



IGNORANTIA NOCET

Rybrevant[®] (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 17.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

17 października 2022 r. *Analiza wpływu na budżet* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.37.2022.BT.2 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 maja 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet.....	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy.....	13
2.3. Perspektywa	14
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	18
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	19
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	19
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	21
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	21
2.6. Analiza kosztów	21
2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	22

2.6.2. Modelowanie kosztów	24
2.6.3. Podsumowanie kosztów	26
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	26
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	28
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	28
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	28
3. Analiza wrażliwości	32
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	37
5. Aspekty etyczne i społeczne	37
6. Założenia i ograniczenia	39
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	40
8. Załączniki	43
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...43	
8.2. Kryteria kwalifikacji w projekcie Programu lekowego	43
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	45
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	47
8.5. Wyniki badania ankietowego	47
9. Spis tabel	49
10. Spis rysunków	51
11. Bibliografia.....	52

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AMW	amiwantamab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> - receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
m.c.	masa ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>Next Generation Sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> – test reakcji łańcuchowej polimerazy
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PL	program lekowy
PLAT	platyna
PLC	placebo
PLN	polski złoty
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
■	■
RT	Radioterapia
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SDev	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TK	tomografia komputerowa
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rybrevant® (amiwantamab, AMW) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):

- ⊗ po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- ⊗ z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR;
- ⊗ z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV.

Wyniki kliniczne u pacjentów z insercją w eksonie 20 są znacznie gorsze niż u pacjentów z NDRP z klasycznymi mutacjami EGFR leczonych ukierunkowanym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI). Wynika to z faktu, iż mutacje kierujące insercją eksonu 20 w genie EGFR (*Exon20ins*) w NDRP są niewrażliwe na TKI EGFR. Pierwszą terapię celowaną, która została zatwierdzona dla chorych, u których po chemioterapii nastąpiła progresja choroby, jest amiwantamab.

Ze względu na brak klinicznego działania zatwierdzonych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku insercji eksonu 20 w genie EGFR standardem postępowania u większości pacjentów pozostaje chemioterapia cytotoksyczna obejmująca leki platynowe, takie jak cisplatyna lub karboplatyna, w połączeniu z taksanami lub pemetreksedem w pierwszej linii leczenia, oraz chemioterapia bez związków platyny po progresji w pierwszej linii. W pewnych przypadkach możliwe jest także zastosowanie immunoterapii.

Wskazana we wniosku populacja chorych odznacza się więc szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje obecnie zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

[REDACTED]

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

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której amiwantamab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca stosowane są komparatory wskazane przez [REDACTED]. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której amiwantamab stosowany w leczeniu chorych na NDRP będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

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

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: koszty leków, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia objawowego (BSC), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej.

[Redacted text block]

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu amiwantamabu (Rybrevant®) do stosowania w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na NDRP z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie nieukierunkowane molekularnie teraz będą mogli skorzystać z terapii celowanej z wykorzystaniem leku Rybrevant®, będącą pierwszą terapią zarejestrowaną do leczenia chorych z NDRP ukierunkowaną na mutacje insercji eksonu 20 w genie EGFR. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii AMW skorzysta prawdopodobnie około ■ chorych, w drugim roku refundacji około ■ chorych. W konsekwencji finansowanie leku Rybrevant® zapewni chorym na NDRP z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia


Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rybrevant® (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rybrevant® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.

- 
3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2023 roku.
 4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (chemioterapia bez związków platyny, immunoterapia).
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza

istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

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

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2023 r. do grudnia 2024 r. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii ukierunkowanej molekularnie, refundowanej w rozważanym wskazaniu, w związku z czym lek Rybrevant® powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku (potwierdzają to wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych).

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

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)

2.4. Scenariusze porównywane

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

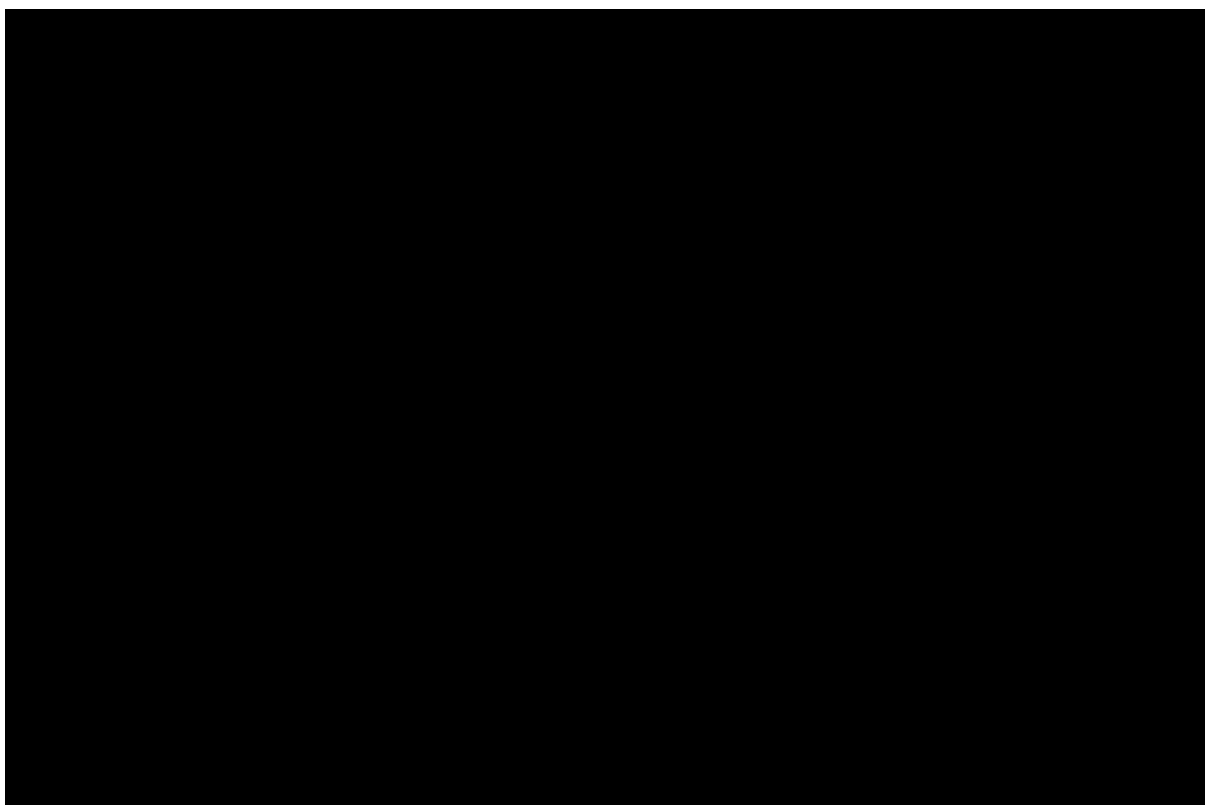
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu NDRP. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



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

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

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

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Rybrevant®*, amiwantamab w monoterapii wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu określonym zapisami *ChPL Rybrevant®*.

W tabeli poniżej przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD-10 C34) w

latach 2015-2019 wraz z prognozą na kolejne lata [KRN, AWA Tagrisso 2021]. Pojedyncze przypadki stanowią zachorowania w grupie wiekowej poniżej 18 roku życia.

Tabela 1.
Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 2015 – 2019, dane KRN z prognozą na kolejne lata

Płeć	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Mężczyźni	14 460	14 466	13 798	13 425	13 802	n/d	n/d	n/d	n/d
Kobiety	7 503	7 730	7 747	7 801	8 469	n/d	n/d	n/d	n/d
Suma	21 963	22 196	21 545	21 226	22 271	21 734	21 699	21 663	21 628

Na podstawie raportu dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016 [Raport KRN] rozkład typów morfologicznych raka płuca u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 zgłoszonych do KRN dzieli się w następującej proporcji:

- ⊗ rak niedrobnokomórkowy – 67%;
- ⊗ rak drobnokomórkowy – 14%;
- ⊗ brak danych lub morfologia niedokładnie określona – 19%.

Maksymalnie zatem rak niedrobnokomórkowy stanowi 86% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych z rakiem płuca.

Wśród pacjentów z rakiem płuca zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2014-2016 określono również stadium zaawansowania, które dzieli się w następujących proporcjach:

- ⊗ miejscowe zaawansowanie – 16%;
- ⊗ regionalne zaawansowanie – 24%;
- ⊗ uogólnione zaawansowanie – 40%;
- ⊗ brak danych – 20%.

Maksymalnie zatem zaawansowanie miejscowe (stopień III) lub uogólnione (stopień IV) występuje u 76% chorych zdiagnozowanych z rakiem płuca.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących niż byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego. Najczęściej

diagnozowaną mutacją genu EGFR u chorych na NDRP jest delecja w eksonie 19 (45–50% wszystkich mutacji) oraz substytucja L858R w eksonie 21 (40–45% wszystkich mutacji). Około 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym przede wszystkim insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji), substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji), substytucja L861Q w eksonie 21, substytucja T790M w eksonie 20 oraz substytucja S768I w eksonie 20. Ponadto do rzadkich mutacji zalicza się delecje inne niż 15 nukleotydów w eksonie 19 genu EGFR. U nielicznych chorych (ale aż u 50–70% chorych z rzadkimi mutacjami) dwie różne mutacje w genie EGFR mogą współistnieć ze sobą [Krawczyk 2014, AWA Tagrisso 2021].

Skuteczność chemioterapii opartej na platynie u chorych z insercjami w eksonie 20 genu EGFR jest niesatysfakcjonująca. Na podstawie publikacji Hou 2022 określono, iż całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) na tę terapię w populacji chorych odpowiadających populacji wnioskowanej wynosi jedynie ok. 19%.

Na podstawie przytoczonych charakterystyk chorych ograniczono wyjściową populację chorych z rakiem płuca do populacji zgodnej z ChPL i przedstawiono ją w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Populacja zgodna z ChPL Rybrevant

Parametr	Wartość parametru	Liczebność populacji
Zachorowania na raka płuca (dane prognozowane na rok 2023)		21 628
Rak niedrobnokomórkowy	86%	18 600
Zaawansowanie miejscowe lub uogólnione	76%	14 136
Mutacje w genie EGFR	10%	1 414
Insercje w eksonie 20 genu EGFR	5% (40% z 12,5%)	71
Progresja w I linii	81%	57

Uwzględniając przytoczone źródła danych określić można, iż ok. 57 dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny jest rocznie diagnozowanych w Polsce.

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *ChPL Rybrevent®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) obejmuje dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):

- ⊕ po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- ⊕ z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR;
- ⊕ z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV.

Dodatkowo w ramach zapisu projektu Programu lekowego dla amiwantamabu określono szczegółowo kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej. Pełny opis kryteriów zaprezentowano w załączniku (rozdział 8.2).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

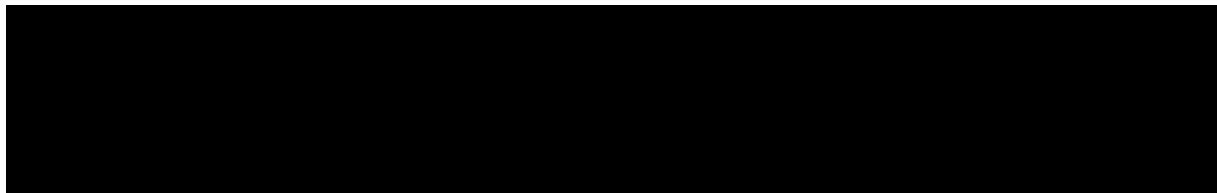
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

- ⊕ [Redacted text]



Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku



2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie substancja nie jest w Polsce stosowana.

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

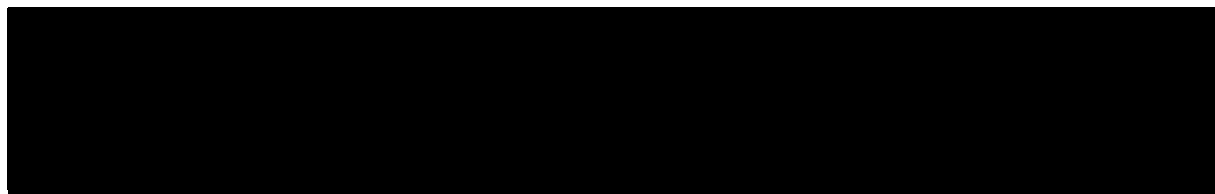
Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Rybrewant® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział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

2.5.4.1. Udziały w rynku



Oszacowanie udziałów w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

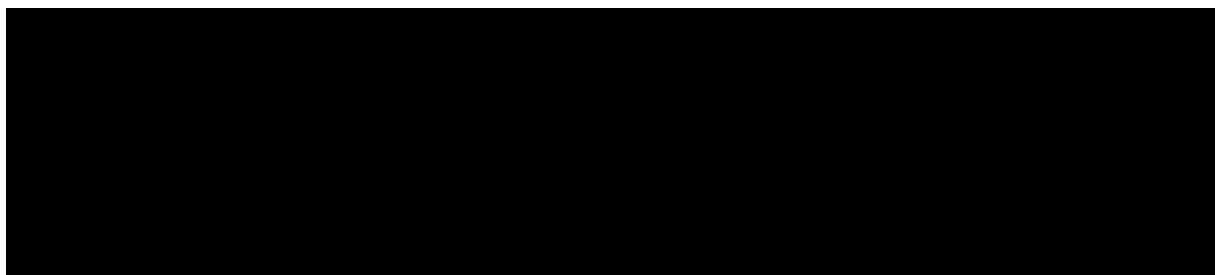
Tabela 4.
Udziały w rynku technologii wnioskowanej



2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

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

Tabela 5.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana*



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

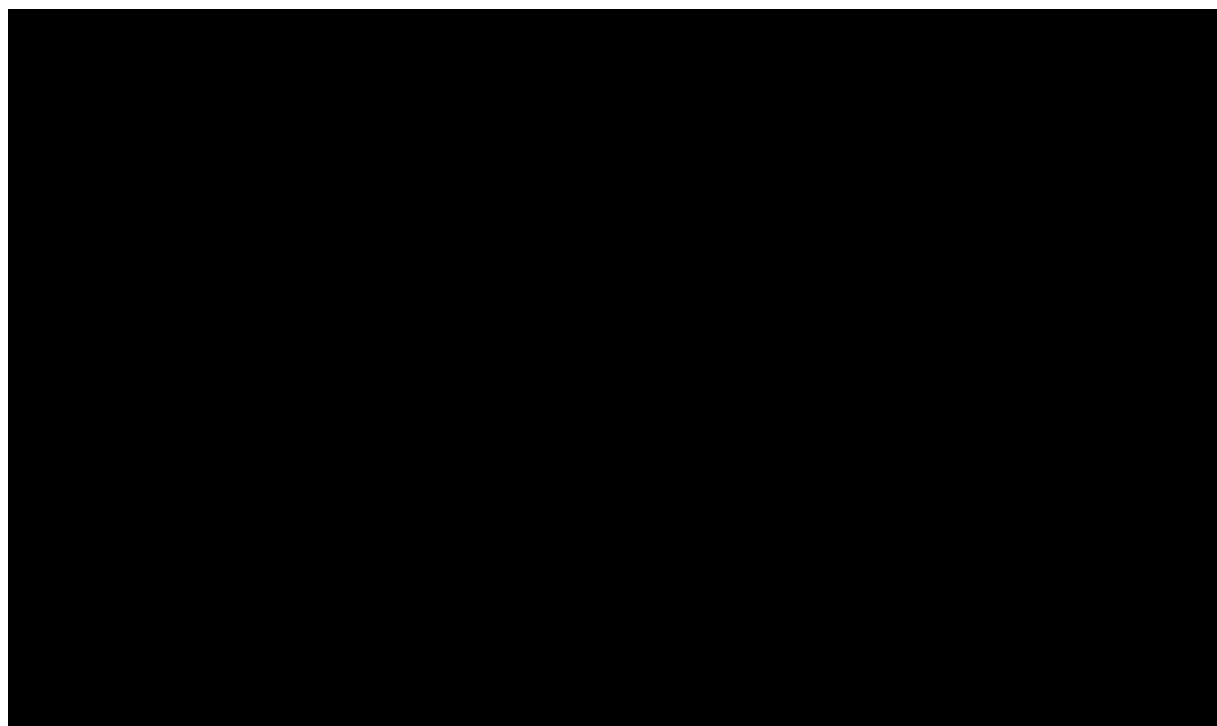
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji AMW, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

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

Tabela 6.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań



2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące.

Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

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

- ⊗ koszty leków (w tym koszty leków w kolejnych liniach leczenia);
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszt leczenia objawowego (BSC);
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty opieki paliatywnej.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, tj. koszt premedykacji, uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

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

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz ceny jednostkowej leku.

2.6.1.1. Dawkowanie

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rybrevant®* określono, że dawkowanie polega na podaniu 1050 mg u chorych o masie < 80 kg lub w dawce 1400 mg u chorych o masie ≥ 80 kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

W celu określenia rozkładu masy ciała chorych posłużono się wskazaniami ekspertów klinicznych w AWA Opdivo 2017, w której wskazano średnią masę ciała chorych na NDRP

równą 65 kg². Przyjmując rozkład normalny masy ciała, średnią 65 kg oraz odchylenie standardowe równe 15,8 kg (na podstawie kohorty chorych włączonych do badania CHRYSALIS), określono, iż 82,8% chorych charakteryzuje się masą ciała poniżej 80 kg.

2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

[Redacted content]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 7.).

Tabela 7.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

[Redacted content]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu (4 tygodnie). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Koszt technologii wnioskowanej, brany pod uwagę w analizie (PLN)

[Redacted content]

² [Redacted content]

2.6.2. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 4-tygodniowych interwałach³. W ten sposób około 1/13 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/13 populacji po upływie 4 tygodni itd. Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 52 tygodni terapii, w drugim roku koszt od 53 do 104 tygodnia terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 24 tygodniu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 28 tygodni terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 28 do 80 tygodnia modelu itd. (należy przy tym pamiętać, że terapia wnioskowaną technologią medyczną oraz komparatorami trwa średnio kilka/kilkanaście miesięcy w związku z czym, przyjęty sposób kalkulacji nie powoduje zniekształcenia wyników w kolejnych latach analizy, ale pozwala uchwycić koszty kalkulacji leczenia po progresji).

W tabeli poniżej na przykładzie terapii AMW przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Tabela przedstawia skumulowane koszty terapii chorego wnioskowaną technologią oraz pozostałe koszty w czasie z uwzględnieniem przeżycia chorych i prawdopodobieństwa kontynuacji terapii. Terapia chorego w horyzoncie jednego cyklu jest związana z kosztem przypisanym do cyklu 1 w tabeli, terapia chorego w horyzoncie dwu cykli jest związana z kosztem przypisanym do cyklu 2 w tabeli itd.

³ Przyjęto okresy 4-tygodniowe a nie miesięczne z uwagi na fakt, że model analizy ekonomicznej wykonany został z dokładnością do cykli tygodniowych a nie miesięcznych.

Tabela 9.

W analizie przyjęto udziały chorych odzwierciedlające równomierną zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku. Terapia 1/13 chorych włączonych do leczenia w ciągu pierwszych 4 tygodni pierwszego roku wyniesie w 1. roku refundacji tyle, ile wartość przypisana dla cyklu 13 (zakładając, że jeden rok to 13 cykli). Koszt terapii w 2. roku refundacji dla tych chorych to kwota będąca wynikiem odejmowania wartości przypisanej dla cyklu 26 w tabeli i tej przypisanej dla cyklu 13.

Terapia kolejnych 1/13 chorych włączonych do leczenia w ciągu kolejnych 4 tygodni pierwszego roku wyniesie w 1. roku refundacji tyle, ile wartość przypisana dla cyklu 12. Koszt

terapii w 2. roku refundacji dla tych chorych to kwota będąca wynikiem odejmowania wartości przypisanej dla cyklu 25 w tabeli i tej przypisanej dla cyklu 12 itd.

2.6.3. Podsumowanie kosztów



Tabela 10.
Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu na cykl

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet				
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.,	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	
Parametry kosztowe				
Cena zbytu netto AMW (PLN)				
Pozostałe koszty	Rozdział 2.6.3	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla 1. roku refundacji. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około [REDACTED] PLN w 2022 roku.

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

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12.

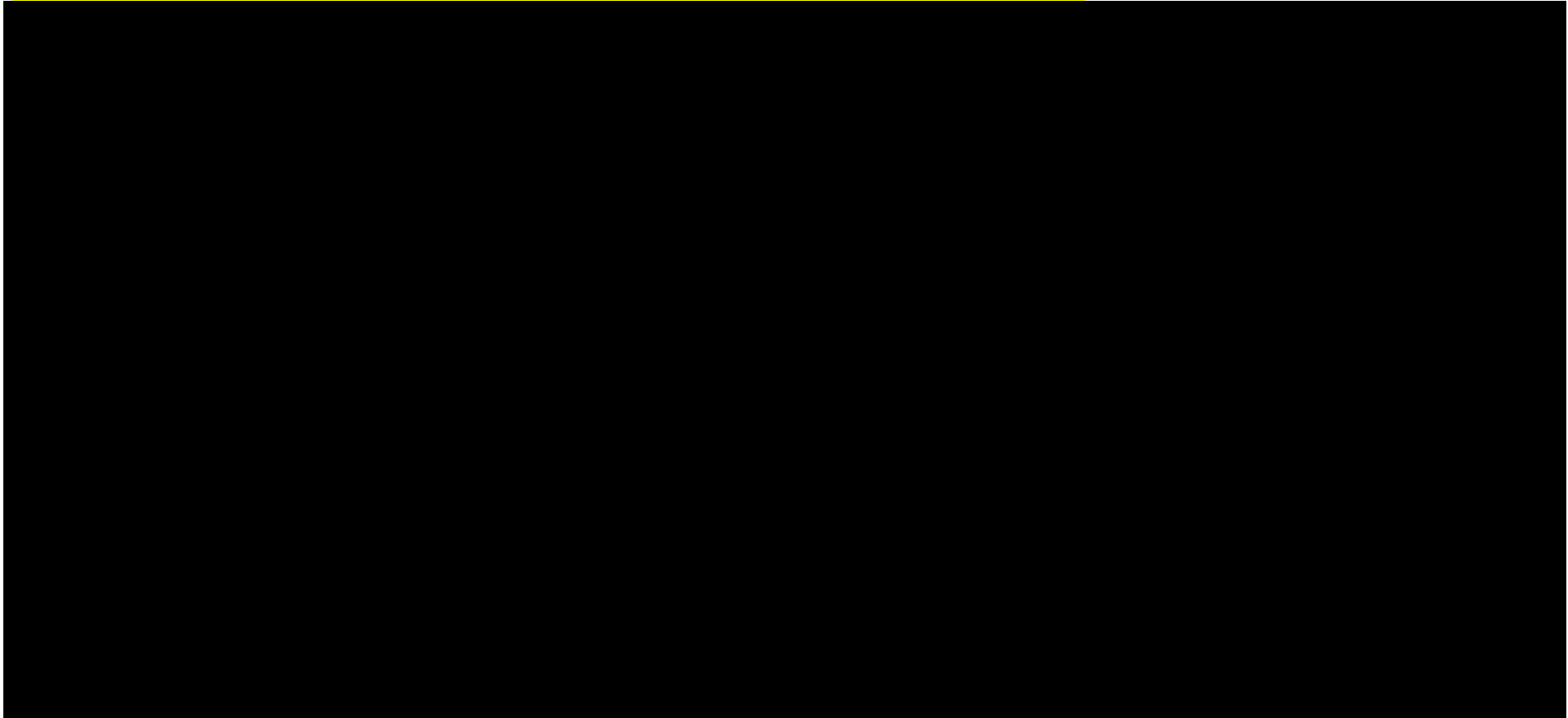
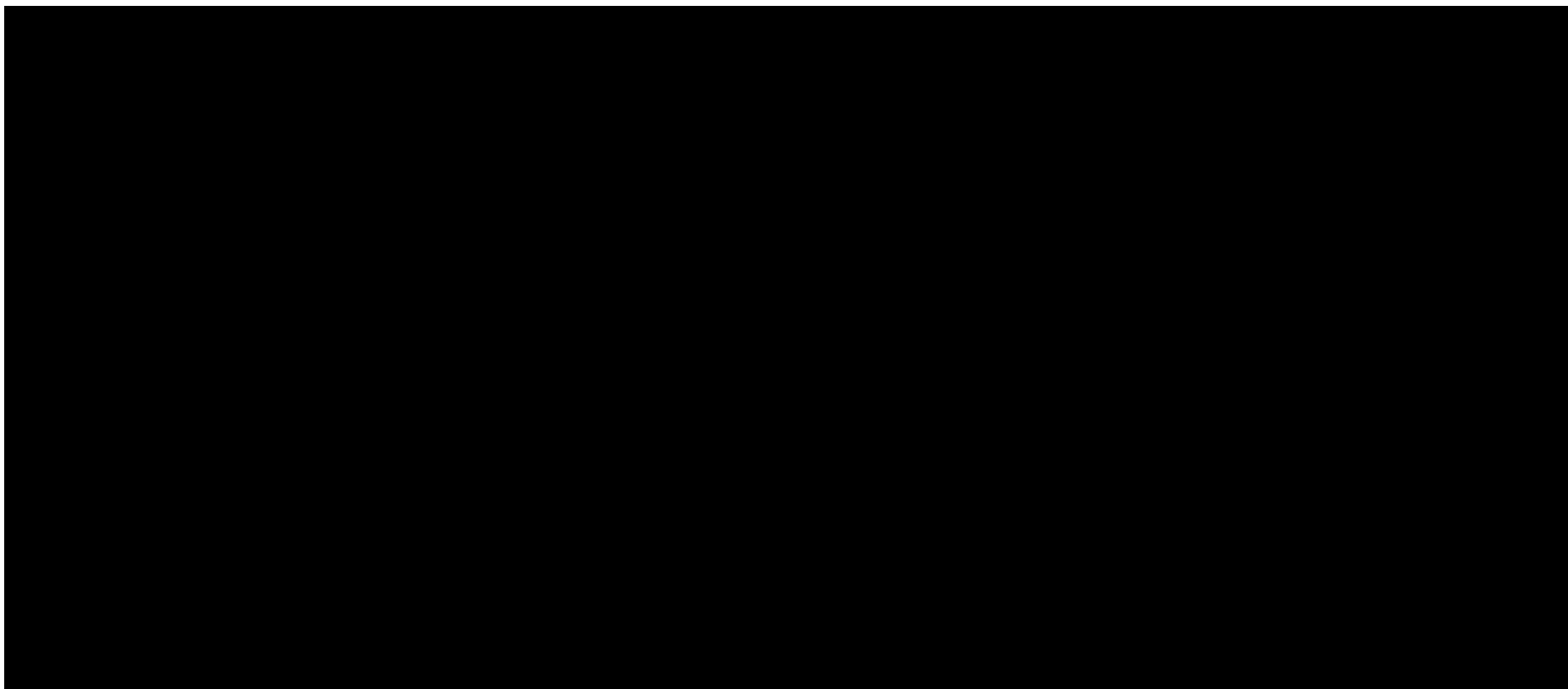


Tabela 13.

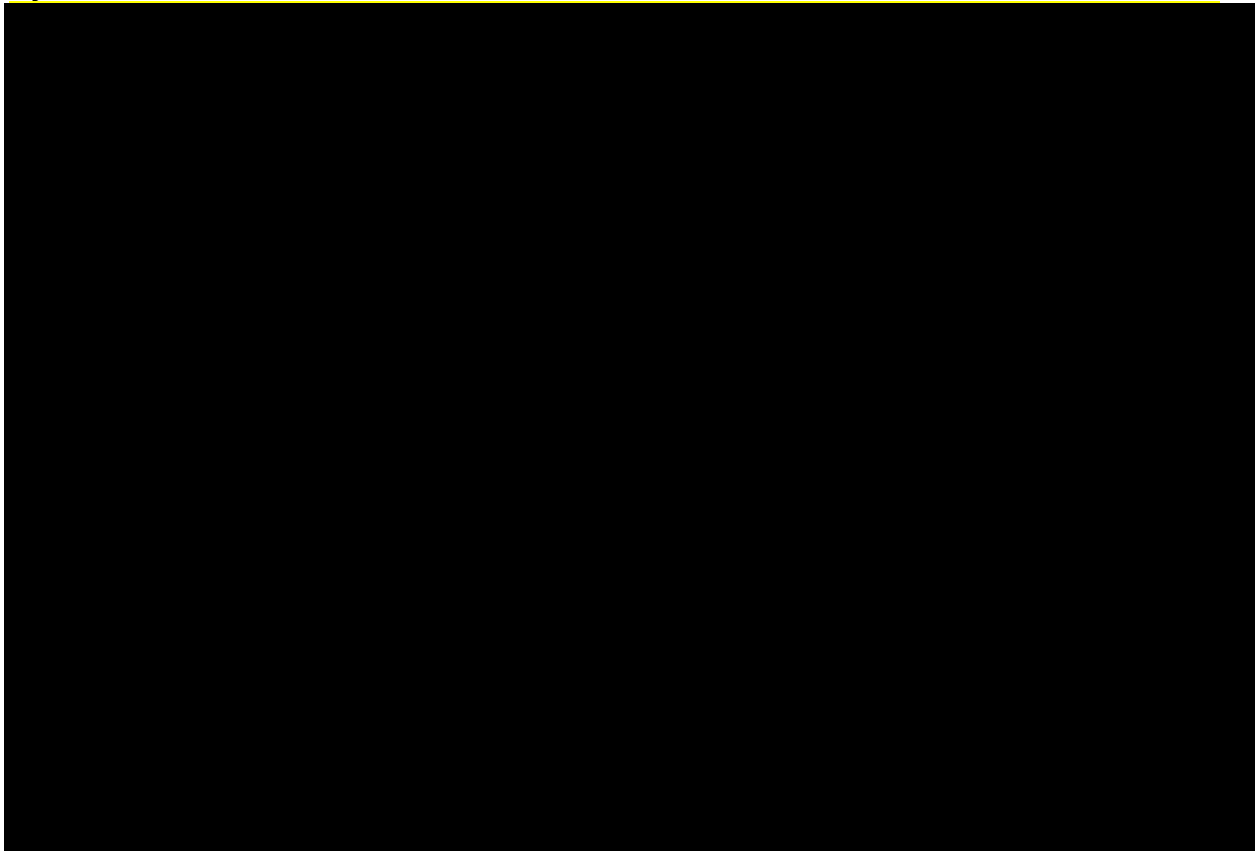


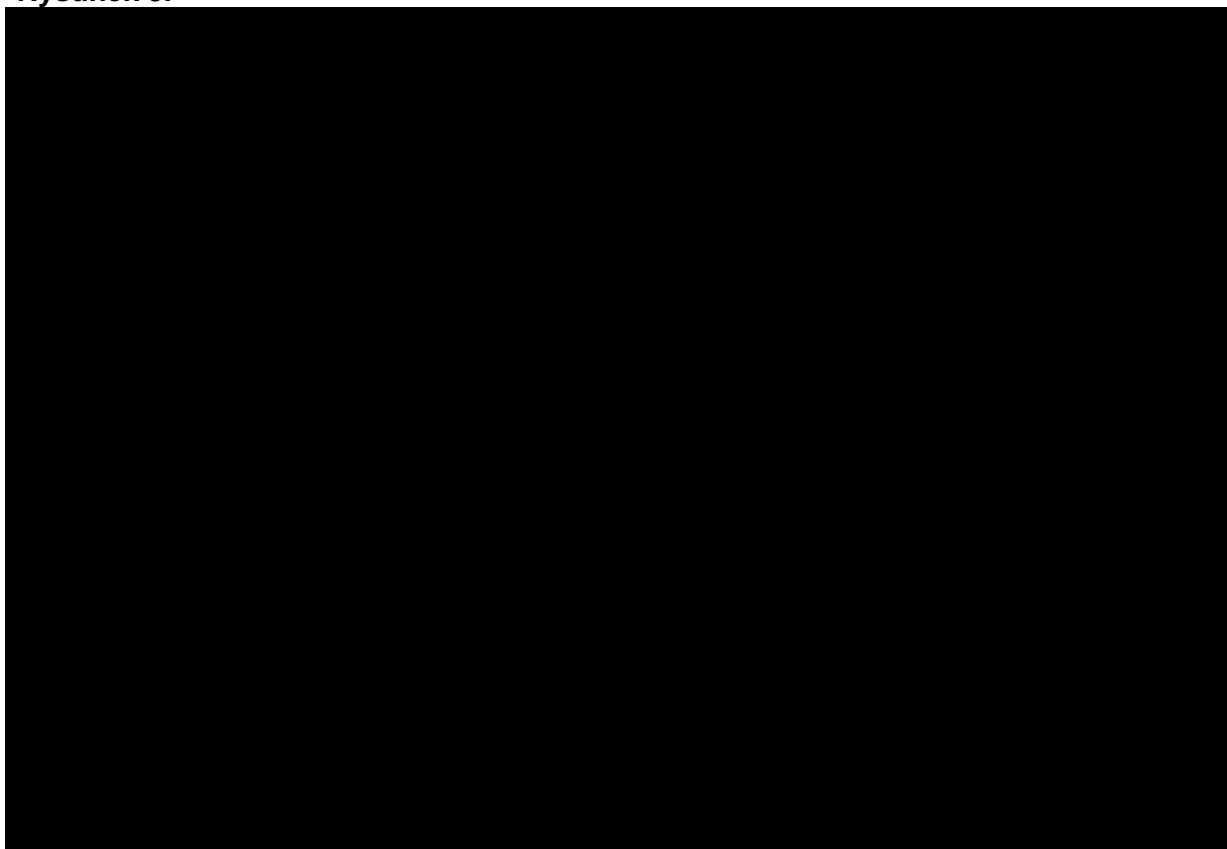


* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

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

Rysunek 2.



Rysunek 3.

3. Analiza wrażliwości

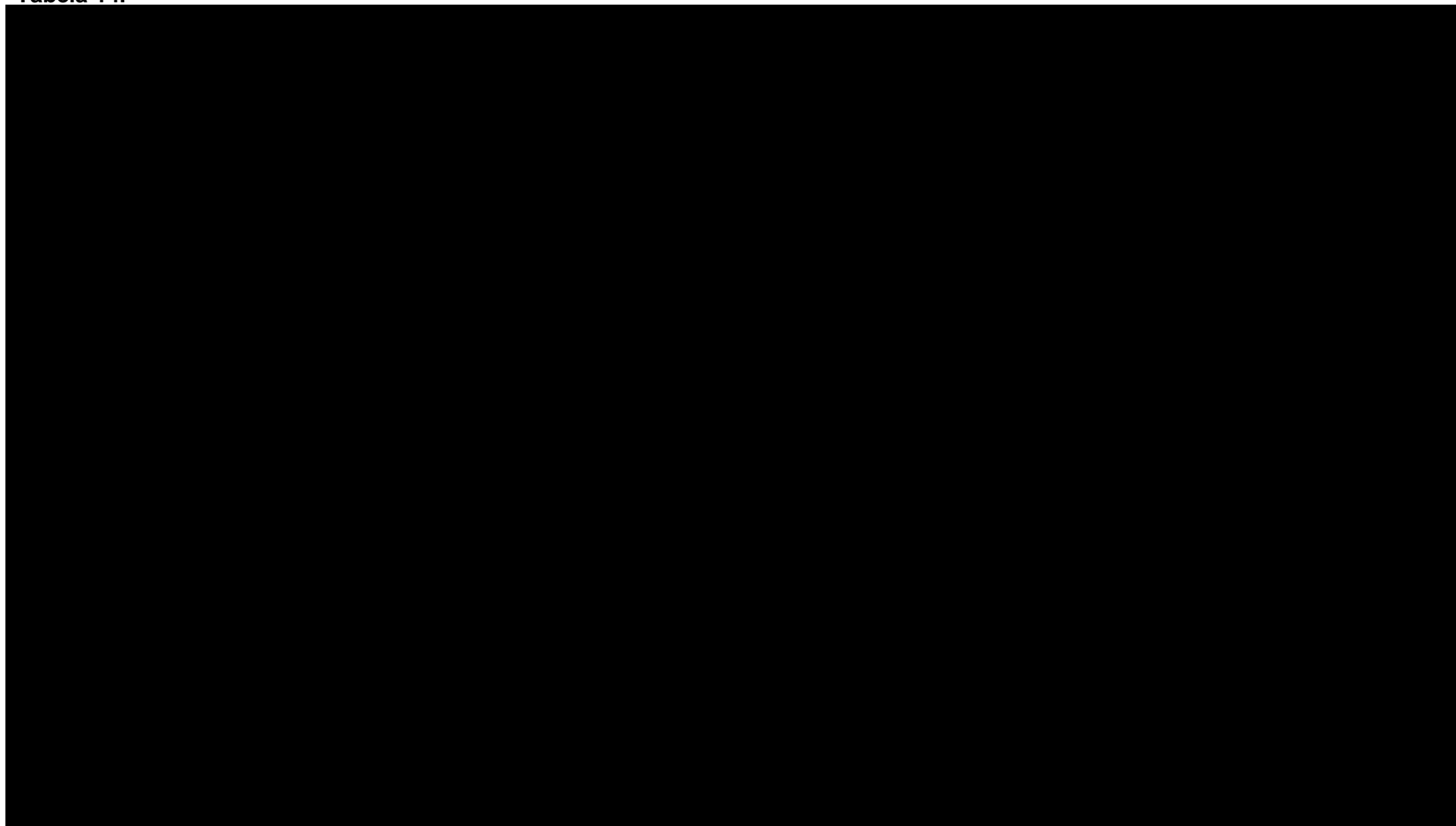
Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Tabela 14.



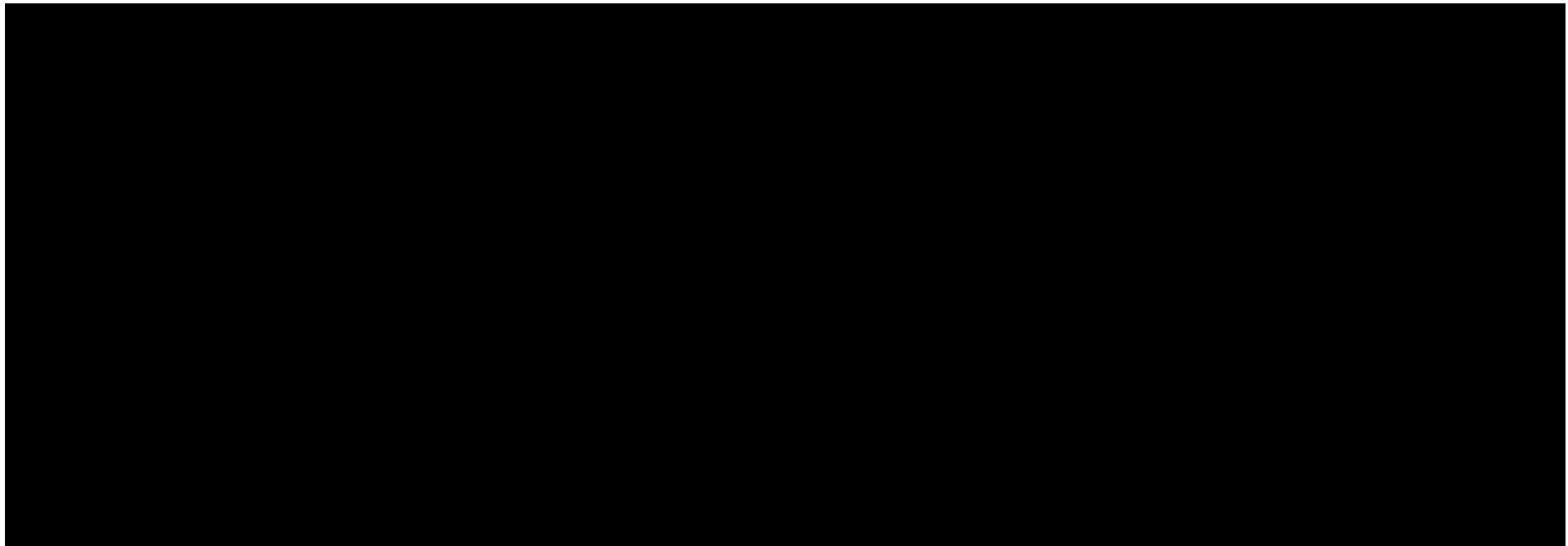
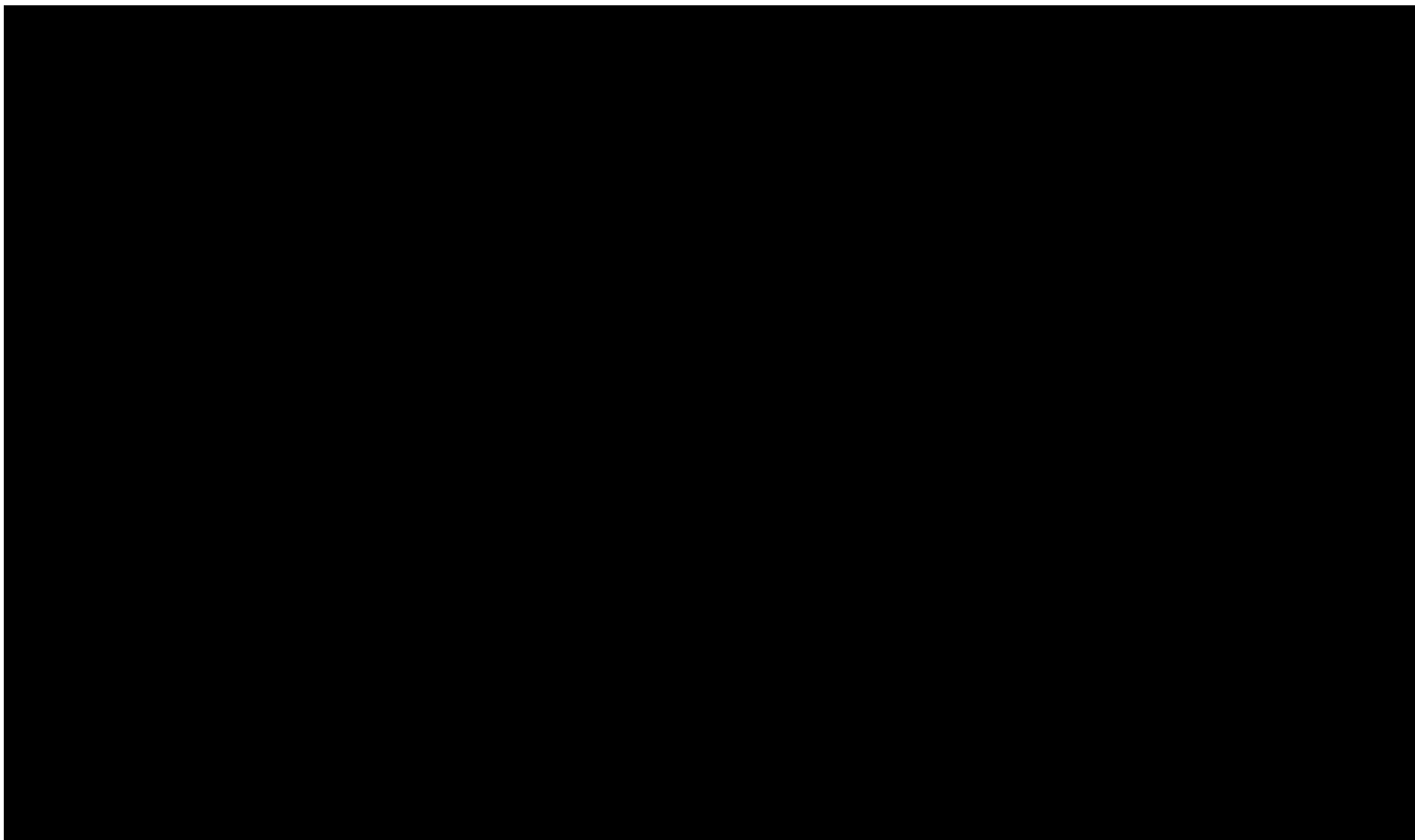


Tabela 15.

A large, solid black rectangular area that completely obscures the content of Table 15, likely representing a redacted table.





4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Rybrevant® (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR, w ramach *Program Lekowego B.6*, może przyczynić się do powstania nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Nieodzownym etapem rutynowej diagnostyki chorych na zaawansowaną postać gruczołowego raka płuca jest wykrywanie mutacji somatycznych genu EGFR. Techniki analizy mutacji oparte w głównej mierze na PCR w czasie rzeczywistym prezentują ograniczoną efektywność diagnostyczną w przypadku rzadkich mutacji lub insercji w genie EGFR. Istnieją doniesienia [Bauml 2021], w których autorzy wskazują, że stosowanie klasycznych testów PCR może skutkować nawet 50% niedoszacowaniem odsetka chorych z insercjami w eksonie 20 genu EGFR względem zastosowania metod sekwencjonowania nowej generacji - NGS (statystyka na dużych próbach rejestrowych). Istnienie pierwszej refundowanej technologii wskazanej w leczeniu chorych z insercjami w eksonie 20 genu EGFR może spowodować stosunkowo szybkie wdrożenie równoległej analizy wielu biomarkerów predykcyjnych dla nowych terapii ukierunkowanych molekularnie, w tym leku Rybrevant®.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, może wystąpić konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego z uwagi na szersze stosowanie nowoczesnych metod diagnostycznych, czy też tworzenia nowych wytycznych określających algorytm diagnostyczny w biologii molekularnej. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej może mieć istotny wpływ na zakres udzielania świadczeń zdrowotnych związanych z zaawansowanymi badaniami genetycznymi.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy chemioterapii bez związku platyny lub immunoterapii poza zarejestrowanymi wskazaniami nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 4 miesiące, a

mediana przeżycia całkowitego około 1 roku. Refundacja AMW umożliwi wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Progresywny charakter analizowanej jednostki chorobowej prowadzi do niepełnosprawności chorych. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Obecnie chorzy nie mają zagwarantowanego dostępu do skutecznej metody leczenia przez co koszty społeczne są eskalowane. Refundacja AMW pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Rybrevant® w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanych w praktyce klinicznej technologii.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 16.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	

Warunek	Wartość
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymagania, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

W niniejszej analizie wpływu na budżet uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.



W związku z niepewnościami związanymi z ograniczeniami przyjętych założeń w analizie wrażliwości testowano szereg alternatywnych parametrów bądź wariantów, między innymi warianty tempa przejmowania udziałów.

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. Wszystkie kategorie kosztowe zostały zaczerpnięte z *Analizy ekonomicznej*, przedstawione tam ograniczenia występują więc również w niniejszej analizie.

W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku.

Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 4-tygodniowych interwałach⁴. W ten sposób około 1/13 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/13 populacji po upływie 4 tygodni itd.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie *Rybrevant®*, *fiolka 7 ml zawierająca 350 mg amiwantamabu (50 mg/ml)* w związku z tym, że jest to jedyna wnioskowana prezentacja leku. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni (13 4-tygodniowych cykli).

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Rybrevant® (amiwantamab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):

- ⊗ po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- ⊗ z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR;
- ⊗ z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV.

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

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

⁴ Przyjęto okresy 4-tygodniowe a nie miesięczne z uwagi na fakt, że model analizy ekonomicznej wykonany został z dokładnością do cykli tygodniowych a nie miesięcznych.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego. Analizę wykonano dla okresu styczeń 2023 – grudzień 2024, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia objawowego (BSC), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej. Cenę zbytu netto AMW otrzymano od Zamawiającego.

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

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy chemioterapii bez związków platyny i immunoterapii teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Rybrevant®, będącą pierwszą terapią zarejestrowaną do leczenia chorych z NDRP ukierunkowaną na mutacje insercji eksonu 20 w genie EGFR. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii AMW skorzysta prawdopodobnie około ■ chorych, w drugim roku refundacji około ■ chorych. W konsekwencji finansowanie leku Rybrevant® zapewni chorym na NDRP dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że wnioski te nie zmieniają się w przypadku przyjmowania do kalkulacji alternatywnych wartości parametrów i realizacji alternatywnych scenariuszy analizy.

Wzrost wydatków wynikać będzie z dłuższego okresu podawania leku Rybrewant® względem komparatora, który z kolei jest konsekwencją wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w przypadku terapii lekiem wnioskowanym.

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Rybrewant® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla szerokiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna może spowodować nowe konsekwencje w organizacji udzielania świadczeń, związane z zastosowaniem nowoczesnej metody diagnostyki molekularnej sekwencjonowania nowej generacji - NGS.

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

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Rybrevant® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Rybrevant® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

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

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

8.2. Kryteria kwalifikacji w projekcie Programu lekowego

[Redacted content]

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

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

Tabela 17.

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

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 18.

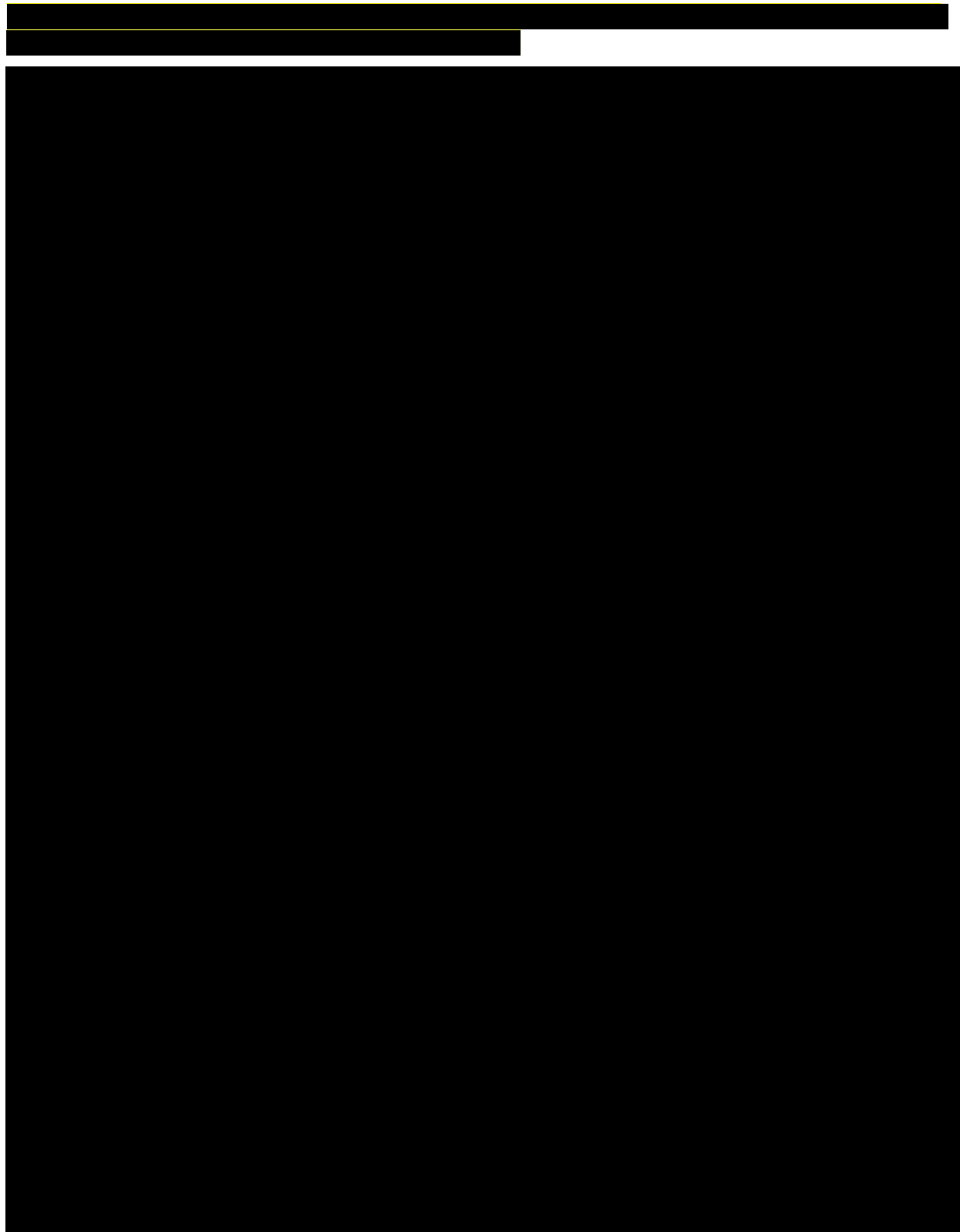
Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)



8.5. Wyniki badania ankietowego



Tabela 19.



9. Spis tabel



Tabela 1. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 2015 – 2019, dane KRN z prognozą na kolejne lata.....	16
Tabela 2. Populacja zgodna z ChPL Rybrevent.....	17
Tabela 3. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	19
Tabela 4. Udziały w rynku technologii wnioskowanej.....	20
Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana*	20
Tabela 6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	21
Tabela 7. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	23
Tabela 8. Koszt technologii wnioskowanej, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	23
	
	
Tabela 10. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu na cykl.....	26
Tabela 11. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	27

















Tabela 16. Aspekty społeczne i etyczne	38
Tabela 17. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	45
Tabela 18. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	47
Tabela 19. Odpowiedzi ekspertów klinicznych brane pod uwagę o oszacowaniu populacji, w której technologia wnioskowana może być stosowana	48

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....15



Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe