	2190,04	2190,04	2 645,89	1 169 645,46	442,06
	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5909991258597	2920,05	2920,05	21,33	4 253,31	199,41

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
1000	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5909991289409	2041,20	2041,20	981,31	196 655,18	200,40
	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5902020241539	2268,00	2268,00	460,10	222 927,37	484,52
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5907626706086	2920,05	2920,05	1 410,55	745 508,37	528,52
	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg średnia	5909991270414	1701,00	1701,00	0,00	0,00	474,91
	Pemetrexed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	5909991253820	5896,80	5840,10	347,30	144 867,06	417,12
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	5055565724736	4380,08	4380,08	728,25	360 193,19	494,60
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg średnia	5907626706093	5840,10	5840,10	182,33	133 083,19	729,89 507,32
12000	Crizotinib, kaps.						
15000	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	5909991004484	25679,96	20543,97	39,00	318 193,20	8 158,80
	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	5909991004507	25679,96	25679,96	305,00	3 110 027,61	10 196,81
200	Gemcitabine						
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990775200	19,28	19,28	0,00	0,00	0,00

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
1000	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg średnia	5909990870998	28,35	28,35	8 544,06	123 902,33	14,50 14,50
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990775224	70,88	70,88	0,00	0,00	0,00
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976089	85,05	85,05	15 246,52	801 245,68	52,55
2000	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg średnia	5909990871032	107,73	107,73	11 926,51	592 806,91	49,70 51,30
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990818143	130,41	130,41	0,00	0,00	0,00
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976072	18,71	18,71	6 029,86	85 424,04	14,17
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976102	170,10	170,10	10 167,04	928 634,24	91,34
1500	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg średnia	5909990871049	215,46	215,46	19 104,08	1 886 764,96	98,76 82,17
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml Cisplatin	5909990976096	124,74	124,74	346,87	22 789,22	65,70
10	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	590999095848	9,48	9,48	10 399,42	85 517,81	8,22



Imfinzi® (durwalamab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
50	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml średnia	1 590999083874 5	6,57	6,57	11 257,82	69 783,64	6,20 7,17
		590999095850 4	44,23	44,23	29 475,26	885 765,91	30,05
100	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml średnia	590999083876 9	32,89	32,89	11 013,51	258 462,81	23,47 28,26
		590999095853 5	75,98	75,98	26 959,58	1 415 529,42	52,51
25	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml średnia	590999089477 2	65,77	65,77	18 453,18	810 398,22	43,92 49,02
		590999083875 2	18,14	18,14	0,00	0,00	0,00 112
560	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	590999108339 7	8334,90	8334,90	199,46	578 406,79	2 899,90
1120	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	590999108346 5	8334,90	8334,90	959,64	5 523 517,03	5 755,80
840	Giotrif, tabl. powł., 30 mg Vinorelbine	590999108343 4	8334,90	8334,90	488,75	2 122 350,99	4 342,45

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
10	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990668045	34,02	22,68	4 361,48	98 947,83	22,69
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml średnia	5909991314439	22,68	22,68	731,19	15 370,06	21,02 22,45
50	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990668052	170,10	113,40	4 931,47	521 870,01	105,82
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml średnia	5909991314446	113,40	113,40	974,57	102 631,84	105,31 105,74
100	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990173617	555,66	226,80	623,64	141 000,88	226,09
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml średnia	5909990573325	567,00	226,80	196,17	44 438,44	226,53 226,20
500	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990173624	2778,30	1134,00	756,72	845 965,88	1 117,94
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml średnia	5909990573349	1349,46	1134,00	640,42	633 256,93	988,81 1 058,75
20	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	5909990945016	183,32	183,32	43 384,13	7 942 366,61	183,07

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
30	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg Paclitaxel	5909990945115	274,97	274,97	50 876,81	13 975 915,61	274,70
30	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874347	27,78	27,78	0,00	0,00	0,00
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	5909990018383	34,02	34,02	1 667,52	24 774,15	14,86
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840267	15,31	15,31	2 524,55	33 912,46	13,43
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909990976010	42,78	42,78	148,60	3 592,92	24,18 14,35
100	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874361	55,57	55,57	4 924,82	176 923,58	35,92
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990018390	113,40	113,40	9 088,79	368 965,20	40,60
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840274	51,03	51,03	16 168,19	570 406,68	35,28
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909990976027	104,78	104,78	705,15	27 997,14	39,70 37,05
150	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874385	76,55	76,55	0,00	0,00	0,00

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
300	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	5909990018406	153,09	153,09	1 479,57	87 764,09	59,32
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909991037086	79,38	79,38	955,41	70 472,46	73,76 64,98
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874408	153,09	153,09	6 547,86	522 531,46	79,80
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	5909990018420	340,20	340,20	18 796,94	1 950 393,73	103,76
600	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840281	153,09	153,09	6 848,43	737 594,28	107,70
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909990668878	309,58	309,58	1 102,09	286 033,65	259,54 105,02
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874446	272,16	272,16	2 499,90	357 305,72	142,93
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909991037093	272,16	272,16	3 831,21	815 760,51	212,92 185,29
260	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990976034	885,65	885,65	432,14	102 716,39	237,69
50	Etopozyd						
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	5909990776016	12,93	8,51	784,33	6 220,49	7,93

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
100	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990776115	21,55	17,01	21 017,46	334 726,98	15,93
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991070083	17,01	17,01	101,57	1 635,97	16,11
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml średnia	5909991198121	12,47	12,47	4 384,90	53 903,96	12,29 15,30
200	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	5909990776214	43,09	34,02	18 678,28	595 770,21	31,90
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml średnia	5909991233297	31,75	31,75	2 648,63	77 213,53	29,15 31,56
250	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909991198138	29,48	29,48	651,35	19 198,58	29,48
400	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	5909990776313	86,18	68,04	11 320,28	725 010,09	64,05
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml średnia	5909991233303	63,50	63,50	589,73	32 963,51	55,90 63,64
	Nintedanib, kaps. miękkie	5909991203887	6577,20	6577,20	0,00	0,00	0,00
6000	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	590999120389	13154,40	13154,40	37,62	239 787,08	6 374,49
12000	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg						

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
9000	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg Atezolizumab	4 5909991203900	9865,80	9865,80	2,37	11 421,06	4 825,80
1200	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml Gefitynib, tabl. powł.	5902768001167	21749,98	21749,98	0,00	0,00	21749,98
7500	Iressa, tabl. powł., 250 mg Ozymertynib, tabl. powł.	5909990717231	9185,40	9185,40	943,57	5 835 041,55	6 184,03
1200	Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	5000456012058	28293,30	14146,65	12,00	113 176,32	9 431,36
2400	Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	5000456012065	28293,30	28293,30	392,93	4 689 482,33	11 934,55

CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; \* cena z Obwieszczenia MZ (preparat nie był wcześniej refundowany zatem brak jest danych sprzedażowych).

## 10.4 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. W analizowanym wskazaniu **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna**.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna,

może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu wymaga utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.



## 10.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

**Tab. 43. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).**

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1, 3.5	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie	3.1, 3.2, 3.3,	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	3.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

## 11 Spis rysunków

[REDACTED] .....	39
[REDACTED] .....	41
[REDACTED] .....	43
[REDACTED] .....	45
[REDACTED] .....	47
[REDACTED] .....	49
Ryc. 7. Wpływ progresji choroby - progresja ze stopnia III (nowotwór lokalny/miejscowo zaawansowany) do stopnia IV (choroby przerzutowej).....	55
Ryc. 8. Leczenie NDRP w stopniu III (NICE, Krzakowski 2019, dane Wnioskodawcy).....	56
Ryc. 9. Krzywe przeżywalności po leczeniu jednoczasową (żółta linia) i sekwencyjną (niebieska linia) radiochemioterapią w czasie obserwacji 5 lat. ....	58
Ryc. 10. Wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla podgrup chorych z PD-L1 $\geq$ 1% i PD-L1 < 1% (Faivre-Finn 2018).....	60
[REDACTED] .....	68

## 12 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	8
Tab. 2. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2010-2016 (KRN). .....	12
Tab. 3. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ) . ....	12
Tab. 4. Szacowanie wielkość populacji docelowej. ....	13
.....	14
Tab. 6. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla durwalumabu. ....	15
.....	20
.....	20
Tab. 9. Koszt durwalumabu w ramach jednego podania, PLN. ....	21
Tab. 10. Koszty podania terapii. ....	22
Tab. 11. Koszt monitorowania w ramieniu durwalumabu – przed progresją. ....	23
Tab. 12. Standardowe monitorowanie przed progresją (w ramieniu placebo). ....	23
Tab. 13. Standardowe monitorowanie po progresji (niezależnie od leczenia przed progresją) . ....	24
Tab. 14. Terapie stosowane w kolejnych liniach leczenia. ....	26
Tab. 15. Koszty pełnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia. ....	29
Tab. 16. Koszty kolejnych linii leczenia uwzględnione w modelu. ....	31
Tab. 17. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu. ....	32
Tab. 18. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. ....	33
Tab. 19. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl w modelu, PLN. ....	33
Tab. 20. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości. ....	35
Tab. 21. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. ....	38
.....	38
.....	39
.....	40
.....	41
.....	42

---

.....	42
.....	43
.....	44
.....	45
.....	46
.....	46
.....	47
.....	48
.....	49

Tab. 36. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE ..... 59

.....	68
.....	69
.....	70
.....	72
.....	72

Tab. 42. Koszty preparatów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. .... 74


Tab. 43. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) ..... 88

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

---

## 13 Piśmiennictwo

- Analiza ekonomiczna** [redacted] Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.
- Analiza kliniczna** [redacted] Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.
- Antonia (PACIFIC) 2017** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiet S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8.
- Antonia (PACIFIC) 2018** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiet S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn D, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine.* DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
- AOTMiT 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna>, dostęp: 18.05.2018 r.
- Atezolizumab 16/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 16/2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>, dostęp: 18.05.2018 r.
- [redacted]
- Butts (START) 2014** Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):59-68.
- ChPL Imfinzi** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imfinzi. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp 11.01.2019 r.).
- [redacted]

	
<b>DUR SPC</b>	Food and Drug Administration. Imfinzi (durwalumab). Summary Product Characteristic. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf</a> , dostęp: 18.05.2018 r.
<b>EMA</b>	European Medicines Agency. Imfinzi, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi</a> (dostęp 11.01.2019 r.).
<b>EMA raport</b>	European Medicines Agency. Imfinzi, Assessment report <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> (dostęp 06.02.2019 r.).
<b>ESMO 2017</b>	Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.  Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
<b>Faivre-Finn 2018</b>	Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, et al. Exploratory analyses of overall survival in PACIFIC. ESMO congress 2018.
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration. FDA approves durvalumab after chemoradiation for unresectable stage III NSCLC, <a href="https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm597248.htm">https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm597248.htm</a> (dostęp 11.01.2019 r.).
<b>HAS Imfinzi</b>	Haute Autorité de Santé. Imfinzi. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908478/fr/imfinzi?xtmc=&amp;xtcr=18">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908478/fr/imfinzi?xtmc=&amp;xtcr=18</a> (dostęp 06.02.2019 r.).
<b>HealthQuest 2016</b>	HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, styczeń 2016.
<b>Imfinzi ChPL</b>	European Medicines Agency. Imfinzi®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp: 21.12.2018 r.
<b>INESSS Imfinzi</b>	Institut national d'excellence en santé et services sociaux. IMFINZI (CANCER POU MON). <a href="https://www.inesss.qc.ca/">https://www.inesss.qc.ca/</a> (dostęp 25.04.2019 r.).
<b>Komunikaty DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a>
<b>Krzakowski Dziadziuszko 2019</b>	Łazarz-Poniatowska M.: Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca - zasady planowania i leczenia [W:] Niedrobnokomórkowy rak płuca. Radiochemioterapia o założeniu radykalnym, Krzakowski M., Dziadziuszko R.



	[red], Wyd. Primopro, Warszawa 2019, str.35-54
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia, dane statystyczne. Nowotwory złośliwe płucnej i płuca (C33-34). <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/</a> , dostęp: 06.02.2019 r.
<b>Krzakowski 2019</b>	Krzakowski M. Rak płuca: rozpoznawanie i leczenie dzisiaj i jutro. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 25.02.2019. <a href="http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf">http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf</a> (dostęp 06.02.2019 r.).
<b>MPZ NCCN 2019</b>	Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 – June 26, 2019.
<b>NCI 2019</b>	National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. 2019. (aktualizacja 13.06.2019 r.) <a href="https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq</a> (dostęp 16.07.2019 r.)
<b>NICE</b>	Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [ID1175]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10187/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10187/documents</a> (dostęp 25.04.2019 r.).
<b>NICE DSU</b>	Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. <i>Med. Decis. Making.</i> Aug 2013;33(6):743-754.
<b>Niwolumab 64/2017</b>	AOTMiT. Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu. Analiza weryfikacyjna OT.4351.20.2017. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AWA/064_AWA_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_30.06.2017.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AWA/064_AWA_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_30.06.2017.pdf</a>
<b>Niwolumab 107/2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 107/2016. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc</a> , dostęp: 18.05.2018 r.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> [dostęp 11.01.2019 r.]
<b>Obwieszczenie Prezesa GUS 2017</b>	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. <a href="http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html">http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html</a>
<b>Pembrolizumab 124/2017</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 124/2017. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5132-124-2017-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5132-124-2017-zlc</a> , dostęp: 18.05.2018 r.
<b>Peters 2019</b>	Petes S, Dafni U,, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2019, published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.
<b>Peters 2019b</b>	Peters S, Dafni U, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use

	(CHMP). <i>Ann Oncol.</i> 2019 Feb 1;30(2):161-165. doi: 10.1093/annonc/mdy553.
<b>PRISMA</b>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
<b>PTOK 2019</b>	Krzakowski M, Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a> (dostęp 16.07.2019 r.).
<b>PTOK 2014</b>	Krzakowski M, Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 07.11.2014.
<b>QUOROM</b>	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses.</i> <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
<b>Reck 2016 (KEYNOTE)</b>	Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2016; 375(19):1823-33.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>SEER</b>	SEER. <i>Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer 2018.</i> <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html</a> (dostęp 09.07.2018 r.).
<b>Statystyki JGP</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/</a> , dostęp: 18.05.2018 r.
<b>Szczeklik 2016</b>	Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2016.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Wojciechowska 2018</b>	Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2016 Roku. Centrum Onkologii - Instytut Marii Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów. <a href="http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf">http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf</a> (dostęp 17.05.2018 r.).
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <a href="http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/">http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/</a> , dostęp: 06.02.2019 r.
<b>Zorginstituut Nederland Imfinzi</b>	Zorginstituut Nederland. Imfinzi. <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/vergaderstuk/2019/02/22/agenda-en-vergaderstukken-adviescommissie-pakket-acp-1-maart-2019">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/vergaderstuk/2019/02/22/agenda-en-vergaderstukken-adviescommissie-pakket-acp-1-maart-2019</a> , <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/01/acp-advies-over-drvalumab">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/01/acp-advies-over-drvalumab</a> [dostęp: 06.02.2019].