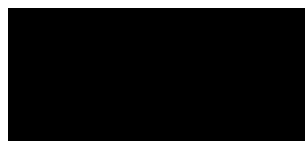




---

**Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z  
gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z  
rakiem dróg żółciowych**

**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Kraków, wrzesień 2023

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

|  |  |                    |
|--|--|--------------------|
| <b>Analizę wpływu na budżet opracowało</b><br>(nazwa firmy, dane kontaktowe)                                     | <b>Centrum HTA Sp. z o.o.</b><br><b>Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków</b><br><b>e-mail: centrumhta@centrumhta.com</b><br><b>telefon: 0 607 345 792</b> |                    |
| <b>Autorzy analizy wpływu na budżet</b>  | <b>Imię i nazwisko</b>   | <b>Wkład pracy</b> |
|  |  |                    |
| <b>Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe) | <b>AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.</b><br><b>ul. Postępu 14,</b><br><b>02-676 Warszawa</b>  |                    |
| <b>Konflikt interesów</b>  | Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA  |                    |

---

**SPIS TREŚCI**

|  |    |
|--|----|
| INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....                      | 4  |
| STRESZCZENIE.....  | 5  |
| 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....                       | 9  |
| 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....                   | 9  |
| 2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....                   | 11 |
| 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....   | 16 |
| 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....   | 17 |
| 2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....                | 21 |
| 2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....             | 23 |
| 2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....                               | 35 |
| 2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....                                | 35 |
| 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....          | 43 |
| 2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET ..... | 44 |
| 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....                                   | 49 |
| 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....                  | 49 |
| 3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY .....                   | 49 |
| 3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....  | 53 |
| 4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....  | 62 |
| 5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....                                | 62 |
| 6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....    | 62 |
| 7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....                                       | 63 |
| 8. OGRANICZENIA ANALIZY .....  | 64 |
| 9. Dyskusja .....  | 65 |
| 10. WNIOSKI KOŃCOWE .....  | 66 |
| 11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....                 | 66 |
| 12. BIBLIOGRAFIA .....   | 68 |
| 13. SPIS TABEL .....   | 72 |
| 14. SPIS RYSUNKÓW .....  | 73 |
| 15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....                      | 74 |

---

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

| Akronim / skrót                         | Interpretacja (pełna nazwa)  |
|---|--|
| <b>AOTMiT</b>                           | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>BIA</b>                              | ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ;<br>Analiza wpływu na budżet   |
| <b>CI</b>                               | ang. <i>Confidence Interval</i> ;<br>Przedział ufności   |
| <b>HTA</b>                              | ang. <i>Health Technology Assessment</i> ;<br>Ocena Technologii Medycznych   |
| <b>LCI</b>                              | ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ;<br>Dolna granica przedziału ufności  |
| <b>NFZ</b>                              | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>OS</b>                               | ang. <i>Overall Survival</i> ;<br>Przeżycie całkowite  |
| <b>Perspektywa płatnika publicznego</b> | Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia) |
| <b>PFS</b>                              | ang. <i>Progression-Free Survival</i> ;<br>Przeżycie wolne od progresji  |
| <b>PI</b>                               | ang. <i>Prediction Interval</i> ;<br>Przedział predykcji   |
| <b>PICO</b>                             | ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ;<br>Populacja, interwencja, porównanie, wynik   |
|   |  |
| <b>UCI</b>                              | ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ;<br>Górna granica przedziału ufności  |

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla durwalumabu [37] o populację chorych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

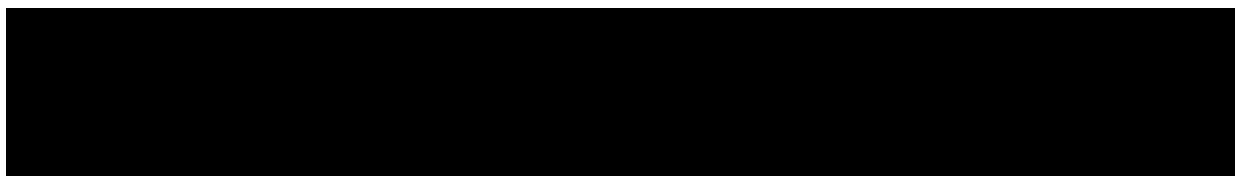
- populację stanowili dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo u których doszło do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną, zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie durwalumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. *Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1*), tj. schematem gemcytabina + cisplatyna, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, wytycznymi klinicznymi [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [40]. Durwalumab nie jest aktualnie refundowany w leczeniu raka dróg żółciowych w Polsce [37]. W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana

jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”) [37].

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Tym samym, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania durwalumabu. Na tej podstawie w istniejącym scenariuszu założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – w analizie podstawowej uwzględniono dotychczasowy standard postępowania terapeutycznego, tj. chemioterapię opartą na podawaniu gemcytabiny i cisplatyny.



W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1218.0, Durwalumab”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w innych wskazaniach. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.



Koszt leków refundowanych określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niwolumab, pembrolizumab) [42], [43], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w czerwcu 2023 roku [49] (dane dostępne we wrześniu 2023 roku).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej, zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby zachorowań na raka (C22, C23, C24 wg ICD-10) w latach 2000 – 2020 wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [55];
- odsetka histopatologicznie potwierdzonych nowotworów raportowanych do KRN w 2020 roku [55];
- odsetka pacjentów z rozpoznaniem C22.1 wśród pacjentów żyjących z nowotworem sklasyfikowanym jako C22 wg danych NFZ z 2020 roku [64];
- liczby chorych na raka dróg żółciowych żyjących w Polsce w latach 2014 – 2020 wg danych NFZ [64], [65];

- liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 lub C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatiną w latach 2014 – 2018 [65]
- opartego na danych z rejestru raka dróg żółciowych [66] założenia odnośnie odsetka pacjentów stosujących gemcytabinę z cisplatiną, spełniających pozostałe kryteria zastosowania durwalumabu (odsetek pacjentów niespełniających kryteria przyjęto na poziomie [REDACTED])
- docelowego odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w 1. roku ([REDACTED]) oraz w kolejnych latach realizacji proponowanego programu lekowego [REDACTED] określonego na podstawie wyników badania ankietowego, przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski dla analogicznego problemu decyzyjnego (dodanie pierwszej immunoterapii do standardu leczenia pacjentów z rakiem płuc opartym wyłącznie na chemioterapii) – badanie ankietowe raportowano w [56].

Ww. dane pozwoliły prognozować liczbę dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych kwalifikujących się do leczenia durwalumabem w horyzoncie czasowym niniejszej analizy.

Mając na uwadze brak istotnego trendu czasowego dla liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących gemcytabinę z cisplatiną w latach 2014 – 2018 [65] ( $p=0,126$ ) oraz brak znamiennej (tj. przekraczającej  $\pm 5\%$  rok do roku) zmiany tej liczby w latach 2016 – 2018, roczną liczebność populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących gemcytabinę z cisplatiną ustalono na poziomie [REDACTED]

Uwzględniając pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego oraz docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu ustalono, że liczba pacjentów z rakiem dróg żółciowych, którzy co roku rozpoczną leczenie durwalumabem w przypadku jego refundacji wyniesie (wartości zaokrąglone):

[REDACTED]

Niniejsza analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym. Ustalono, że taka długość horyzontu czasowego pozwala na uzyskanie stabilnej liczby pacjentów stosujących durwalumab w proponowanym programie lekowym (zmiana liczby leczonych pacjentów w programie nie przekraczająca 1% każdego kolejnego cyklu 4-tygodniowego), odpowiada oczekiwanej długości trwania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii stosowanej we wnioskowanym wskazaniu [30] oraz zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1]

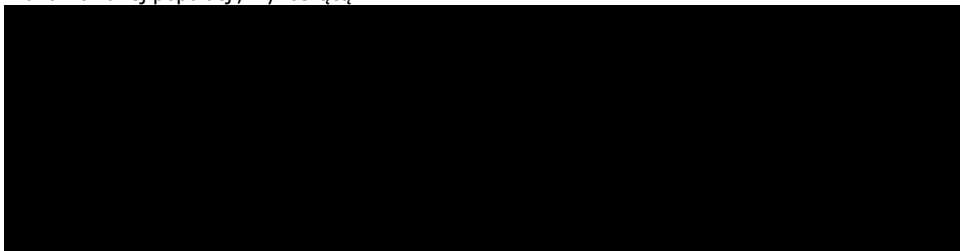
Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [91].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI


Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne, gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:



Na uwagę zasługują fakt, że skrajne warianty oceny liczebności populacji wiążą się z założeniami, które mogą się pojawić w praktyce klinicznej z bardzo niskim prawdopodobieństwem – scenariusz minimalny i maksymalny, których wyniki zaprezentowano powyżej w nawiasach oparte są na skrajnych wartościach wszystkich parametrów oceny liczebności populacji.


Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów co roku włączanych do leczenia durwalumabem.

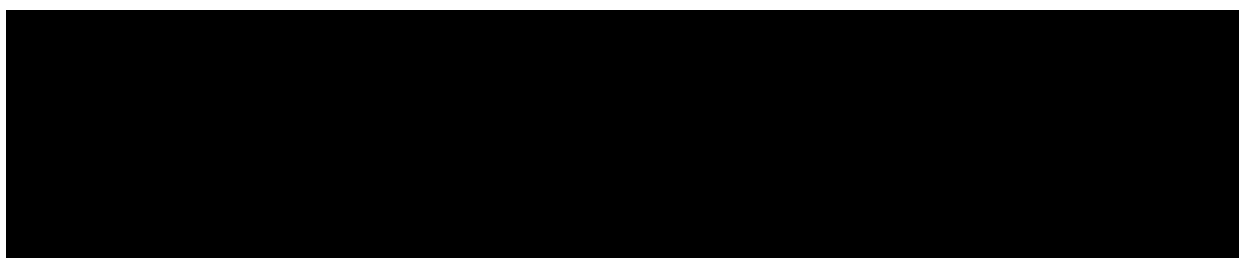
W ramach analizy wrażliwości inkrementalna zmiana wydatków z budżetu płatnika publicznego, obserwowanych w analizie podstawowej, zmieniała się w zakresie od 

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku zastosowania leczenia wnioskowaną technologią [41]. Wnioskowana technologia jest pierwszą immunoterapią zarejestrowaną w leczeniu analizowanej populacji pacjentów, którzy cechują się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Co więcej, dostępne dowody naukowe sugerują jej wpływ na długość życia tych chorych [41].

Wyniki analizy kosztów-użyteczności [91] potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniach klinicznych mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej. Wykazano m.in., że stosowanie wnioskowanej technologii spowoduje niemal dwukrotny wzrost odsetka pacjentów żyjących po 24 miesiącach (23,6% vs. 12,5%), a średnia długość życia pacjenta z analizowanej populacji zostanie przedłużona o 6,5 miesiąca.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostęp do jedynej, zarejestrowanej obecnie skutecznej opcji immunoterapeutycznej wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Dodanie durwalumabu do standardowej opieki medycznej tych pacjentów, opartej na chemioterapii, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na poprawę ogólnych wyników zdrowotnych chorych na raka dróg żółciowych i będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne tej grupy chorych.

Wyniki przeprowadzonych analiz świadczą, że wymierne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania durwalumabu będą się wiązać z 





---

## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla durwalumabu [37] o populację chorych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)“.

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo u których doszło do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną, zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie durwalumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. *Programmed Cell Death Ligand 1*, PD-L1), tj. schematem gemcytabina + cisplatyna, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, wytycznymi klinicznymi [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od

progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (O);

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych, zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [91].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA**

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [40].

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi® pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 50 mg/ml w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych [37], [40].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”) [37]. Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania durwalumabu.

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności.

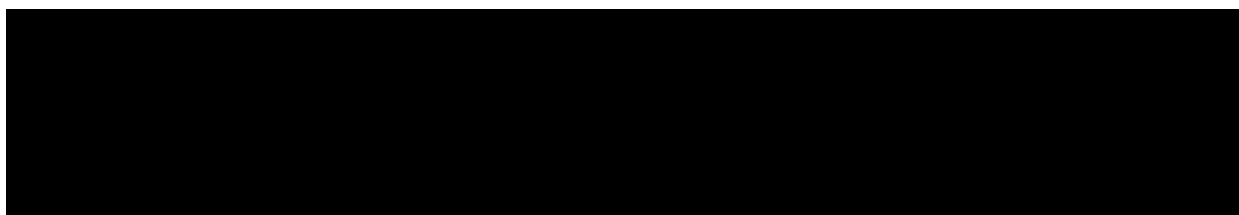
Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się ono do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Imfinzi® jest inne niż wskazanie obecnie refundowane. Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1218.0 przez Ministra Zdrowia.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu, w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie „1218.0, Durwalumab”. Ze względu na liniową zależność cen obydwu prezentacji leku Imfinzi® oraz ich zawartości, również decyzja dotycząca leku wyznaczającego limit w grupie „1218.0, Durwalumab” nie ma wpływu na wysokość limitu finansowania poszczególnych prezentacji leku Imfinzi® oraz na skutki finansowe objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.**

| Aspekt  | Wartość  |
|---|--|
| <b>Wnioskowana technologia</b>                |  |
| <b>Nazwa handlowa</b>                         | Imfinzi®   |
| <b>Substancja czynna</b>                      | <i>Durvalumabum</i>  |
| <b>Kod ATC</b>                                | L01FF03 [33]   |
| <b>Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu</b> | 21 września 2018 roku  |
| <b>Postać farmaceutyczna</b>                  | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml   |
| <b>Zawartość opakowania</b>                   | 1 fiolka 10 ml   |
| <b>Kod(y) EAN</b>                             | 05000456031493   |
| <b>DDD</b>                                    | Brak [33]; przyjęto PDD na poziomie 4 tabletek na dobę   |
| <b>Kategoria dostępności leku</b>             | Rpz  |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                 | AstraZeneca AB   |
| <b>Sugerowany sposób finansowania</b>         |  |
| <b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>    | Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30]) |
| <b>Grupa limitowa</b>                         | Istniejąca, „1218.0, Durwalumab”   |
| <b>Poziom odpłatności świadczeniobiorcy</b>   | Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])  |
|   |  |

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie durwalumabu oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych [57], warunkami badania TOPAZ-1 [68] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych, zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41], uwzględniono:

- stosowanie durwalumabu w dawce 1 500 mg na podanie co 3 tygodnie przez pierwszych 8 cykli oraz co 4 tygodnie w kolejnych cyklach do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby;
- stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli;

- stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie durwalumabu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]. W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu długości przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W badaniu TOPAZ-1 [68], którego wyniki uwzględniono w modelowaniu, część pacjentów stosowała durwalumab po progresji i dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*; TTD) uwzględniają również informacje dotyczące leczenia wśród tych pacjentów. Uwzględnienie TTD do oceny długości stosowania durwalumabu z jednej strony pozwala uwzględnić zdarzenia zakończenia leczenia przed progresją (np. w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych), ale z drugiej strony zakładają takie samo ryzyko zakończenia leczenia zarówno wśród pacjentów przed progresją, jak i wśród pacjentów po zdiagnozowanej progresji. Ze względu na ten drugi aspekt, ocena zużycia durwalumabu na podstawie TTD wiąże się z niską wiarygodnością, gdyż w praktyce klinicznej pacjenci kontynuujący leczenie po progresji narażeni są na znacznie wyższe ryzyko zakończenia leczenia (szczególnie jeżeli kontynuacja leczenia po progresji choroby związana była tylko z opóźnionymi wynikami badań potwierdzających progresję choroby).

Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi® zakłada tymczasowe wstrzymanie jego stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych [57].

Szczegółowe informacje na temat założeń i parametrów dotyczących dawkowania i długości stosowania durwalumabu i chemioterapii przedstawiono w analizie ekonomicznej [91].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet (BIA) uwzględniono odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych 4-tygodniowych cyklach oraz średnie, niezdyktowane koszty wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [91].

Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [91] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

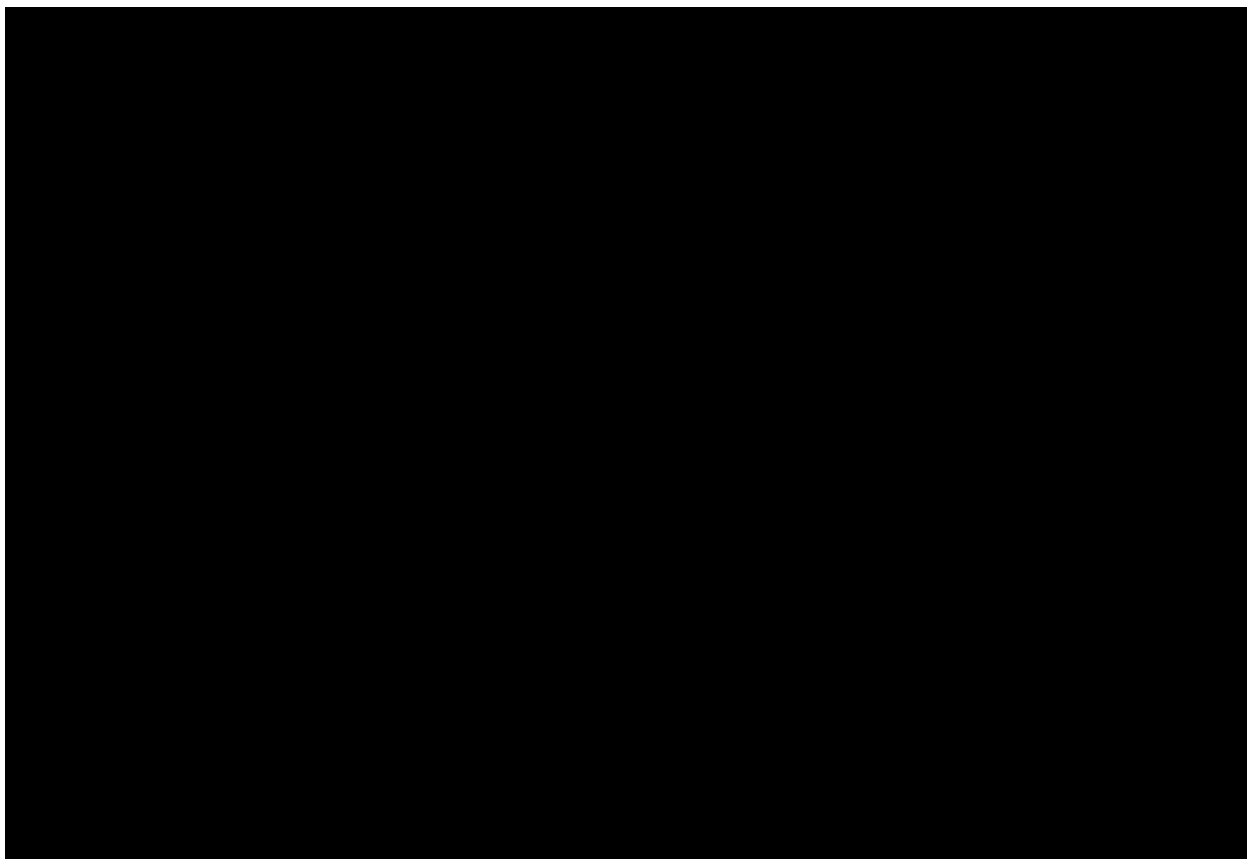
---

Na podstawie założeń analizy podstawowej ustalono, że pacjent z analizowanej populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

Średnie zużycie durwalumabu w każdym kolejnym roku od rozpoczęcia leczenia zostało przedstawione poniżej.



Z przedstawionych informacji wynika, że większość pacjentów [redacted] [redacted] zużycie durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu jest również najwyższe w tym okresie.

## 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Imfinzi® w ramach części B „Leki stosowane w ramach programów lekowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30]. Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [91] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

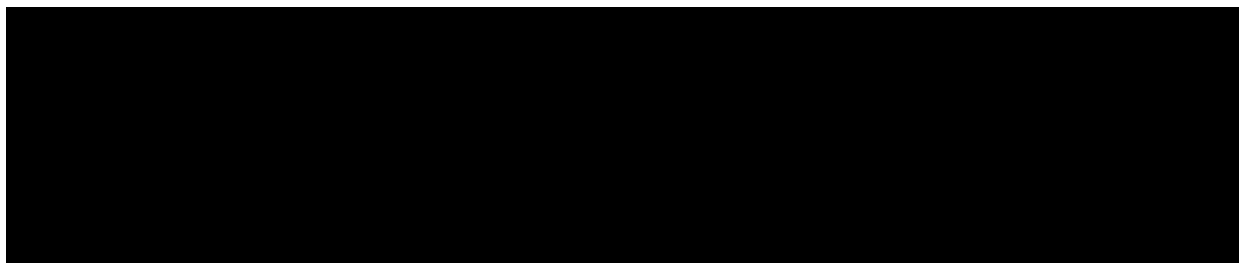


### 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat, następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

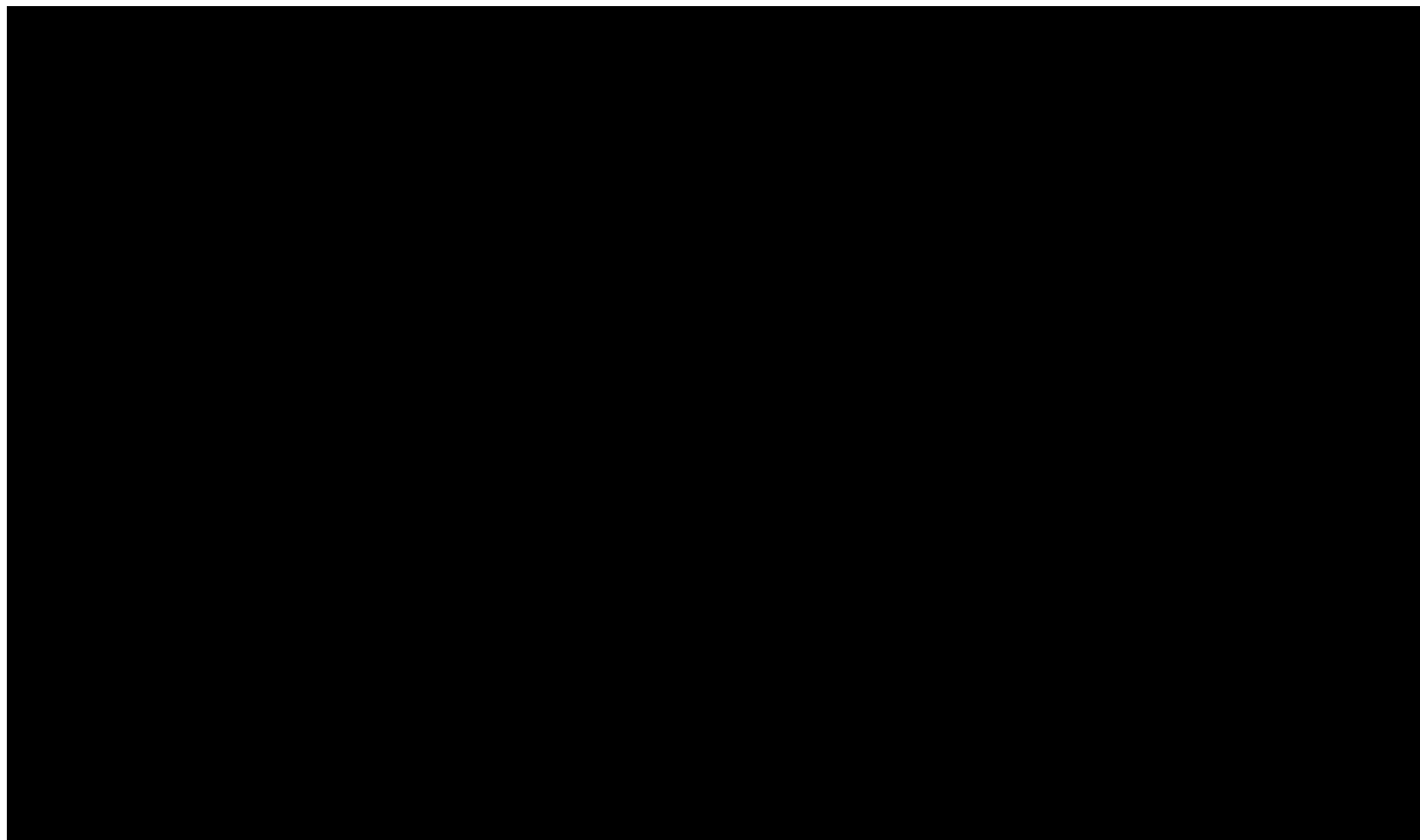
Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Imfinzi® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych).

Przy ocenie zasadności długości przyjęcia horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet wzięto pod uwagę różne aspekty wpływające na moment osiągnięcia stabilności docelowego rynku sprzedaży durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu i związanymi z tym aspektem zmianami w wydatkach z budżetu płatnika publicznego.



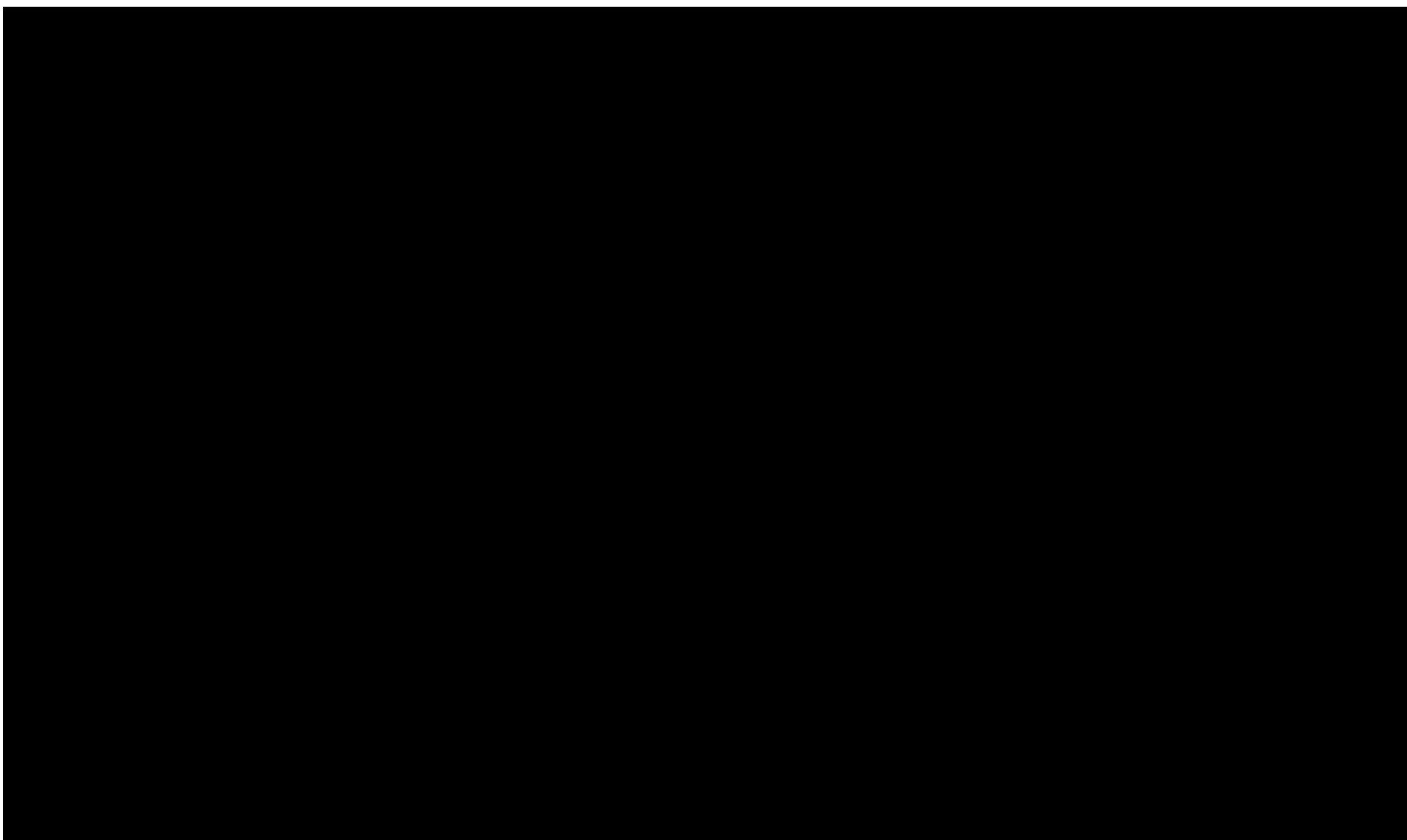
Rozpatrywano również aspekt liczebności populacji chorych leczonych w proponowanym programie lekowym w kolejnych 4-tygodniowych cyklach horyzontu czasowego – oceniono tym samym chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Przedstawione poniżej wyniki modelowania uwzględniają możliwość rozpoczęcia leczenia w programie w każdym 4-tygodniowym cyklu horyzontu czasowego analizy (szczegóły w rozdziale 2.5.2.).





Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. Analiza wpływu na budżet.



---

Przy uwzględnieniu podstawowych założeń analizy (szczegóły w rozdziale 2.5.2.) określono, że moment stabilizacji liczebności pacjentów z rakiem dróg żółciowych, poddawanych leczeniu durwalumabem w danym roku zostanie osiągnięty w okresie 2 lat od objęcia refundacją (wykresy powyżej).

Na podstawie przedstawionych informacji oraz mając na uwadze fakt, że w miarę przedłużenia okresu ekstrapolacji dostępnych danych maleje wiarygodność prognoz, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dwuletni horyzont czasowy.

Zasadność przyjęcia okresu dwóch lat potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Imfinzi<sup>®</sup>, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Imfinzi<sup>®</sup> w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego na początku 2024 roku.

#### **2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY**

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych), ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc [37].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych stąd pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania durwalumabu. Na tej podstawie w scenariuszu istniejącym (*status quo*) założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – w analizie podstawowej uwzględniono samą chemioterapię (schemat placebo). W nowym scenariuszu założono dodanie durwalumabu do chemioterapii u części pacjentów (por. rozdział 2.5.2.2.).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi oraz światowymi, dotychczasowym standardem postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest stosowanie chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie, w przypadku pacjentów z odpowiednim stanem sprawności. Jeśli istnieją obawy dotyczące czynności nerek pacjenta, cisplatynę można zastąpić karboplatiną lub oksaliplatiną. U pacjentów w złym stanie ogólnym jako leczenie pierwszego rzutu można zastosować monoterapię gemcytabiną [40].

Durwalumab zarejestrowany jest wyłącznie w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną. Tym samym pominięto pacjentów z rakiem dróg żółciowych niestosujących chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie (ten schemat jest złotym standardem leczenia raka dróg żółciowych i brak jego stosowania u pacjenta oznacza brak możliwości jego zastosowania).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z rakiem dróg żółciowych, którzy w wyniku rozszerzenia wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją będą mogli z niej korzystać w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące bezpośrednie koszty medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po ich zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

Przy braku szczegółowych informacji epidemiologicznych na temat raka dróg żółciowych w Polsce w opracowaniu wykorzystano informacje z baz danych NFZ prezentowane przez AOTMiT [64], [65]. Uwzględniono liczbę pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących w danym roku gemcytabinę z cisplatyną. Jak wskazano powyżej, liczba ta jest zadowalającym przybliżeniem liczby pacjentów, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (por. rozdział 2.5.1.).

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [91] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorem w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej

porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [91] pod postacią średniego kosztu będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- 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 wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych wariantów liczebności populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę 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, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

## **2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI**

### **2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI**

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Imfinzi® obejmują:

- monoterapię 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;
- leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK);
  - leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP);
  - leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych;
  - leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z tremelimumabem dorosłych chorych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca [37].

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla durwalumabu o pacjentów z rakiem dróg żółciowych [37].

Tym samym, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z rakiem dróg żółciowych spełniających kryteria stosowania wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze, że pacjenci mogący zastosować durwalumab w obrębie pozostałych zarejestrowanych wskazań [57] mogą stosować ten lek (część wskazań jest już objęta refundacją [37]) w opracowaniu nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do innych wskazań niż wskazanie, którego dotyczy wniosek.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu analizy ekonomicznej [91].

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania TOPAZ-1 [68].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.



**Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z TOPAZ-1.**

|                                      | Wartość |
|--------------------------------------|---------|
| Średni wiek (lata)                   |         |
| Odsetek mężczyzn                     |         |
| Masa ciała (kg)                      |         |
| Wzrost (m)                           |         |
| Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) |         |
| Klirens kreatyniny (ml/min)          |         |

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [91]. Uwzględniono możliwość rozpoczęcia leczenia porównywanymi schematami leczenia w każdym 4-tygodniowym cyklu horyzontu czasowego analizy.

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [91] pod postacią średniego kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

### 2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego. Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby zachorowań na raka (C22, C23, C24 wg ICD-10) latach 2000 – 2020 wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [55];
- odsetka histopatologicznego potwierdzenia nowotworów raportowanych do KRN w 2020 roku (■) [55];

- odsetka pacjentów z rozpoznaniem C22.1 wśród pacjentów żyjących z nowotworem sklasyfikowanym jako C22 wg danych NFZ z 2020 roku ( ) [64];
- liczby chorych na raka dróg żółciowych żyjących w Polsce w latach 2014 – 2020 wg danych NFZ [64], [65];
- liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 lub C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatiną w latach 2014 – 2018 [65];
- opartego na danych z rejestru raka dróg żółciowych [66] założenia na temat odsetka pacjentów stosujących gemcytabinę z cisplatiną niespełniających pozostałe kryteria zastosowania durwalumabu ( );
- docelowego odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w 1. roku ( ) oraz w kolejnych latach realizacji proponowanego programu lekowego ( ) określonego na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski dla analogicznego problemu decyzyjnego (dodanie pierwszej immunoterapii do standardu leczenia pacjentów z rakiem płuc opartym wyłącznie na chemioterapii) [56].

Ww. dane pozwoliły prognozować liczbę dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych kwalifikujących się do leczenia durwalumabem w horyzoncie czasowym niniejszej analizy.

#### **2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])**

##### **2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])**

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi przez AOTMiT [64], [65] w Polsce żyje około 6,5 tys. pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Ekstrapolując liniowo dostępne dane NFZ z lat 2014 – 2018 [65] oraz lat 2014 – 2020 [64] można ustalić, że w horyzoncie czasowym niniejszej analizy chorobowość raka dróg żółciowych w Polsce wynosi ( ) pacjentów (por. obliczenia w arkuszu „Obliczenia\_pop” modelu dołączonego do opracowania).

Wnioskowana technologia dodawana jest do standardowego leczenia chorego w ściśle określonym momencie, tj. na początku leczenia I linii zaawansowanego lub nawrotowego raka. Tym samym



Dane z rejestru [66] wskazują, że w momencie diagnozy tylko około [redacted] pacjentów kierowanych jest na chemioterapię. Wśród tych pacjentów [redacted] cechuje się adekwatną sprawnością (ECOG≤1) a do chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną docelowo kwalifikuje się [redacted] [66].

[redacted]

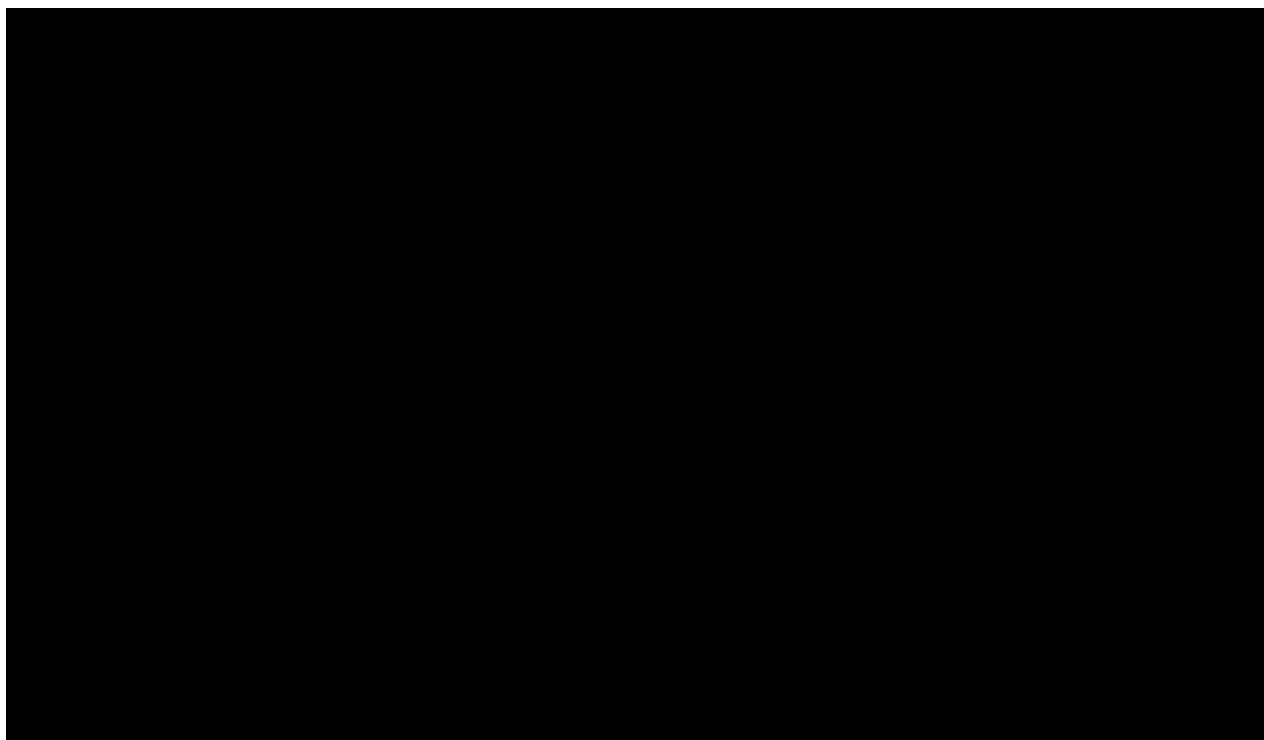
Niemniej jednak ww. kalkulacje nie uwzględniają pacjentów z nawrotowym rakiem, których odsetek wśród uczestników badania TOPAZ-1 wynosił około [redacted] [68].

[redacted]

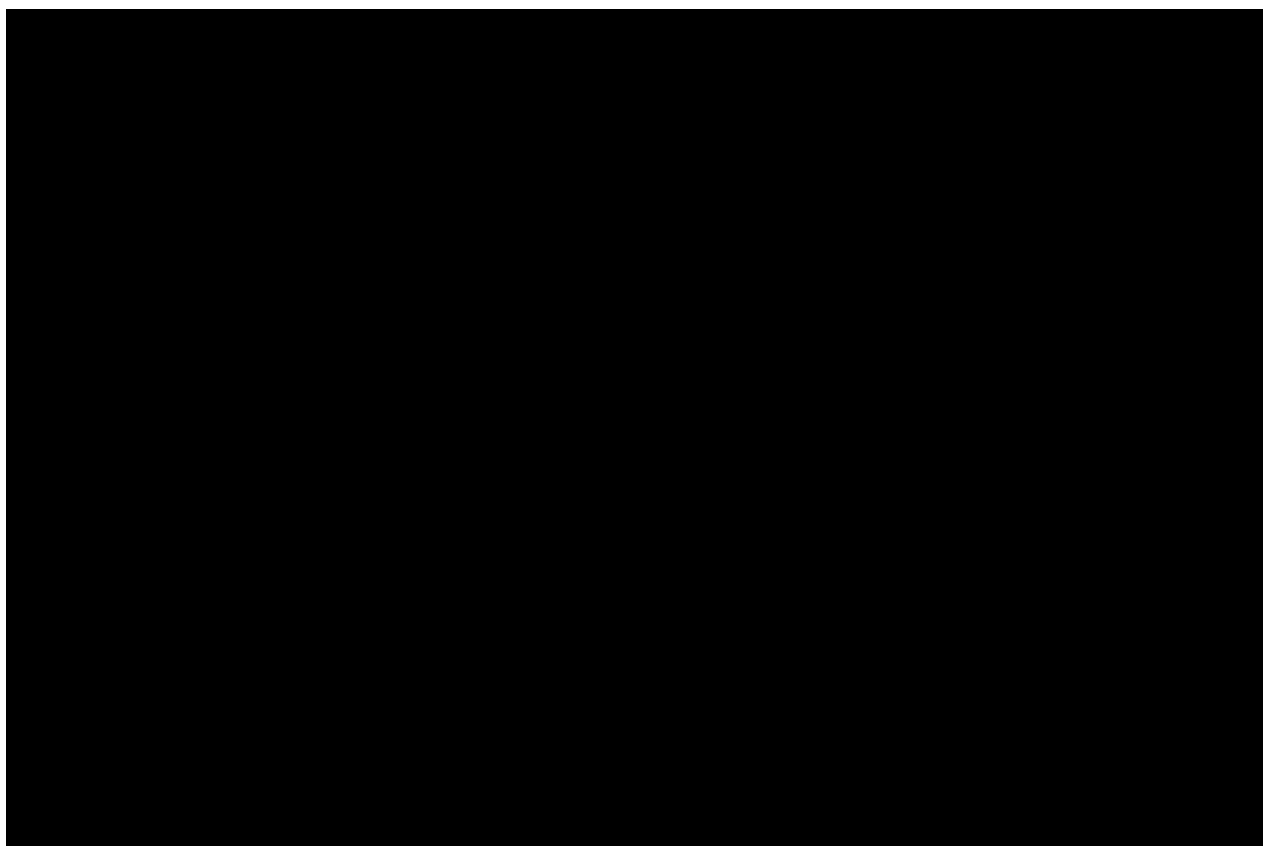
Przedstawione powyżej obliczenia cechują się ograniczeniami, które wynikają z braku szczegółowych danych epidemiologicznych na temat raka dróg żółciowych w Polsce. Tym samym, liczebność populacji docelowej została określona przy uwzględnieniu danych NFZ dotyczących faktycznej liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce w latach 2014 – 2018 [65].

W pierwszej kolejności przeprowadzono [redacted]

[redacted]



Następnie zbadano [redacted]  
(rysunek poniżej).



Wykazano, że od 2016 roku liczebność populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce nie zmienia się istotnie.



Na uwagę zasługuje fakt, iż liczebność populacji chorych pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce uwzględniona w analizie podstawowej zbliżona jest do przedstawionych wcześniej obliczeń tej liczebności na podstawie danych KRN [redacted]. Potwierdza to wiarygodność przeprowadzonych estymacji.

Przedstawione dotychczas obliczenia dotyczyły pacjentów z rakiem dróg żółciowych kwalifikujących się do leczenia gemcytabiną z cisplatyną w Polsce. Informacje z rejestru raka dróg żółciowych [66] mogą wskazywać, że nie wszyscy pacjenci stosujący gemcytabinę z cisplatyną mogą kwalifikować się do leczenia durwalumabem ([redacted]); brakuje

informacji pozwalających precyzyjnie określić odsetek pacjentów stosujących gemcytabinę z cisplatyną którzy będą się kwalifikować do leczenia durwalumabem. Tym samym w ramach analizy arbitralnie przyjęto, że [REDACTED] nie będzie spełniać pozostałych kryteriów kwalifikacji do leczenia durwalumabem.

Przy uwzględnieniu ww. odsetka liczebność populacji zgodnej z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3] została ustalona na poziomie [REDACTED]

#### **2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA, WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])**

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem [40]. Tym samym liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale odpowiada liczebności populacji zgodnej z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]:

#### **2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])**

Mając na uwadze brak refundacji w analizach przyjęto brak wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Przy braku refundacji wykorzystanie tego leku może być jedynie sporadyczne i może dotyczyć warunków eksperymentalnych. Tym samym liczebność populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3] została określona na poziomie 0 pacjentów rocznie.

Wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu raka płuca [37]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w [42] w 2022 roku durwalumab stosowało 630 pacjentów z rakiem płuca.

#### **2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])**

Wnioskowana technologia nie posiada skutecznej refundowanej alternatywy terapeutycznej zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu. Co więcej, dostępne dowody naukowe potwierdzają

dotatkowy efekt kliniczny durwalumabu pod postacią przedłużenia życia [41]. Tym samym należy się spodziewać, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zastosowanie wnioskowanej technologii u większości pacjentów z analizowanej populacji.

Z drugiej strony, rozpatrywane narzędzie refundacyjne może ograniczyć dostępność durwalumabu dla niektórych pacjentów. Co więcej, lekarz prowadzący leczenie pacjenta z rakiem dróg żółciowych może odstąpić od zastosowania durwalumabu.

Mając na uwadze powyższe, w ramach opracowania uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu ww. założeń ustalono, że objęcie refundacją stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):

[REDACTED]

W obliczeniach dla 2. roku przyjęto jednostajne włączanie pacjentów do proponowanego programu lekowego – założono, że prawdopodobieństwo włączenia pacjenta do leczenia durwalumabem będzie takie samo w każdym momencie danego roku. W przypadku 1. roku uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]



**Tabela 3. Prawdopodobieństwo włączenia pacjentów do modelu w każdym cyklu ( ) horyzontu czasowego analizy.**

|  | Rok 1 | Rok 2 |
|--|-------|-------|
|  |       |       |

Na podstawie ww. danych oraz odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych cyklach 2-letniego okresu obserwacji określonego na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [91] określono liczbę pacjentów leczonych durwalumabem w kolejnych cyklach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (por. rozdziały: 2.1.).

### 2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności populacji (w przeliczeniu na rok terapii), uwzględnionej w ramach analizy podstawowej, przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 4. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej (dane typu chorobowość). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.**

| Populacja wg [3]  | Rok 1. | Rok 2. |
|---|--------|--------|
| art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami)   |        |        |
| art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)   |        |        |
| art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana): rak dróg żółciowych                             |        |        |
| art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym) – liczebność pacjentów leczona durwalumabem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej |        |        |

Tabela 5. Liczebność populacji chorych z rakiem dróg żółciowych. Zielonym wypełnieniem oznaczono prognozy; w nawiasach przedstawiono wyniki skrajnych wariantów.

|  | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Zachorowania na C22.1, C23 i C24 [55], [64]  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 żyjąca w Polsce [65]   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 żyjąca w Polsce [64]   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Liczba pacjentów z C22, C23 i C24 stosująca cisplatynę [64]*   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Liczba pacjentów z C22, C23 i C24 stosująca cisplatynę, karboplatynę lub oksaliplatynę [64]*   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 stosująca gemcytabinę z cisplatyną [65]  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 stosująca gemcytabinę z cisplatyną, spełniających pozostałe kryteria do terapii durwalumabem (ECOG0/1, brak niekontrolowanych chorób przewlekłych i innych przeciwwskazań) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie durwalumabem  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

---

## **2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatora.

## **2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Dane kosztowe zebrano w kwietniu 2023 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [91]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [91] określono średnie koszty w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.)

**Tabela 6. Średnie koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [91].**

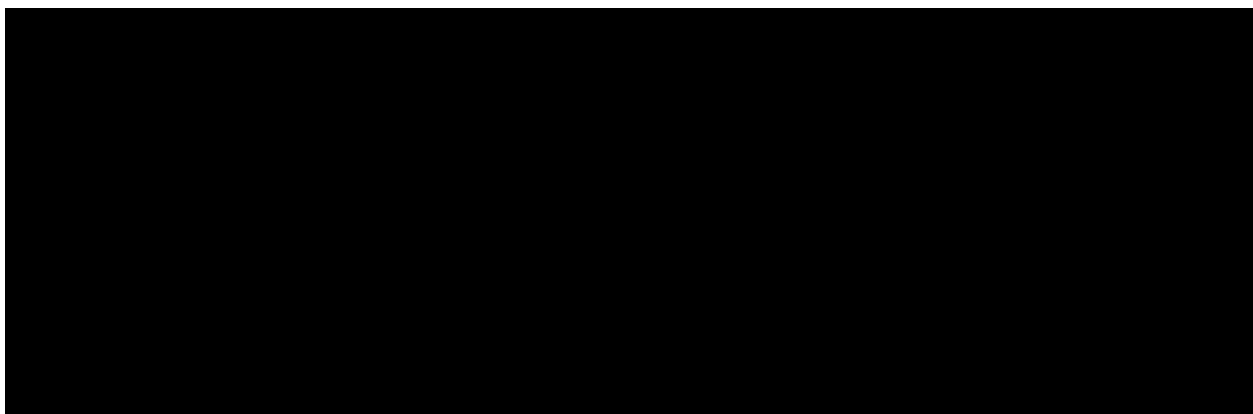
| Cykl 4-tygodniowy | Liczba mg durwalumabu | Pozostałe koszty – durwalumab* | Pozostałe koszty – placebo* |
|-------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                   |                       |                                |                             |

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



---

| Cykl 4-tygodniowy  | Liczba mg durwalumabu | Pozostałe koszty – durwalumab* | Pozostałe koszty – placebo* |
|--------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| [Redacted content] |                       |                                |                             |



Koszt leków refundowanych określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niwolumab, pembrolizumab) [42], [43], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w czerwcu 2023 roku [49] (dane dostępne we wrześniu 2023 roku).

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [91]).

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

Tabela 7. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [91].

| Parametr                                     | Wartość   | Źródło   |
|--|---|--|
| Koszt wnioskowanej technologii               | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| Wejściowe charakterystyki chorych            | Wiek (lata)   | Badanie TOPAZ-1 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej [91])   |
|  | Odsetek mężczyzn  |  |
|  | Masa ciała (kg)   |  |
|  | Wzrost (m)  |  |
|  | Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )  |  |
|  | Klirens kreatyniny (ml/min)   |  |
| Koszt niewykorzystanej części opakowań leków | Pominięto   | Założenia modelu analizy ekonomicznej [91]   |
| Ekstrapolacja OS i PFS                       | Parametryczne funkcje przeżycia dopasowane do wyników badania TOPAZ-1<br>[REDACTED] | Badanie TOPAZ-1 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej [91])<br><br>Tablice trwania życia w 2021, GUS [46] |
| Ryzyko zdarzeń niepożądanych                 | [REDACTED]  | [REDACTED]   |

| Parametr  | Wartość | Źródło |
|---|---------|--------|
| <b>Dawkowanie wnioskowanej technologii i komparatora</b>                    |         |        |
| <b>Dawkowanie i rodzaj terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia</b> |         |        |



| Parametr                               | Wartość   | Źródło  |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
|--|---|---|---------|--------------------|------------|-------------------|------------|----------------------|------------|---------------------|------------|---------------------|------------|-------------------|------------|---------------------|------------|-----------------------------|------------|------------------|-------------|----------------------|-------------|--|
| <b>Koszt podawania leków dożylnych</b> | 486,72 PLN za podanie w programie lekowym<br>557 PLN za podanie wyłącznie chemioterapii<br>Koszt monitorowania na poziomie kosztu diagnostyki w programie B.6., tj. 3 927 PLN rocznie (tylko durwalumab)  | Założenia, [58], [59], [60]   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Koszt 1mg leków refundowanych</b>   | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Gemcytabina</b></td> <td>0,0459 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Cisplatyna</b></td> <td>0,4744 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Oksaliplatyna</b></td> <td>0,3472 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Karboplatyna</b></td> <td>0,2068 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Fluorouracyl</b></td> <td>0,0136 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Irynotekan</b></td> <td>0,2200 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Kapecytabina</b></td> <td>0,0030 PLN</td> </tr> <tr> <td><i>Acidum levofolinicum</i></td> <td>0,2948 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Niwolumab</b></td> <td>36,8091 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab</b></td> <td>69,3708 PLN</td> </tr> </tbody> </table> | Substancja  | Wartość | <b>Gemcytabina</b> | 0,0459 PLN | <b>Cisplatyna</b> | 0,4744 PLN | <b>Oksaliplatyna</b> | 0,3472 PLN | <b>Karboplatyna</b> | 0,2068 PLN | <b>Fluorouracyl</b> | 0,0136 PLN | <b>Irynotekan</b> | 0,2200 PLN | <b>Kapecytabina</b> | 0,0030 PLN | <i>Acidum levofolinicum</i> | 0,2948 PLN | <b>Niwolumab</b> | 36,8091 PLN | <b>Pembrolizumab</b> | 69,3708 PLN | czerwiec 2023 [49];<br>Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37];<br>2022 [42], [43] |
| Substancja                             | Wartość   |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Gemcytabina</b>                     | 0,0459 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Cisplatyna</b>                      | 0,4744 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Oksaliplatyna</b>                   | 0,3472 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Karboplatyna</b>                    | 0,2068 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Fluorouracyl</b>                    | 0,0136 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Irynotekan</b>                      | 0,2200 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Kapecytabina</b>                    | 0,0030 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <i>Acidum levofolinicum</i>            | 0,2948 PLN  |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Niwolumab</b>                       | 36,8091 PLN   |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Pembrolizumab</b>                   | 69,3708 PLN   |   |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |
| <b>Koszt opieki standardowej</b>       | <p>Koszt w momencie progresji: 4 133 PLN (hospitalizacja w grupie G28)</p> <p>Zużycie zasobów medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tomografia komputerowa: 0,33 na miesiąc (stan „PFS” i stan „Progresja”)</li> <li>konsultacja onkologiczna: 1,44 na miesiąc (stan „PFS”) lub 0,72 na mies. (stan „Progresja”)</li> </ul> <p>W grupie durwalumabu brak ww. kosztów (uwzględnione w ryczałcie za diagnostykę)</p> <p>Koszt tomografii komputerowej: 481 PLN (5.03.00.0000116)<br/>Koszt konsultacji onkologicznej: 75 PLN (W12)</p>   | <p>[61]</p> <p>Dane UK dostarczone wraz z modelem</p> <p>Założenie</p> <p>[62]<br/>[63]</p> |         |                    |            |                   |            |                      |            |                     |            |                     |            |                   |            |                     |            |                             |            |                  |             |                      |             |  |

| Parametr                             | Wartość                             |              | Źródło          |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------------|
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | Neutropenia                         | 2 988,00 PLN | Założenia, [61] |
|                                      | Niedokrwistość                      | 2 988,00 PLN |                 |
|                                      | Małopłytkowość                      | 2 988,00 PLN |                 |
|                                      | Zapalenie dróg żółciowych           | 1 771,00 PLN |                 |
|                                      | Zmniejszenie liczby neutrofilii     | 2 988,00 PLN |                 |
|                                      | Zmniejszenie liczby płytek krwi     | 2 988,00 PLN |                 |
|                                      | Zmniejszenie liczby białych krwinek | 2 988,00 PLN |                 |

## 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych do modelu w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub wystąpienia zgonu. Pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [91], wyrażonych jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym cyklu 4-tygodniowym w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.

W uproszczeniu, suma (po wszystkich cyklach danego roku) iloczynów liczby pacjentów włączanych do obserwacji w danym cyklu oraz zużycia danego zasobu medycznego w okresie od włączenia (w przypadku roku 1.) do zakończenia danego roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w danym roku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpoczynać leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego cyklu każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [91].

Wykorzystano wyniki modelu analizy ekonomicznej [91] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu w danym cyklu z pierwszych dwóch lat obserwacji przypadających na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane niezdyskontowane, uwzględniające zdarzenia wykluczające z leczenia – parametr dla każdego z 13 cykli tygodniowych modelu analizy ekonomicznej [91] oznaczono jako  $Z_k = Z_1, Z_2, \dots, Z_{13}$ ).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego cyklu w roku należącym do horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet ( $P_i = P_1, P_2, \dots, P_{26}$ ) określono sumaryczny koszt/zużycie zasobu wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{13} \left( P_i \times \sum_{k=1}^{13-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{13} \left( P_i \times \sum_{k=13-i+1}^{26-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku.:

$$\sum_{i=14}^{26} \left( P_i \times \sum_{k=1}^{26-i+1} Z_k \right)$$

Gdzie:  $i$  oznacza numer cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (cykl = 1/13 roku), a  $k$  – numer cyklu modelu analizy ekonomicznej [91].

Każdy pacjent włączany do analizy wpływu na budżet generował koszt określony na podstawie modelu analizy ekonomicznej [91] od momentu włączenia do analizy wpływu na budżet (pierwszego cyklu modelu analizy ekonomicznej [91], tj.  $k = 1$ ) do końca horyzontu czasowego obserwacji analizy wpływu na budżet (tj. odpowiadającemu cyklowi analizy ekonomicznej:  $k = 26 - nr \text{ cyklu włączenia do BIA} + 1$ ).

Szczegóły przedstawiono w arkuszach „wyniki\_doBIA” i „obliczenia\_BIA” modelu.

## **2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**

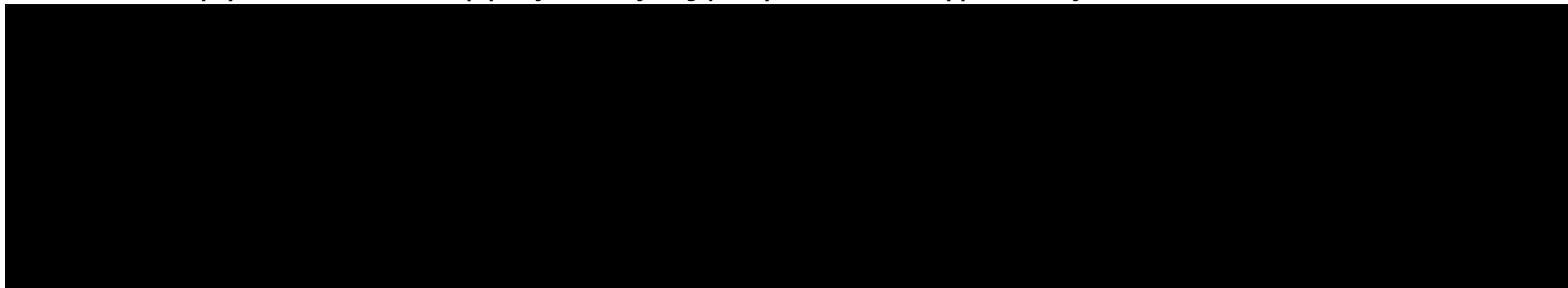
W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ze względu na konstrukcję skrajnych wariantów uwzględniającą mało prawdopodobne wartości każdego parametru, prawdopodobieństwo wystąpienia skrajnych wariantów analizy jest bardzo niskie.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

**Tabela 8. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.**

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, zużycia leków kolejnych linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [91] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 7.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.**

| Nr   | Scenariusz   | Wariant liczebności            |
|--|--|--------------------------------|
| SA 00  | Analiza podstawowa   | Prawdopodobny                  |
| SA 01  |  | minimalny                      |
| SA 02  |  | maksymalny                     |
| SA 03  | Dane NFZ (gemcytabina + cisplatyna) [65] - prognoza z trendem                | Prawdopodobny                  |
| SA 04  |  | minimalny                      |
| SA 05  |  | maksymalny                     |
| SA 06  | Dane NFZ (gemcytabina + cisplatyna) [65] - prognoza bez trendu (2014 - 2018) | Prawdopodobny                  |
| SA 07  |  | minimalny                      |
| SA 08  |  | maksymalny                     |
| SA 09  | [REDACTED]   | Prawdopodobny                  |
| SA 10  |  | minimalny                      |
| SA 11  |  | maksymalny                     |
| SA 12  | [REDACTED]   | Prawdopodobny                  |
| SA 13  |  | minimalny                      |
| SA 14  |  | maksymalny                     |
| SA 15  | Dane KRN i ENSCCA [REDACTED]   | Prawdopodobny                  |
| SA 16  |  | minimalny                      |
| SA 17  |  | maksymalny                     |
| <b>Scenariusze dotyczące modelu analizy ekonomicznej</b> |  |                                |
| SA 18  | Charakterystyki wejściowe populacji chorych:<br>95% CI                       | 95% LCI                        |
| SA 19  |  | 95% UCI                        |
| SA 20  | Rozkłady PFS: wnioskowana technologia  | <i>Exponential</i>             |
| SA 21  |  | <i>Weibull</i>                 |
| SA 22  |  | <i>Lognormal</i>               |
| SA 23  |  | <i>Generalised Gamma</i>       |
| SA 24  |  | <i>Loglogistic</i>             |
| SA 25  |  | <i>Gompertz</i>                |
| SA 26  |  | <i>Gamma</i>                   |
| SA 27  |  | <i>Spline Hazard (1 Knot)</i>  |
| SA 28  |  | <i>Spline Hazard (2 Knots)</i> |
| SA 29  |  | <i>Spline Hazard (3 Knots)</i> |
| SA 30  |  | <i>Spline Odds (1 Knot)</i>    |

| Nr    | Scenariusz                     | Wariant liczebności                  |                          |               |
|-------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------|
| SA 31 |                                | <i>Spline Odds (2 Knots)</i>         | Prawdopodobny            |               |
| SA 32 |                                | <i>Spline Odds (3 Knots)</i>         | Prawdopodobny            |               |
| SA 33 |                                | <i>Spline Normal (1 Knot)</i>        | Prawdopodobny            |               |
| SA 34 |                                | <i>Spline Normal (2 Knots)</i>       | Prawdopodobny            |               |
| SA 35 |                                | <i>Spline Normal (3 Knots)</i>       | Prawdopodobny            |               |
| SA 36 | Rozkłady PFS: komparator       | <i>Exponential</i>                   | Prawdopodobny            |               |
| SA 37 |                                | <i>Weibull</i>                       | Prawdopodobny            |               |
| SA 38 |                                | <i>Lognormal</i>                     | Prawdopodobny            |               |
| SA 39 |                                | <i>Generalised Gamma</i>             | Prawdopodobny            |               |
| SA 40 |                                | <i>Loglogistic</i>                   | Prawdopodobny            |               |
| SA 41 |                                | <i>Gompertz</i>                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 42 |                                | <i>Gamma</i>                         | Prawdopodobny            |               |
| SA 43 |                                | <i>Spline Hazard (1 Knot)</i>        | Prawdopodobny            |               |
| SA 44 |                                | <i>Spline Hazard (2 Knots)</i>       | Prawdopodobny            |               |
| SA 45 |                                | <i>Spline Hazard (3 Knots)</i>       | Prawdopodobny            |               |
| SA 46 |                                | <i>Spline Odds (1 Knot)</i>          | Prawdopodobny            |               |
| SA 47 |                                | <i>Spline Odds (2 Knots)</i>         | Prawdopodobny            |               |
| SA 48 |                                | <i>Spline Odds (3 Knots)</i>         | Prawdopodobny            |               |
| SA 49 |                                | <i>Spline Normal (1 Knot)</i>        | Prawdopodobny            |               |
| SA 50 |                                | <i>Spline Normal (2 Knots)</i>       | Prawdopodobny            |               |
| SA 51 |                                | <i>Spline Normal (3 Knots)</i>       | Prawdopodobny            |               |
| SA 52 |                                | Rozkłady OS: wnioskowana technologia | <i>Exponential</i>       | Prawdopodobny |
| SA 53 |                                |                                      | <i>Weibull</i>           | Prawdopodobny |
| SA 54 |                                |                                      | <i>Lognormal</i>         | Prawdopodobny |
| SA 55 |                                |                                      | <i>Generalised Gamma</i> | Prawdopodobny |
| SA 56 | <i>Loglogistic</i>             |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 57 | <i>Gompertz</i>                |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 58 | <i>Gamma</i>                   |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 59 | <i>Spline Hazard (1 Knot)</i>  |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 60 | <i>Spline Hazard (2 Knots)</i> |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 61 | <i>Spline Hazard (3 Knots)</i> |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 62 | <i>Spline Odds (1 Knot)</i>    |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 63 | <i>Spline Odds (2 Knots)</i>   |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 64 | <i>Spline Odds (3 Knots)</i>   |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 65 | <i>Spline Normal (1 Knot)</i>  |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 66 | <i>Spline Normal (2 Knots)</i> |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 67 | <i>Spline Normal (3 Knots)</i> |                                      | Prawdopodobny            |               |
| SA 68 | Rozkłady OS: komparator        |                                      | <i>Exponential</i>       | Prawdopodobny |
| SA 69 |                                | <i>Weibull</i>                       | Prawdopodobny            |               |
| SA 70 |                                | <i>Lognormal</i>                     | Prawdopodobny            |               |
| SA 71 |                                | <i>Generalised Gamma</i>             | Prawdopodobny            |               |
| SA 72 |                                | <i>Loglogistic</i>                   | Prawdopodobny            |               |
| SA 73 |                                | <i>Gompertz</i>                      | Prawdopodobny            |               |

| Nr     | Scenariusz  | Wariant liczebności                           |                        |
|--------|---|---|------------------------|
| SA 74  |   | Gamma   |                        |
| SA 75  |   | Spline Hazard (1 Knot)                        |                        |
| SA 76  |   | Spline Hazard (2 Knots)                       |                        |
| SA 77  |   | Spline Hazard (3 Knots)                       |                        |
| SA 78  |   | Spline Odds (1 Knot)                          |                        |
| SA 79  |   | Spline Odds (2 Knots)                         |                        |
| SA 80  |   | Spline Odds (3 Knots)                         |                        |
| SA 81  |   | Spline Normal (1 Knot)                        |                        |
| SA 82  |   | Spline Normal (2 Knots)                       |                        |
| SA 83  |   | Spline Normal (3 Knots)                       |                        |
| SA 84  |   | Opcjonalna data odcięcia danych OS            | August 2021 data-cut   |
| SA 85  |   |   | February 2022 data-cut |
| SA 86  |   | Dane Kaplana-Meiera do 15 miesiąca obserwacji | Prawdopodobny          |
| SA 87  | Spadek dodatkowego efektu OS po 60 miesiącach i jego brak po 90 mies. | Prawdopodobny                                 |                        |
| SA 88  | Bazowe ryzyko zgonu: pominięte / uwzględnione                         | pominięte                                     |                        |
| SA 89  |   | uwzględnione                                  |                        |
| SA 90  | Koszt niewykorzystanych części fiołki leków: pominięty / uwzględniony | pominięty                                     |                        |
| SA 91  |   | uwzględniony                                  |                        |
| SA 92  | Pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych                               | Prawdopodobny                                 |                        |
| SA 93  | Pominięcie kosztu opieki standardowej                                 | Prawdopodobny                                 |                        |
| SA 94  | Pominięcie kosztu podawania i monitorowania leczenia                  | Prawdopodobny                                 |                        |
| SA 95  | Ryzyko zdarzeń niepożądanych - wnioskowana technologia: 95% CI        | 95% LCI                                       |                        |
| SA 96  |   | 95% UCI                                       |                        |
| SA 97  | Ryzyko zdarzeń niepożądanych - komparator: 95% CI                     | 95% LCI                                       |                        |
| SA 98  |   | 95% UCI                                       |                        |
| SA 99  | Ocena kosztu leczenia na podstawie TTD                                | Prawdopodobny                                 |                        |
| SA 100 | RDI dla wnioskowanej technologii = 100%                               | Prawdopodobny                                 |                        |
| SA 101 | Koszt progresji ±100%   | -100% (0%)                                    |                        |
| SA 102 |   | +100% (dwukrotnie wyższe)                     |                        |
| SA 103 | Zasoby opieki standardowej ±100%                                      | -100% (0%)                                    |                        |
| SA 104 |   | +100% (dwukrotnie wyższe)                     |                        |
| SA 105 | Odsetek kolejnych linii: 95% CI                                       | 95% LCI                                       |                        |
| SA 106 |   | 95% UCI                                       |                        |
| SA 107 | Brak kolejnych linii  | Prawdopodobny                                 |                        |
| SA 108 | Koszt opieki końca życia na podstawie [89], [90]                      | Prawdopodobny                                 |                        |



### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

#### 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Imfinzi® nie jest powszechnie finansowany ze środków publicznych i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

W warunkach polskich durwalumab refundowany jest w leczeniu raka płuc [37]. Aktualne kwoty refundacji NFZ za durwalumab stosowany w innych wskazaniach niż oceniano w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Aktualne wydatki na refundację durwalumabu w Polsce w 2022 roku [43].**

|  | 1 fiolka 2,4 ml | 1 fiolka 10 ml |
|--|-----------------|----------------|
|  |                 |                |

Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale).

#### 3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że objęcie refundacją stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

**Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny.**

|  | Nowy scenariusz | Scenariusz istniejący | Zmiana inkrementalna |
|--|-----------------|-----------------------|----------------------|
|  |                 |                       |                      |

**Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny.**

|  | Nowy scenariusz | Scenariusz istniejący | Zmiana inkrementalna |
|--|-----------------|-----------------------|----------------------|
|  |                 |                       |                      |

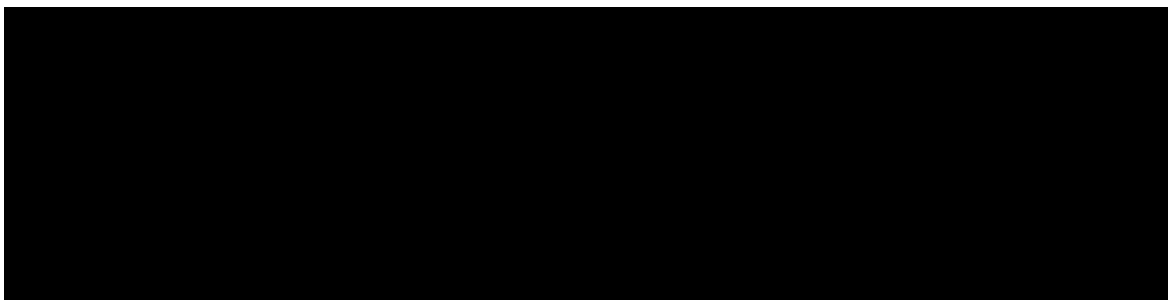
**Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny.**

|  | Nowy scenariusz | Scenariusz istniejący | Zmiana inkrementalna |
|--|-----------------|-----------------------|----------------------|
|  |                 |                       |                      |

---

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze [REDAKTOWANE] z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne, gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszące:



Na uwagę zasługuje fakt, że skrajne warianty oceny liczebności populacji wiążą się z założeniami, które mogą się pojawić w praktyce klinicznej z bardzo niskim prawdopodobieństwem – scenariusz minimalny i maksymalny, których wyniki zaprezentowano powyżej w nawiasach oparte są na skrajnych wartościach wszystkich parametrów oceny liczebności populacji.

### **3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA\_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości.

| Nr | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|----|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
|    |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |

| Nr | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|----|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
|    |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |



| Nr | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|----|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
|    |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |



| Nr | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|----|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
|    |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |



| Nr                 | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|--------------------|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|                    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
| [Redacted content] |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |

| Nr | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|----|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
|    |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |

| Nr | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|----|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
|    |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |

| Nr | Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie |       | Liczba leczonych pacjentów: koniec roku |       | Koszt Imfinzi, z RSS |       | Koszt Imfinzi, bez RSS |       | Wynik BIA, z RSS |       | Wynik BIA, bez RSS |       |
|----|--|-------|---|-------|----------------------|-------|------------------------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
|    | Rok 1                                      | Rok 2 | Rok 1                                   | Rok 2 | Rok 1                | Rok 2 | Rok 1                  | Rok 2 | Rok 1            | Rok 2 | Rok 1              | Rok 2 |
|    |  |       |   |       |                      |       |                        |       |                  |       |                    |       |

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów co roku włączanych do leczenia durwalumabem.

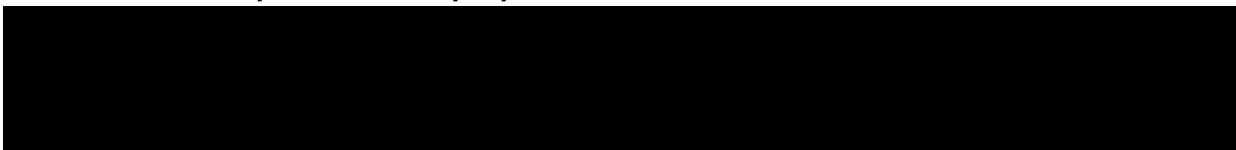
W ramach analizy wrażliwości inkrementalna zmiana wydatków z budżetu płatnika publicznego, obserwowanych w analizie podstawowej, zmieniała się w zakresie od [REDACTED]

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

#### **4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW**

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych jednostek wnioskowanej technologii.

**Tabela 15. Ocena zużycia zasobów medycznych.**



#### **5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

#### **6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH**

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® w analizowanych wskazaniach nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce i obejmują opiekę medyczną pacjentów z analizowanej populacji i/lub pacjentów stosujących durwalumab w aktualnie refundowanych wskazaniach.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Imfinzi® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

## 7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, nie ma możliwości stosowania najskuteczniejszej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce. Dostępne dowody naukowe potwierdzają wysoką skuteczność durwalumabu w leczeniu tych pacjentów [41].

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawa pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem;
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej niemającej refundowanej alternatywy terapeutycznej w Polsce, o co najmniej takiej samej skuteczności;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

## 8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [91]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [91] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości wskazywały na brak wpływu znacznej części założeń i wartości parametrów modelowania.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Przy braku szczegółowych informacji na temat chorobowości raka dróg żółciowych w Polsce oraz chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku konieczne było przeprowadzenie analizy na podstawie danych NFZ (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Sam fakt braku bardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak, wykorzystane dane mogą odzwierciedlać rzeczywistą liczebność populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce, gdyż pomijają pacjentów niezdiagnozowanych i niekwalifikujących się do stosowania gemcytabiny i/lub cisplatyny. Z drugiej strony błędne raportowanie rozpoznań wg ICD-10 przez świadczeniodawców mogło wpłynąć na liczebność populacji.

Powyższy aspekt mógł nieznacznie zawyżyć obserwowane dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego.



## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w leczeniu raka dróg żółciowych.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [91] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku zastosowania leczenia wnioskowaną technologią [41]. Wnioskowana technologią jest pierwszą immunoterapią zarejestrowaną w leczeniu analizowanej populacji pacjentów, którzy cechują się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Co więcej dostępne dowody naukowe potwierdzają jej wpływ na długość życia tych chorych [41].

Wyniki analizy kosztów-użyteczności [91] potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniach klinicznych mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej. Wykazano m.in., że stosowanie wnioskowanej technologii spowoduje niemal dwukrotny wzrost odsetka pacjentów żyjących po 24 miesiącach (23,6% vs. 12,5%), a średnia długość życia pacjenta z analizowanej populacji zostanie przedłużona o 6,5 miesiąca.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostęp do jedynej, zarejestrowanej obecnie skutecznej opcji immunoterapeutycznej wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Dodanie durwalumabu do standardowej opieki medycznej tych pacjentów, opartej na chemioterapii, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na poprawę ogólnych wyników zdrowotnych chorych na raka dróg żółciowych i będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne tej grupy chorych.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania durwalumabu

[REDACTED]

[REDACTED]

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii (Imfinzi®) wśród chorych niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych lub chorych z nawrotem po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (tj. ogólnie chorych u których durwalumab byłby docelowo stosowany w pierwszej linii systemowego leczenia) będzie wymagało

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

## 11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Imfinzi® we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED]



## 12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: kwiecień 2023).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednoczony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednoczony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [34] Huseareu D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, kwiecień 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2023 roku.
- [42] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [43] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z dnia 29.08.2023 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8455.html>.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [55] KRN. <http://onkologia.org.pl/> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [56] Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.27.2021. Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)". Materiał przekazany przez Wnioskodawcę.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [59] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [60] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [61] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [62] Katalog ASDK. Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [63] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Raport AOTMiT nr: OT.4221.52.2021. Oksaliplatyna we wskazaniach innych niż określone w ChPL. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020\\_Off\\_label\\_oksaliplatyna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf)
- [65] Raport AOTMiT nr: OT.4320.5.2020. Oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/021/RPT/OT.4320.5.2020\\_Off\\_label\\_oksaliplatyna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/021/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf)
- [66] Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol.* 2022;76(5):1109-1121. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.010
- [67] Huang J, Patel HK, Boakye D, et al. Worldwide distribution, associated factors, and trends of gallbladder cancer: A global country-level analysis [published online ahead of print, 2021 Sep 10]. *Cancer Lett.* 2021;521:238-251. doi:10.1016/j.canlet.2021.09.004
- [68] Oh, D.-Y.; He, A.R.; Qin, S.; Chen, L.-T.; Okusaka, T.; Vogel, A.; Kim, J.W.; Suksombooncharoen, T.; Lee, M.A.; Kitano, M.; et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022, 1, EVIDoa2200015
- [69] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes.* 2008;6(1):1-15
- [70] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [71] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [72] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [73] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [74] Roth JA, Carlson JJ. Cost-effectiveness of gemcitabine+ cisplatin vs. gemcitabine monotherapy in advanced biliary tract cancer. *Journal of gastrointestinal cancer.* 2012;43(2):215-23
- [75] NICE TA722: Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/evidence>
- [76] Zhao Q, Xie R, Zhong W, et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial. *Cost Eff Resour Alloc.* 2023;21(1):19. Published 2023 Mar 1. doi:10.1186/s12962-023-00429-9
- [77] Ye ZM, Xu Z, Li H, Li Q. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer. *Front Public Health.* 2023;11:1046424. Published 2023 Feb 10. doi:10.3389/fpubh.2023.1046424
- [78] CADTH. Reimbursement Recommendation. Durvalumab (Imfinzi). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi\\_JH\\_GP1\\_KAS.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GP1_KAS.pdf)

- 
- [79] Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making*. 2013;33(6):743-54.
- [80] Therneau TM, Grambsch PM. Testing proportional hazards. *Modeling survival data: extending the Cox model*: Springer; 2000. p. 127-52
- [81] Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1273-81
- [82] Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard MJ, Kim S, Demarchi M, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer medicine*. 2014;3(6):1502-11
- [83] Fancher KM, Sacco AJ, Gwin RC, Gormley LK, Mitchell CB. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(5):690-5
- [84] clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Patients with Advanced Refractory Biliary Tract Cancers (NCT02829918). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02829918>
- [85] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):690-701
- [86] Caparica R, Lengelé A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autopsy & Case Reports*. 2019;9(2)
- [87] Kim RD, Chung V, Alese OB, El-Rayes BF, Li D, Al-Toubah TE, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA oncology*. 2020;6(6):888-94
- [88] Cillo, U., Spolverato, G., Vitale, A. et al. Liver Resection for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Cost-Utility Analysis. *World J Surg* 39, 2500–2509 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3150-1>.
- [89] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 58/2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7353-58-2021-zlc>
- [90] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [91] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2023 roku.
-

### 13. SPIS TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania. ....  | 13 |
| Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z TOPAZ-1. ....  | 25 |
| Tabela 3. Prawdopodobieństwo włączenia pacjentów do modelu w każdym cyklu (1/13 roku) horyzontu czasowego analizy. ....  | 33 |
| Tabela 4. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej (dane typu chorobowość). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone. ....     | 33 |
| Tabela 5. Liczebność populacji chorych z rakiem dróg żółciowych. Zielonym wypełnieniem oznaczono prognozy; w nawiasach przedstawiono wyniki skrajnych wariantów. ....  | 34 |
| Tabela 6. Średnie koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [91]. ....            | 36 |
| Tabela 7. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [91]. ....  | 39 |
| Tabela 8. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej. ....  | 45 |
| Tabela 9. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. ....   | 46 |
| Tabela 10. Aktualne wydatki na refundację durwalumabu w Polsce w 2022 roku [43]. ....  | 49 |
| Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny. ....  | 50 |
| Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny. ....  | 51 |
| Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny. ....   | 52 |
| Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości. ....  | 54 |
| Tabela 15. Ocena zużycia zasobów medycznych. ....  | 62 |
| Tabela 16. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT. .... | 74 |



---

## 14. SPIS RYSUNKÓW

|  |    |
|--|----|
| Rysunek 1. Modelowany odsetek pacjentów kontynuujących leczenie durwalumabem. Niezdyskontowane wyniki modelu analizy ekonomicznej [91].  | 15 |
| Rysunek 2. Średnie, roczne zużycie (w mg) durwalumabu w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie. Niezdyskontowane wyniki modelu analizy ekonomicznej [91].                      | 16 |
| Rysunek 3. Wariant prawdopodobny modelowania liczebności populacji chorych leczonych durwalumabem.   | 18 |
| Rysunek 4. Wariant minimalny modelowania liczebności populacji chorych leczonych durwalumabem.   | 19 |
| Rysunek 5. Wariant maksymalny modelowania liczebności populacji chorych leczonych durwalumabem.  | 20 |
| Rysunek 6. Liczba zachorowań na raka dróg żółciowych.  | 27 |
| Rysunek 7. Ekstrapolacja prostoliniowa liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce w latach 2014 – 2018 [65].     | 29 |
| Rysunek 8. Ekstrapolacje funkcjami stałymi liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce w latach 2014 – 2018 [65]. | 30 |

## 15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 16. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMIT.**

| Nr <sup>a</sup>   | Pytanie  | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup>                             | Uwagi   |
|---|--|-----------|--|---|
| <b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b> |  |           |  |   |
| § 2.  | Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?  | TAK       | Rozdziały: 2.4. – 2.8.                             | wrzesień 2023; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej |
|   | Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?   | TAK       | Rozdziały: 2.1. i 2.7.                             | Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 września 2023 roku)     |
|   | Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?   | TAK       | Rozdziały 2.6. i 2.8.                              | Aktualny przegląd systematyczny                                       |
|   | Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?   | TAK       | -  | Szczegóły w Analizie ekonomicznej                                     |
| § 6. ust 1.   | Czy analiza wpływu na budżet zawiera:  |           |  |   |
| pkt 1 lit a   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -   |
| pkt 1 lit b   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -   |
| pkt 1 lit c   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -   |
| pkt 2   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul> | TAK       | Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3. | -   |
| § 6. ust 1. pkt 1 i 2   | <ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>  | TAK       | w rozdziale 2.5.2.3.                               | -   |

| Nr <sup>a</sup> | Pytanie  | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup> | Uwagi   |
|-----------------|--|-----------|------------------------|---|
| pkt 3           | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 3.1.          | -   |
| pkt 4           | <ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul> | TAK       | Rozdział 3.2.          | Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>                           |
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 3.2.          | -   |
| pkt 5           | <ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>            | TAK       | Rozdział 3.2.          | Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza |
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 3.2.          | -   |
| pkt 6           | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>  | TAK       | Rozdział 3.2.          | -   |
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 3.2.          | -   |
| pkt 7           | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>   | TAK       | Rozdziały 3.2. i 3.3.  | -   |

| Nr <sup>a</sup> | Pytanie   | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup>                      | Uwagi   |
|-----------------|---|-----------|---|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul> | TAK       | Rozdziały 3.2. i 3.3.                       | -   |
| pkt 8           | <ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> </ul>  | TAK       | Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w Tabela 8. | Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej                                      |
| pkt 9           | <ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, 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?</li> </ul>   | TAK       | Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.  | Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji) |
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</li> </ul>  | TAK       | Rozdział 2.1.                               | -   |
| pkt 10          | <ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?</li> </ul>                | TAK       | Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.           | -   |
| § 6. ust 2.     | Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?   | TAK       | Rozdział 2.3.                               | -   |
| § 3. pkt 4.     | Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?   | TAK       | Rozdział 2.3.                               | -   |
| § 3. pkt 4.     | Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?  | TAK       | Rozdział 2.3.                               | -   |
| § 6. ust 3.     | Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?  | TAK       | Rozdziały 2.5. i 2.8.                       | -   |
|                 | Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?   | TAK       | Rozdział 2.5.                               | -   |

| Nr <sup>a</sup> | Pytanie  | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup>      | Uwagi |
|-----------------|--|-----------|-----------------------------|-------|
| § 6. ust 1.     | Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy? | TAK       | Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8. | -     |
| § 6. ust 4.     | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:  |           |                             |       |
|                 |  |           |                             |       |
| § 6. ust 4.     | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:  |           |                             |       |
|                 |  |           |                             |       |
| § 6. ust 4.     | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:   |           |                             |       |
|                 |  |           |                             |       |
| § 6. ust 4.     | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny,  |           |                             |       |
|                 |  |           |                             |       |
| § 6. ust 5.     | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?  | TAK       | Rozdział 2.1.               | -     |
| § 6. ust 6.     | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.  | TAK       | Rozdział 2.1.               | -     |

| Nr <sup>a</sup>  | Pytanie   | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup>  | Uwagi  |
|--|---|-----------|-------------------------|--|
| § 3. pkt 7 i 9   | Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?                               | TAK       | Rozdział 2.4.           | -  |
| § 3. pkt 7 i 9   | Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur? | TAK       | Rozdział 2.4.           | -  |
| § 8.   | Czy analiza zawiera:  |           |                         |  |
| pkt 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>  | TAK       | Rozdział 12.            | -  |
| pkt 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>  | TAK       | Rozdział 2.;            | -  |
| <b>Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b> |   |           |                         |  |
| AWA  | Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?  | TAK       | Rozdział 2.5.2.         | -  |
| AWA  | Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?  | TAK       | Rozdział 2.3.           | -  |
| AWA  | Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?  | TAK       | Rozdziały 2.4. i 2.7.   | Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej; |
| AWA  | Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?  | TAK       | Rozdziały 2.4. i 2.5.2. | -  |
| AWA  | Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?   | TAK       | Rozdziały 2.4. i 2.5.2. | -  |
| AWA  | Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?   | TAK       | Rozdział 2.5.2.         | -  |
| AWA  | Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?  | TAK       | Rozdział 2.5.2.; 4.     | -  |

| Nr <sup>a</sup>   | Pytanie  | Odpowiedź   | Odwołanie <sup>b</sup>     | Uwagi  |
|---|--|-------------|----------------------------|--|
| AWA   | Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?   | TAK         | Rozdział 2.1.              | -  |
| AWA   | Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?   | TAK         | Rozdział 2.1.              | -  |
| AWA   | Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?   | TAK         | Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5. | Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości |
| AWA   | Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?  | TAK         | Rozdziały 2.7. i 3.5.      | Szczegóły w analizie ekonomicznej                |
| AWA   | Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?  | Nie dotyczy | Rozdział 3.                | Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej     |
| AWA   | Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?   | TAK         | -                          | Nie stwierdzono                                  |
| AWA   | Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?   | TAK         | -                          | Nie stwierdzono                                  |
| <b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b> |  |             |                            |  |
| 5.1.1. W.AOTM   | Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?  | TAK         | Rozdziały 2.5. i 2.8.      | -  |
| 5.1.1. W.AOTM   | Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?   | TAK         | Rozdział 2.2.              | -  |
| 5.1.1. W.AOTM   | Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?  | TAK         | Rozdział 2.2.              | -  |
| 5.1.2. W.AOTM   | Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?                                | TAK         | Rozdział 2.3.              | -  |
| 5.1.3. W.AOTM   | Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)? | TAK         | Rozdział 2.3.              | -  |
| 5.1.3. W.AOTM   | Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?  | TAK         | Rozdział 2.9.              | -  |

| Nr <sup>a</sup>  | Pytanie  | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup> | Uwagi |
|------------------|--|-----------|------------------------|-------|
| 5.1.3.<br>W.AOTM | Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?   | TAK       | Rozdział 2.4.          | -     |
| 5.1.4.<br>W.AOTM | Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?  | TAK       | Rozdział 2.            | -     |
| 5.1.5.<br>W.AOTM | Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?   | TAK       | Rozdziały 2.4., 2.5.   | -     |
| 5.1.5.<br>W.AOTM | Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu? | TAK       | Rozdziały 2.5. i 2.8.  | -     |
| 5.1.5.<br>W.AOTM | Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?  | TAK       | Rozdział 2.5.2.        | -     |
| 5.1.6.<br>W.AOTM | Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?  | TAK       | Rozdział 2.4.          | -     |
| 5.1.7.<br>W.AOTM | Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?   | TAK       | Rozdział 3.2.          | -     |
| 5.1.7.<br>W.AOTM | Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?  | TAK       | Rozdział 3. i 4.       | -     |
| 5.1.7.<br>W.AOTM | Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?   | TAK       | Rozdział 2.7.          | -     |
| 5.1.7.<br>W.AOTM | Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?                            | TAK       | Rozdziały 2.6., 2.7.   | -     |
| - W.AOTM         | Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?   | TAK       | Rozdział 6.            | -     |



| Nr <sup>a</sup>   | Pytanie  | Odpowiedź   | Odwołanie <sup>b</sup> | Uwagi |
|---|--|-------------|------------------------|-------|
| - W.AOTM  | Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?   | TAK         | Rozdział 6.            | -     |
| Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie: |  |             |                        |       |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?</li> </ul>  | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?</li> </ul>  | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?</li> </ul>   | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?</li> </ul>   | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?</li> </ul>  | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?</li> </ul>  | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych)</li> </ul>  | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?</li> </ul>   | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?</li> </ul>   | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?</li> </ul>  | TAK         | Rozdział 7.            | -     |
| 5.2. W.AOTM   | <ul style="list-style-type: none"> <li>szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie?</li> </ul> | TAK         | Rozdział 6. i 7.       | -     |
| 5.2. W.AOTM   | Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?   | Nie dotyczy | -                      | -     |
| 5.3. W.AOTM   | Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?  | TAK         | Rozdział 10.           | -     |

| Nr <sup>a</sup>   | Pytanie   | Odpowiedź | Odwołanie <sup>b</sup> | Uwagi |
|-------------------|---|-----------|------------------------|-------|
| 5.1.10.<br>W.AOTM | Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy? | TAK       | Rozdział 8. i 9.       | -     |

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; <sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia