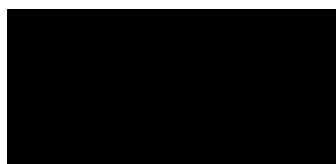




Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, marzec 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę wpływu na budżet opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy wpływu na budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa	
Konflikt interesów	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.....	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	13
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	25
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	36
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	36
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	43
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	45
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	47
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	47
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	48
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	53
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	57
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	58
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	58
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	58
8. OGRANICZENIA ANALIZY	60
9. DYSKUSJA	61
10. WNIOSKI KOŃCOWE	62
11. BIBLIOGRAFIA	64
12. SPIS TABEL	68
13. SPIS RYSUNKÓW	69
14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	70

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ALK	ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> ; Kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
D+T+Ch	wnioskowana technologia: Imfinzi® (durwalumab) + Imjudo® (tremelimumab) + chemioterapia
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; receptor naskórkowego czynnika wzrostu
HR	ang. Hazard Ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
m.c.	masy ciała
MAIC	ang. <i>Matched Adjusted Indirect Comparison</i> ; Adjustowane porównanie pośrednie z dopasowaniem charakterystyk pacjentów
Niwolumab+ipilimumab+chemioterapia	Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSCLC	ang. <i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Pembrolizumab+chemioterapia	Pembrolizumab + chemioterapia
PD-L1	ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; Programowany ligand śmierci 1
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RDI	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; 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) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 poniżej 50%, w ramach programu lekowego.

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 pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non-Small-Cell Lung Cancer; NSCLC; pol. NDRP) w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, bez wcześniejszego leczenia systemowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab w dawce 1500 mg lub 20 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 30 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie później) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab w dawce 75 mg lub 1 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 34 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i następnie tylko w 16. tygodniu) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii pacjentów z analizowanej populacji (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”), tj.:
 - niwolumabu (360 mg co 3 tygodnie) i ipilimumabu (1 mg/kg m.c. co 6 tygodni) z dwoma cyklami chemioterapii (Niwolumab+ipilimumab+chemioterapia; komparator główny ze względu na wykorzystanie dwóch przeciwciał monoklonalnych zaprojektowanych wobec tych samych składników układu immunologicznego pacjenta jak w przypadku wnioskowanej technologii);
 - pembrolizumabu (200 mg co 3 tygodnie) z chemioterapią (Pembrolizumab+chemioterapia) – komparator dodatkowy, który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie zastępowany w praktyce klinicznej (C);
- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono analizę kosztów porównywanych technologii medycznych wyłącznie w okresie ich stosowania (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 wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualnie refundowane schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

W chwili obecnej (marzec 2024) pacjent z analizowanej populacji ma możliwość leczenia z wykorzystaniem schematu opartego na jednej celowanej immunoterapii (pembrolizumab + chemioterapia; dostępny od 2021 roku) lub schematu opartego na dwóch celowanych immunoterapiach (niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii; dostępny od 2023 roku). Przy braku przewagi klinicznej żadnego z powyższych schematów [41], lekarz dostosowuje sposób leczenia indywidualnie do potrzeb każdego chorego – wybiera czy u danego pacjenta odpowiedniejsze będzie zastosowanie pojedynczej immunoterapii (pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi PD-1) czy też podwójnej immunoterapii (tj. niwolumabu i ipilimumabu, które są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko odpowiednio PD-1 i CTLA4). W momencie podejmowania decyzji dotyczącej rozważanego problemu decyzyjnego (objęcia refundacją durwalumabu i tremelimumabu w analizowanym wskazaniu), stopień wykorzystania poszczególnych opcji będzie znajdował się w stanie równowagi.

Wnioskowana technologia opiera się na podwójnej immunoterapii skierowanej przeciwko PD-1 (durwalumab) oraz CTLA4 (tremelimumab). Tym samym profil pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji będzie zbliżony do profilu pacjentów, którzy w ramach programu lekowego B.6. będą stosować niwolumab i ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią. Należy więc oczekiwać, że w praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała przede wszystkim stosowanie niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią (niwolumab+ipilimumab+chemioterapia).

W opracowaniu uwzględniono również pembrolizumab z chemioterapią (pembrolizumab+chemioterapia), ale jedynie ze względu na możliwość stosowania tego schematu leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji w praktyce klinicznej w Polsce [1], [3]; nie jest oczekiwane przyjmowanie tego schematu przez wnioskowaną technologię w praktyce klinicznej.

W opracowaniu założono refundację durwalumabu (Imfinzi®) w istniejącej grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” oraz refundację tremelimumabu (Imjudo®) w ramach nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że durwalumab i tremelimumab będą wydawane pacjentowi bezpłatnie jako leki stosowane w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii (Imfinzi®, Imjudo®).

Koszt pozostałych leków określono na poziomie: średniego kosztu w I połowie 2023 roku (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab oraz nab-paklitaksel) [53], [54] lub średniego kosztu jednostkowego w grudniu 2023 roku [52] (dane dostępne w marcu 2024 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 refundacyjnym przy uwzględnieniu:

- danych NFZ z portalu „Statystyka NFZ” [48] dotyczących liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu w latach 2021 – 2022 (dane roczne i półroczne) – dane dotyczą okresu, w którym pembrolizumab z chemioterapią był jedyną opcją w programie B.6. dostępną pacjentom z analizowanej populacji;
- danych NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w programie B.6. w I połowie 2023 roku (tylko w analizie wrażliwości ze względu na stosowanie we wnioskowanym wskazaniu pembrolizumabu i chemioterapii i niwolumabu z ipilimumabem oraz chemioterapią od 2023 roku oraz refundację niwolumabu i ipilimumabu w leczeniu międzybłoniaka płucnej w ramach tego samego programu lekowego);
- odsetka pacjentów z PD-L1<50% wśród dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu poddawanych I linii leczenia w Polsce na podstawie danych z badania Knetki-Wróblewska 2023 [78] (66,6%) lub danych z badania POSEIDON [55] (71,1%);
- odsetka pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem w kolejnych latach określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [80] (wyniki parametrycznego modelu przeżycia dopasowanego do danych czasu do dyskontynuacji leczenia durwalumabem w badaniu POSEIDON) lub median czasu leczenia pembrolizumabem w ramach badań Keynote 407 [65], [66] i Keynote 189 [67], [68];
- korekty prognozy liczby pacjentów z lat 2021 – 2022 wynikającą z objęcia refundacją w 2023 roku pacjentów z NSCLC w stopniu III, u których nie jest możliwe leczenie radykalne [REDACTED]

Wychodząc od całkowitej liczebności populacji pacjentów stosujących pembrolizumab w leczeniu I linii rozsianego NSCLC (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym okresie, jak i kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich okresach) określono liczbę pacjentów z PD-L1<50%, którzy byli leczeni pembrolizumabem w latach 2021 – 2022. Następnie uwzględniając odsetki pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych latach i półroczach od jego rozpoczęcia oceniono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w okresie od początku 2021 roku do końca 2022 roku.

Na podstawie ww. informacji przeprowadzono prognozowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy z uwzględnieniem korekty wynikającej z rozszerzenia populacji programu B.6. o pacjentów z NSCLC w stopniu III, u których nie jest możliwe leczenie radykalne. Analizę liczebności przeprowadzono w rocznych oraz półrocznych okresach. Ponieważ wykazano, że obydwa podejścia analityczne (analiza roczna i analiza półroczna) wiążą się z podobnymi liczebnościami populacji docelowej w ramach analizy podstawowej uwzględniono liczbę pacjentów, którzy mogą rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w przypadku jej refundacji określoną na podstawie średniej z lat 2021 – 2022 w wariancie prawdopodobnym; minimalnej wartości z lat 2021 – 2022 w wariancie minimalnym; wyników prostoliniowej ekstrapolacji danych z lat 2021 – 2022 w wariancie maksymalnym.

Uwzględniając dane NFZ w opracowaniu określono liczebność populacji pacjentów, którzy są realnymi beneficjentami realizacji programu lekowego B.6., tj. pacjentów spełniających wszystkie kryteria realizacji programu w praktyce klinicznej w Polsce (w tym np. stopień sprawności w zakresie od 0 do 1) i u których przeprowadzono wszystkie niezbędne badania diagnostyczne (bez mutacji w genach ALK, EGFR i ROS-1).

W ramach analizy podstawowej ustalono, że liczba pacjentów z analizowanej populacji, u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia jedną z uwzględnionych technologii lekowych wynosi:

[REDACTED]

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



W analizie zweryfikowano poprawność przeprowadzonych obliczeń na podstawie dostępnych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [75] i innych opublikowanych danych [76], [77], [78], [79]. W ramach weryfikacji uwzględniono:

- ekstrapolację liczby zachorowań na raka płuca w latach 2000 – 2021 wg KRN [75]. Z uwagi na nieistotny trend ($p= 0,066$) uwzględniono średnią liczbę zachorowań z tego okresu (21 403);
- odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem (85%) [76];
- odsetek pacjentów z IV stopniem zaawansowania (51%) [77];
- odsetek pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu systemowemu (49,9%) [76];
- odsetek pacjentów z mutacjami w genach ALK (3%), EGFR (19%) i ROS-1 (1%) [79];
- założenia analizy podstawowej (odsetek pacjentów z PD-L1<50% oraz korektę liczby pacjentów wynikającą z objęcia refundacją w 2023 roku pacjentów z NSCLC w stopniu III, u których nie jest możliwe leczenie radykalne).

Na podstawie danych KRN ustalono, że liczba pacjentów kwalifikująca się do stosowania wnioskowanej technologii wynosi [redacted] rocznie. Oszacowane liczebności były wyższe od tych określonych na podstawie danych NFZ.

Niemniej jednak wyniki obliczeń na podstawie danych KRN nie uwzględniają oceny spełnienia wszystkich kryteriów realizacji programu lekowego, tj. przeprowadzenia diagnostyki genetycznej pod kątem wykluczenia mutacji w ALK, EGFR i ROS-1 oraz potwierdzenia m.in. stopnia sprawności pacjenta w zakresie od 0 do 1. Przy braku wiarygodnych danych umożliwiających ocenę tych aspektów w warunkach polskich należy uznać, że liczebność populacji pacjentów określoną na podstawie danych NFZ pozytywnie zweryfikowano liczebnościami wychodzącymi od danych KRN.

Nie są dostępne szczegółowe informacje na temat dystrybucji leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji. [redacted]

Przyjmując ww. założenia wzięto pod uwagę następujące aspekty:

- w momencie wprowadzenia wnioskowanej technologii do programu B.6. udział wykorzystania aktualnie refundowanej podwójnej immunoterapii (niwolumab+ipilimumab+chemioterapia) będzie ustabilizowany;
- wnioskowana technologia będzie kolejnym schematem podwójnej immunoterapii dostępnej pacjentom z analizowanej populacji;
- nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną żadnego z analizowanych schematów leczenia, a stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z mniejszą częstotliwością podawania kolejnych dawek leków (od 12. tygodnia leczenia) oraz nie będzie wymagać utylizacji tak znacznej części niewykorzystanej fiołki jak ma to miejsce w przypadku produktu Yervoy® [80].

Tym samym w ramach analizy podstawowej określono, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie:

Mając na uwadze charakter stanu klinicznego wskazanego we wniosku (stan występujący u pacjenta jednokrotnie w trakcie życia – tylko raz możliwe jest rozpoczęcie I linii leczenia rozlanego raka) w opracowaniu uwzględniono włączanie pacjentów do programu z takim samym prawdopodobieństwem w każdym miesiącu danego roku (jednostajnie w roku).

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 modeli decyzyjnych szczegółowo opisanych na etapie Analizy ekonomicznej [80].

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie porównywanych leków zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych [56], [57], [58], [59], zapisami programu lekowego B.6. [37] oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych potwierdzających ich skuteczność, tj. badaniu POSEIDON [55], badaniu Keynote 407 [65], [66], badaniu Keynote 189 [67], [68] i badaniu CheckMate 9LA [63], [64].

Odsetek oraz dawkowanie schematów chemioterapii określono na podstawie przeprowadzonego leczenia w badaniu POSEIDON [55], badaniu Keynote 407 [65], [66], badaniu Keynote 189 [67], [68] i badaniu CheckMate 9LA [63], [64], z uwzględnieniem korekty dotyczącej refundacji schematu leczenia w Polsce (wykluczono nab-paklitaksel w analizie podstawowej) oraz korekty wynikającej z zakładanego odsetka pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem (odsetek pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z badania POSEIDON uwzględniono także przy ocenie odsetka poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentów stosujących komparatory).

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® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, będzie związane:

- ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach wariantu bez RSS;
- z początkowym wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego (rok 1), ale następnie z ich zmniejszeniem w kolejnych latach (zaobserwowano wystąpienie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w roku 2. i roku 3. refundacji wnioskowanej technologii).

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:

- przy pominięciu RSS:
 - 64 249 005 PLN (maksymalny zakres: 23 276 989 PLN do 155 583 607 PLN) w 1. roku;
 - 82 101 310 PLN (29 564 683 PLN do 207 037 788 PLN) w 2. roku;
 - 89 672 198 PLN (32 203 657 PLN do 244 840 520 PLN) w 3. roku;
- przy uwzględnieniu RSS (ujemne wartości określają oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii):

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



[REDACTED]

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

Testując alternatywne założenia kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie: [REDACTED]

[REDACTED]

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania durwalumabu i tremelimumabu w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% [41].

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.6. pozwoli zmniejszyć obciążenie pacjentów i personelu medycznego świadczeniodawcy związane z planowanym podawaniem kolejnych dawek leków (od 12. tygodnia wnioskowana technologia podawana jest z mniejszą częstotliwością od aktualnie refundowanych technologii medycznych; maksymalnie 5 podań tremelimumabu w grupie wnioskowanej technologii vs przewlekłe podawanie ipilimumabu w grupie komparatora głównego), zmniejszyć obciążenie budżetu świadczeniodawcy wynikające z niższych strat niewykorzystanych części fiolek względem schematu opartego na stosowaniu niwolumabu i ipilimumabu [80], a także pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazały, że objęciu refundacją produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% będą docelowo (od 2. roku refundacji) towarzyszyć oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

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) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 poniżej 50%, w ramach programu lekowego.

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 pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small-Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP) w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, bez wcześniejszego leczenia systemowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab w dawce 1500 mg lub 20 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 30 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie później) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab w dawce 75 mg lub 1 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 34 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i następnie tylko w 16. tygodniu) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii pacjentów z analizowanej populacji (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”), tj.:
 - niwolumabu (360 mg co 3 tygodnie) i ipilimumabu (1 mg/kg m.c. co 6 tygodni) z dwoma cyklami chemioterapii (niwolumab+ipilimumab+chemioterapia; **komparator główny ze względu na wykorzystanie dwóch przeciwciał monoklonalnych zaprojektowanych wobec tych samych składników układu immunologicznego pacjenta, jak w przypadku wnioskowanej technologii**);
 - pembrolizumabu (200 mg co 3 tygodnie) z chemioterapią (pembrolizumab+chemioterapia) – komparator dodatkowy, który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie zastępowany w praktyce klinicznej (C);

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono analizę kosztów porównywanych technologii medycznych wyłącznie w okresie ich stosowania (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 leku Imfinzi® i leku Imjudo® ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji 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 [80].

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

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii (Imfinzi®, Imjudo®). [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

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi® oraz produktu leczniczego Imjudo® 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 I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 poniżej 50% [37], [40].

Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania durwalumabu z tremelimumabem.

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

Druga ze składowych – tremelimumab – nie jest w chwili obecnej finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

Analizowany problem decyzyjny dotyczył więc rozszerzenia zakresu wskazań, w których durwalumab (Imfinzi®) jest objęty refundacją oraz objęcia refundacją i ustalenia cen tremelimumabu (Imjudo®).

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, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy [30] odnoszą się do porównania

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



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.

Uznano, że refundacja durwalumabu w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. W przypadku durwalumabu (Imfinzi®) i tego samego leku 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 on 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 z uwzględnieniem 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.

W przypadku drugiej składowej wnioskowanej technologii (tremelimumabu) uznano, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. W chwili obecnej nie są refundowane leki mające taką samą substancję czynną lub leki mające takie same wskazania do stosowania, podobny mechanizm działania i wobec których dostępne byłyby dowody naukowe potwierdzające podobną skuteczność co tremelimumabu [37]. Co więcej dotychczasowa praktyka Ministra Zdrowia nie uwzględnia wpisywania do jednej grupy limitowej leków z różnymi substancjami czynnymi.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że obydwie składowe wnioskowanej technologii będą wydawane 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	Durwalumab	Tremelimumab
Wnioskowana technologia		
Nazwa handlowa	Imfinzi®	Imjudo®
Substancja czynna	<i>Durvalumabum</i>	<i>Tremelimumabum</i>
Kod ATC	L01FF03 [33]	L01FX20 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	21 września 2018 roku	20 lutego 2023 roku
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml
Zawartość opakowania	1 fiolka 10 ml (500 mg)	1 fiolka 1,25 ml (25 mg)
Kod(y) GTIN	05000456031493	05000456037105
DDD / PDD	Brak [33]	Brak [33]
Kategoria dostępności leku	Rpz	Rpz
Podmiot odpowiedzialny / przedstawiciel – dystrybutor	AstraZeneca AB	AstraZeneca AB
Sugerowany sposób finansowania		
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Istniejąca, „1218.0, Durwalumab”	Nowa, osobna
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]
Proponowany RSS	[REDACTED]	[REDACTED]

PDD, ang. *Prescribed Daily Dosis* – najczęściej stosowana dawka dobową [30]

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% [56], [57].

W przypadku refundacji wnioskowana technologia będzie stanowiła kolejną opcję terapeutyczną dostępną pacjentom z analizowanej populacji w ramach programu lekowego B.6. [37].

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



W opracowaniu uwzględniono dawkowanie wnioskowanej technologii zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych [56], [57] oraz dawkowaniem w badaniu klinicznym potwierdzającym jej skuteczność, tj. badaniu POSEIDON [55].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono średnie miesięczne, niezdyskontowane zużycie wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [80] (por. arkusz „BIA_model” modelu).

Wykorzystano te same założenia i wartości parametrów jak w przypadku analizy ekonomicznej. Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [80] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7. We wspomnianym rozdziale przedstawiono także podsumowanie założeń dotyczących dawkowania i długości stosowania wnioskowanej technologii.

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

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) oraz produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) 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 [80] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy (koszt dopłaty do leków BSC), która byłaby różna w zależności od wyboru jednej z porównywanych technologii lekowych.

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® (durwalumab) oraz produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) we wnioskowanym wskazaniu w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego).

Mając na uwadze:

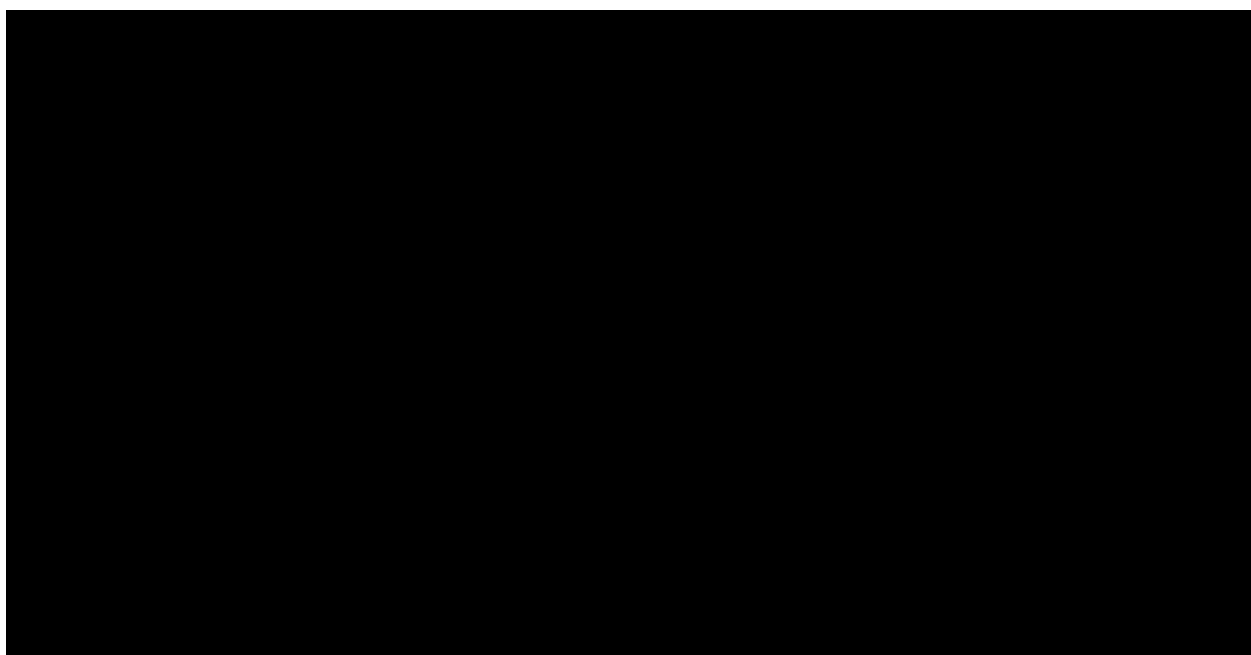
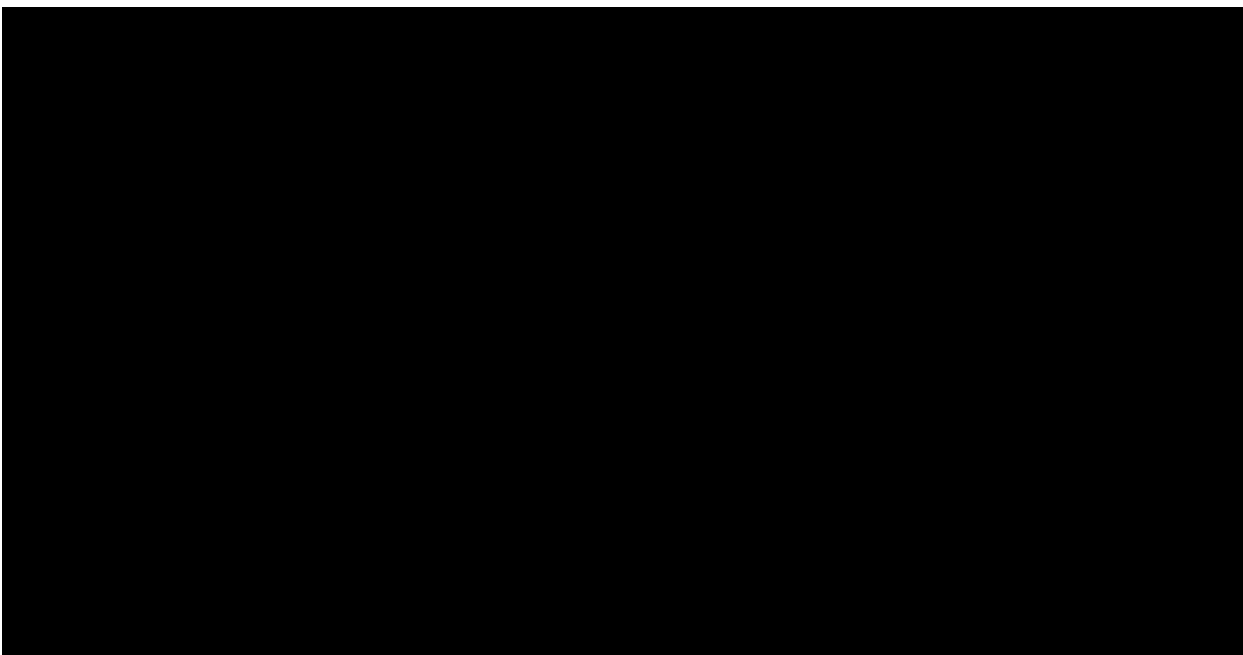
- obecność jednej ze składowych wnioskowanej technologii (durwalumabu) w programie B.6. obejmującym również pacjentów z analizowanej populacji;
- wykazaną na etapie oceny liczebności populacji docelowej bardzo szybką stabilizację liczby pacjentów z wnioskowanej technologii rozpoczynających leczenie pembrolizumabem (niewielkie zmiany w liczbie pacjentów pomiędzy pierwszym rokiem refundacji pembrolizumabu wśród pacjentów z PD-L1 < 50% - 2021 rokiem oraz rokiem drugim – 2022 rokiem; por. rozdział 2.5.2.);
- dostępność innego schematu podwójnej immunoterapii dla pacjentów z analizowanej populacji (niwolumab+ipilimumab+chemioterapia),

można się spodziewać, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie związane z szybkim osiągnięciem stabilnego poziomu jej wykorzystania wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Aspekt ten dotyczył będzie zarówno stabilizacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią jak i pacjentów leczonych z jej wykorzystaniem w programie (niezależnie od momentu rozpoczęcia leczenia).

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy ocena całkowitej liczebności pacjentów leczonych w nowym scenariuszu wnioskowaną technologią wykazała, że brak istotnych zmian w liczbie pacjentów leczonych w danym miesiącu (zmiana poniżej 5% względem poprzedniego miesiąca) osiągnięta jest już od 12 miesiąca refundacji wnioskowanej technologii (rysunki poniżej).

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



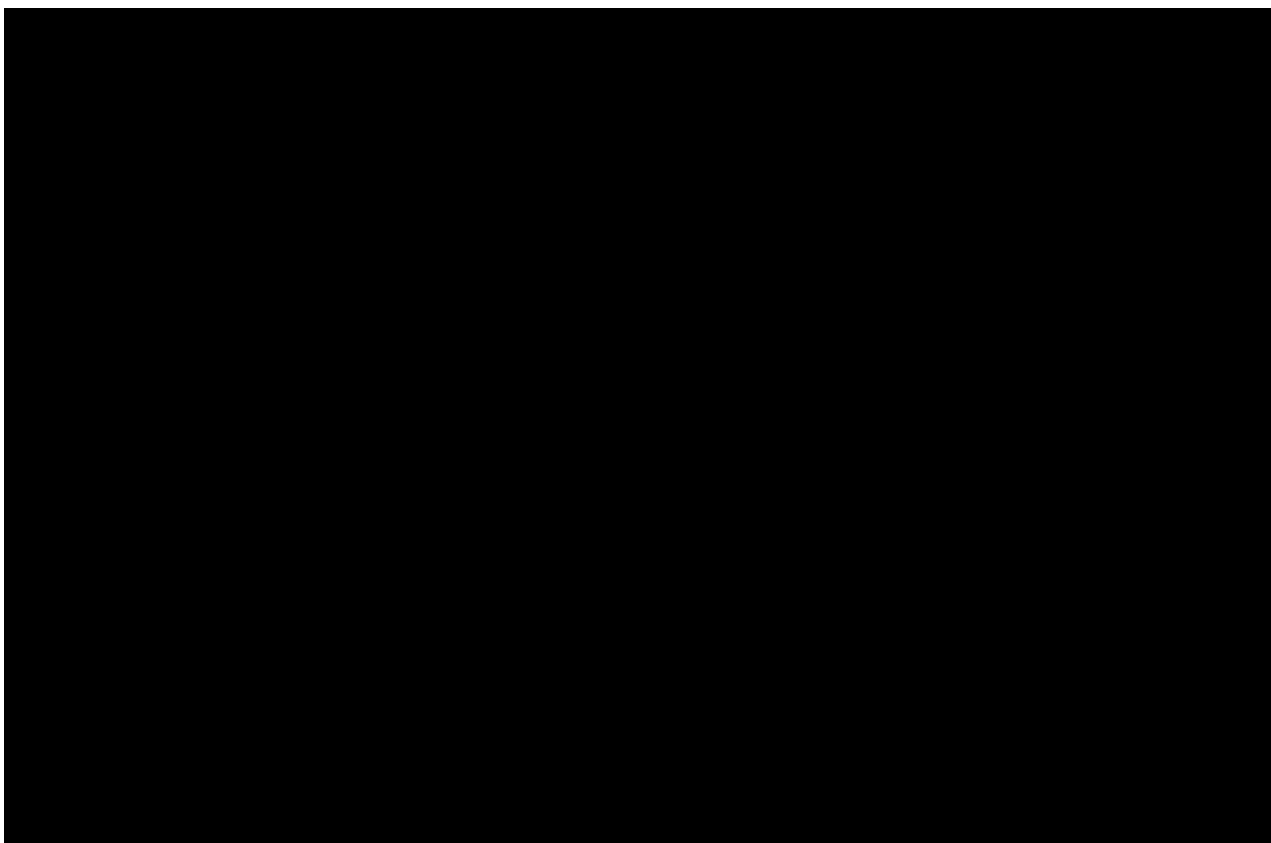
Pomimo wczesnego osiągnięcia nieistotnie różnej liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w programie lekowym po 12. miesiącu obserwowany jest dalszy wzrost tej liczebności pacjentów.

Mając na uwadze, iż stosowanie wnioskowanej technologii (oraz obydwu opcjonalnych technologii refundowanych, tj. niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oraz pembrolizumab+chemioterapia) jest przewlekłe i może trwać nawet 8 lat od rozpoczęcia jej stosowania [80] w analizie wzięto pod uwagę

również zależne od czasu trwania potencjalne różnice w kosztach stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatorów.

W ramach analizy ekonomicznej [80] zaobserwowano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z niższą częstotliwością podawania leków po 12 tygodniu leczenia. Może to powodować, że w zależności od okresu w jakim będziemy oceniać koszty porównywanych schematów leczenia osiągnięty zostanie przeciwny wniosek dotyczący tego który schemat jest tańszy, tj. nawet przy osiągniętej zadowalającej równowadze w liczbie pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych technologii, struktura tych pacjentów, a więc okres jaki upłynął od początku leczenia każdego z nich może istotnie wpływać na wydatki z budżetu płatnika publicznego.

Jest to szczególnie widoczne w przypadku oceny niezdyskontowanego kosztu inkrementalnego wnioskowanej technologii oraz opcjonalnej technologii refundowanej będącej głównym komparatorem (tj. stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii; rysunek poniżej).



Informacje przedstawione na rysunku powyżej świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od politerapii obejmującej niwolumab+ipilimumab+chemioterapię od 8. miesiąca (w przypadku uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części fiołki) lub 16. miesiąca leczenia (w przypadku pominięcia kosztu niewykorzystanej części fiołki). Oznacza to, że jednoroczny horyzont czasowy BIA wskazywałby

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



na dodatkowe nakłady finansowe związane z refundacją wnioskowanej technologii, ale dłuższy horyzont czasowy wskazywałby na oszczędności towarzyszące jej refundacji.

Adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego musi więc obejmować okres dłuższy niż jeden rok.

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [80] wnioskowana technologia może być stosowana nawet przez okres 8 lat. Niemniej jednak dostępne informacje z badania POSEIDON (rysunek poniżej) wskazują, że tylko niewielki odsetek pacjentów kontynuuje leczenie powyżej [REDACTED]

Mając powyższe na uwadze, w niniejszej analizie uwzględniono trzyletni horyzont czasowy. Horyzont ten zapewnia uchwycenie wszystkich aspektów związanych z równowagą na analizowanym rynku sprzedaży immunoterapii – pozwala osiągnąć stabilizację zarówno pod względem liczby pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią, jak i wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego od 2 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 leczniczego Imfinzi® (durwalumab) oraz produktu leczniczego Imjudo®

(tremelimumab) stosowanych 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 ceny produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) oraz produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) 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 3 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

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 wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego kwalifikowaliby się do stosowania wnioskowanej technologii w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednio medyczne w okresie podawania porównywanych technologii (od włączenia do obserwacji do końca terapii lub końca horyzontu czasowego BIA). Pominięto tym samym pacjentów, którzy nawet pomimo spełnienia kryteriów włączenia do programu nie będą do niego kwalifikowani (np. z przyczyny braku przeprowadzenia diagnostyki genetycznej potwierdzającej spełnienie kryteriów kwalifikacji) oraz pacjentów niespełniających wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji (np. pacjentów ze stopniem sprawności powyżej 1) – wydatki z budżetu płatnika publicznego na opiekę medyczną tych pacjentów będą takie same zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym scenariuszu.

Immunoterapia u pacjentów z analizowanej populacji (PD-L1<50%) nie była refundowana do 2021 roku. Pembrolizumab stosowany z chemioterapią jest refundowany wśród pacjentów z analizowanej populacji od 2021 roku (wcześniej był refundowany w leczeniu pacjentów z PD-L1 ≥50%); stosowanie

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



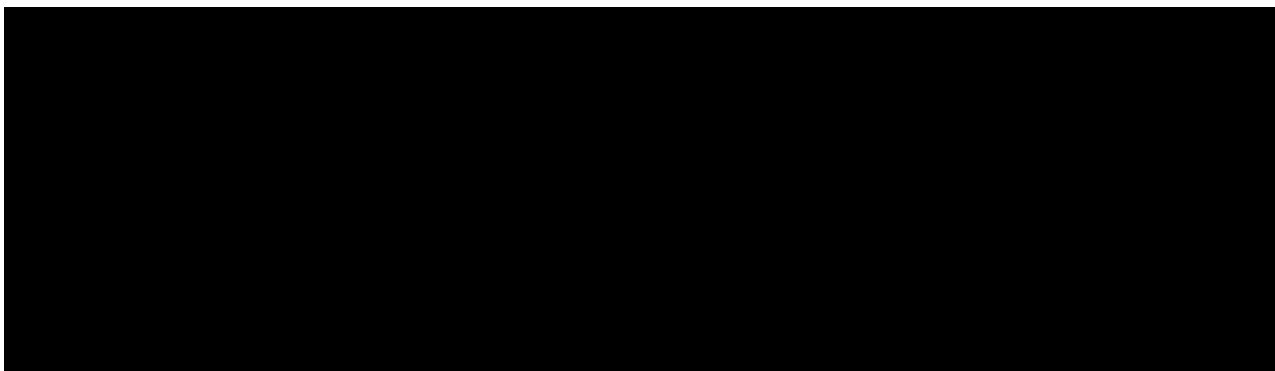
niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii wśród tych pacjentów (oraz pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej) jest refundowane od 2023 roku [37].

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy ocena liczby pacjentów z wnioskowanej populacji rozpoczynająca leczenie w latach 2021 – 2022 wykazała [REDACTED]

Powyższe może oznaczać bardzo szybko osiągnięcie stanu stabilizacji liczby pacjentów z analizowanej populacji włączanych do programu B.6. Na tej podstawie nie jest spodziewany istotny wzrost liczby pacjentów z analizowanej populacji leczonych w programie B.6. z innych przyczyn niż rozszerzenie populacji docelowej (tj. wynikających z innych przyczyn niż uwzględnienie raka w stopniu III u pacjentów, u których nie jest możliwe leczenie radykalne w 2023 roku).

Na podstawie przedstawionych aspektów uznano, że w momencie objęcia refundacją wnioskowanej technologii (najwcześniej od 2025 roku) wykorzystanie kolejnego schematu leczenia pacjentów z analizowanej populacji (niwolumab+ipilimumab+chemioterapia, objętego refundacją w 2023 roku) będzie również ustabilizowane.

Nie są dostępne szczegółowe informacje na temat dystrybucji leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym w analizie przyjęto równy udział aktualnie refundowanych schematów leczenia



Przyjmując ww. założenia wzięto pod uwagę następujące aspekty:

- w momencie wprowadzenia wnioskowanej technologii do programu B.6. udział wykorzystania aktualnie refundowanej podwójnej immunoterapii (niwolumab+ipilimumab+chemioterapia) będzie ustabilizowany;
- wnioskowana technologia będzie kolejnym schematem podwójnej immunoterapii dostępnej pacjentom z analizowanej populacji;
- nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną żadnego z analizowanych schematów leczenia, a stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z mniejszą częstotliwością podawania kolejnych dawek leków (od 12. tygodnia leczenia) oraz nie będzie wymagać utylizacji tak znacznej części niewykorzystanej fiołki jak ma to miejsce w przypadku produktu Yervoy® [80].

Parametry określające strukturę leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Parametry określające wykorzystanie poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym.

		Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
% wykorzystania schematu niwolumab + ipilimumab + chem. (scenariusz istniejący)	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
% przejścia przez wnioskowaną technologię: niwolumab + ipilimumab + chem. (nowy scenariusz)	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
% przejścia przez wnioskowaną technologię: pembrolizumab + chem. (nowy scenariusz)	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [80] w opracowaniu uwzględniono brak różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorami w zakresie efektów zdrowotnych i/lub ryzyka zdarzeń niepożądanych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe efektywności

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [80] pod postacią kosztu lub zużycia zasobu medycznego.

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 ceny 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 scenariuszy wielkości 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 durwalumabu z tremelimumabem obejmują:

- leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym;
- skojarzone z chemioterapią opartą na pochodnych platyny leczenie pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK [56], [57].

Wnioskowane wskazanie zawiera się w drugim z zarejestrowanych wskazań – dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50% oraz uwzględnia dodatkowo pacjentów z NSCLC w stopniu III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (zgodnie z charakterystyką populacji pacjentów leczonych pembrolizumabem lub niwolumabem i ipilimumabem w ramach programu B.6. [37]).

W opracowaniu nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji – uwzględniono wyłącznie charakterystyki populacji pacjentów uwzględnione przy dawkowaniu lub przy ocenie kosztu leków.

Powyższe wynika z braku istotnych różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania [41].

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z samą chemioterapią (placebo) – badania POSEIDON [55]. Charakterystyki wejściowe pacjentów w niniejszej analizie zostały oparte na danych z tego badania. Mając na uwadze międzynarodowy charakter badania POSEIDON oraz zgodność charakterystyk pacjentów z badania POSEIDON z charakterystykami pacjentów z innych badań dotyczących stanu klinicznego wskazanego we wniosku [63], [64], [65], [66], [67], [68] należy uznać, że uwzględnione dane będą również zbieżne z danymi dotyczącymi pacjentów z Polski.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.

	Wartość	Źródło	Sposób wykorzystania
Średnia masa ciała w kg			
Wzrost, m			
Powierzchnia ciała, m ²			
Klirens kreatyniny, ml/min			
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC			

W badaniu POSEIDON [55] nie uczestniczyli pacjenci o masie ciała poniżej 34 kg. Niemniej jednak charakterystyki produktów leczniczych Imfinzi® i Imjudo® umożliwiają odrębne dawkowania wśród takich pacjentów [56], [57].

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 [80].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [80] pod postacią zużycia zasobów lub 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:

- danych NFZ z portalu „Statystyka NFZ” [48] dotyczących liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu w latach 2021 – 2022 (dane roczne i półroczne) – dane dotyczą okresu, w którym pembrolizumab z chemioterapią był jedyną opcją w programie B.6. dostępną pacjentom z analizowanej populacji;
- danych NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w programie B.6. w I połowie 2023 roku (tylko w analizie wrażliwości ze względu na stosowanie we wnioskowanym wskazaniu pembrolizumab+chemioterapia i niwolumab+ipilimumab+chemioterapia od 2023 roku oraz refundację niwolumabu i ipilimumabu w leczeniu międzybłoniaka opłucnej w ramach tego samego programu lekowego);
- odsetka pacjentów z PD-L1<50% wśród dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu poddawanych I linii leczenia w Polsce na podstawie danych z badania Knetki-Wroblewska 2023 [78] (66,6%) lub danych z badania POSEIDON [55] (71,1%);
- odsetka pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem w kolejnych latach określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [80] (wyniki parametrycznego modelu przeżycia dopasowanego do danych czasu do dyskontynuacji leczenia durwalumabem w badaniu POSEIDON) lub median czasu leczenia pembrolizumabem w ramach badań Keynote 407 [65], [66] i Keynote 189 [67], [68];
- korekty prognozy liczby pacjentów z lat 2021 – 2022 wynikającą z objęcia refundacją w 2023 roku pacjentów z NSCLC w stopniu III, u których nie jest możliwe leczenie radykalne ([REDACTED] [REDACTED])

W analizie zweryfikowano poprawność przeprowadzonych obliczeń z wykorzystaniem ww. informacji na podstawie dostępnych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [75] i innych opublikowanych danych [76], [77], [78], [79]. W ramach weryfikacji uwzględniono:

- ekstrapolację liczby zachorowań na raka płuca w latach 2000 – 2021 wg KRN [75]. Z uwagi na nieistotny trend ($p=0,066$) uwzględniono średnią liczbę zachorowań z tego okresu (21 403);
- odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem (85%) [76];
- odsetek pacjentów z IV stopniem zaawansowania (51%) [77];
- odsetek pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu systemowemu (49,9%) [76];
- odsetek pacjentów z mutacjami w genach ALK (3%), EGFR (19%) i ROS-1 (1%) [79];

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



- założenia analizy podstawowej (odsetek pacjentów z PD-L1<50% oraz korektę liczby pacjentów wynikającą z objęcia refundacją w 2023 roku pacjentów z NSCLC w stopniu III, u których nie jest możliwe leczenie radykalne).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem uwzględniono możliwość zastosowania wnioskowanej technologii wyłącznie w momencie kwalifikacji do leczenia I linii rozsialego NSCLC (dane typu zapadalność).

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])

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Przeprowadzono obliczenia dotyczące pacjentów z rozsialegim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji w genach ALK i EGFR, kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem durwalumabu z tremelimumabem.

Tym samym pominięto pacjentów z innych populacji, w ramach których możliwe jest zastosowanie durwalumabu z tremelimumabem lub poszczególnych składników stosowanych osobno lub w skojarzeniu z innymi lekami, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami [56], [57], gdyż te populacje nie dotyczą stanu klinicznego wskazanego we wniosku i były lub będą przedmiotem innych wniosków refundacyjnych.

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]) ORAZ POPULACJA DOCELOWA WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Informacje na temat liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w programie B.6. [48] przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab w programie B.6.

Rok	Okres	Unikatowa liczba pacjentów [48]	Zakres wskaźników objętych refundacją
2018	cały rok	228	PD-L1 \geq 50%
	I półrocze	21	PD-L1 \geq 50%
	II półrocze	226	PD-L1 \geq 50%
2019	cały rok	627	PD-L1 \geq 50%
	I półrocze	365	PD-L1 \geq 50%
	II półrocze	495	PD-L1 \geq 50%
2020	cały rok	976	PD-L1 \geq 50%
	I półrocze	610	PD-L1 \geq 50%
	II półrocze	761	PD-L1 \geq 50%
2021	cały rok	2 335	PD-L1<50% i PD-L1 \geq 50%
	I półrocze	1 324	PD-L1<50% i PD-L1 \geq 50%
	II półrocze	1 884	PD-L1<50% i PD-L1 \geq 50%
2022	cały rok	3 183	PD-L1<50% i PD-L1 \geq 50%
	I półrocze	2 138	PD-L1<50% i PD-L1 \geq 50%
	II półrocze	2 392	PD-L1<50% i PD-L1 \geq 50%
2023	I półrocze	2 680 [53]	PD-L1<50% i PD-L1 \geq 50% Łącznie z niwolumab+ipilimumab+ chemioterapia wśród pacjentów z PD-L1<50%

Schemat leczenia oparty na stosowaniu pembrolizumabu dostępny był pacjentom z analizowanej populacji jako jedyny wyłącznie w latach 2021 – 2022 [37].

Wychodząc od całkowitej liczebności populacji pacjentów stosujących pembrolizumab w leczeniu I linii rozlanego NSCLC (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym okresie jak i kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich okresach) określono liczbę pacjentów z PD-L1<50%, którzy byli leczeni pembrolizumabem w latach 2021 – 2022.

W tym celu uwzględniono odsetek pacjentów z PD-L1<50% wśród dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu poddawanych I linii leczenia w Polsce na podstawie danych z badania Knetki-Wroblewska 2023 [78] (66,6%; wariant prawdopodobny) lub danych z badania POSEIDON [55] (71,1%; wariant maksymalny). Odsetek w wariacie minimalnym określono na podstawie różnicy między wartościami w pozostałych wariantach (62,1%).

Następnie uwzględniając odsetki pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych latach i półroczach od jego rozpoczęcia oceniono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w okresie od początku 2021 roku do końca 2022 roku. W analizie podstawowej uwzględniono odsetek pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem w kolejnych latach określony na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [80] (wyniki parametrycznego modelu przeżycia dopasowanego do danych czasu do dyskontynuacji leczenia durwalumabem w badaniu POSEIDON); w analizie wrażliwości uwzględniono

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



model wykładniczego przeżycia określony na podstawie median czasu leczenia pembrolizumabem w ramach badań Keynote 407 [65], [66] i Keynote 189 [67], [68].

Uwzględnione w analizie podstawowej dane przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „Dane_BIA” modelu dołączonego do opracowania).

Tabela 5. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem w kolejnych półroczach od jego rozpoczęcia – wyniki Analizy ekonomicznej [80] (wyniki parametrycznego modelu przeżycia dopasowanego do danych czasu do dyskontynuacji leczenia durwalumabem w badaniu POSEIDON).

Rok od rozpoczęcia leczenia	% kontynuujących leczenie pembrolizumabem
0	
0,5	
1	
1,5	
2	
2,5	
3	
3,5	
4	
4,5	
5	

Określona na podstawie ww. danych liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2021 – 2022 przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizę liczebności przeprowadzono w rocznych oraz półrocznych okresach. Zaobserwowano, że w zależności od wyboru okresu analizy roczna liczba pacjentów z analizowanej populacji rozpoczynających leczenie pembrolizumabem może nieznacznie maleć w 2022 roku względem 2021 roku (analiza półroczna) lub nieznacznie wzrastać między tymi latami (analiza roczna).

Na podstawie ww. informacji przeprowadzono prognozowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy z uwzględnieniem korekty wynikającej z rozszerzenia populacji programu B.6. o pacjentów z NSCLC w stopniu III, u których nie jest możliwe leczenie radykalne (przy braku odpowiednich danych przyjęto, że rozszerzenie tej populacji spowoduje wzrost liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie o wartość z zakresu od 0 do 5%, średnio 2,5%).

Ekstrapolację liczby pacjentów z analizowanej populacji rozpoczynających leczenie w programie B.6. przeprowadzono przy uwzględnieniu: średniej, minimalnej lub maksymalnej wartości z okresu 2 lat (2 okresu analizy rocznej i 4 okresy analizy półrocznej) a także przy uwzględnieniu prostoliniowej ekstrapolacji na lata 2025 – 2027.

W analizie zweryfikowano poprawność przeprowadzonych obliczeń na podstawie dostępnych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (dane dotyczące zachorowań na raka płuca i oskrzeli wśród osób powyżej 15 roku życia) [75] i innych opublikowanych danych [76], [77], [78], [79]. Obliczenia przedstawiono poniżej.

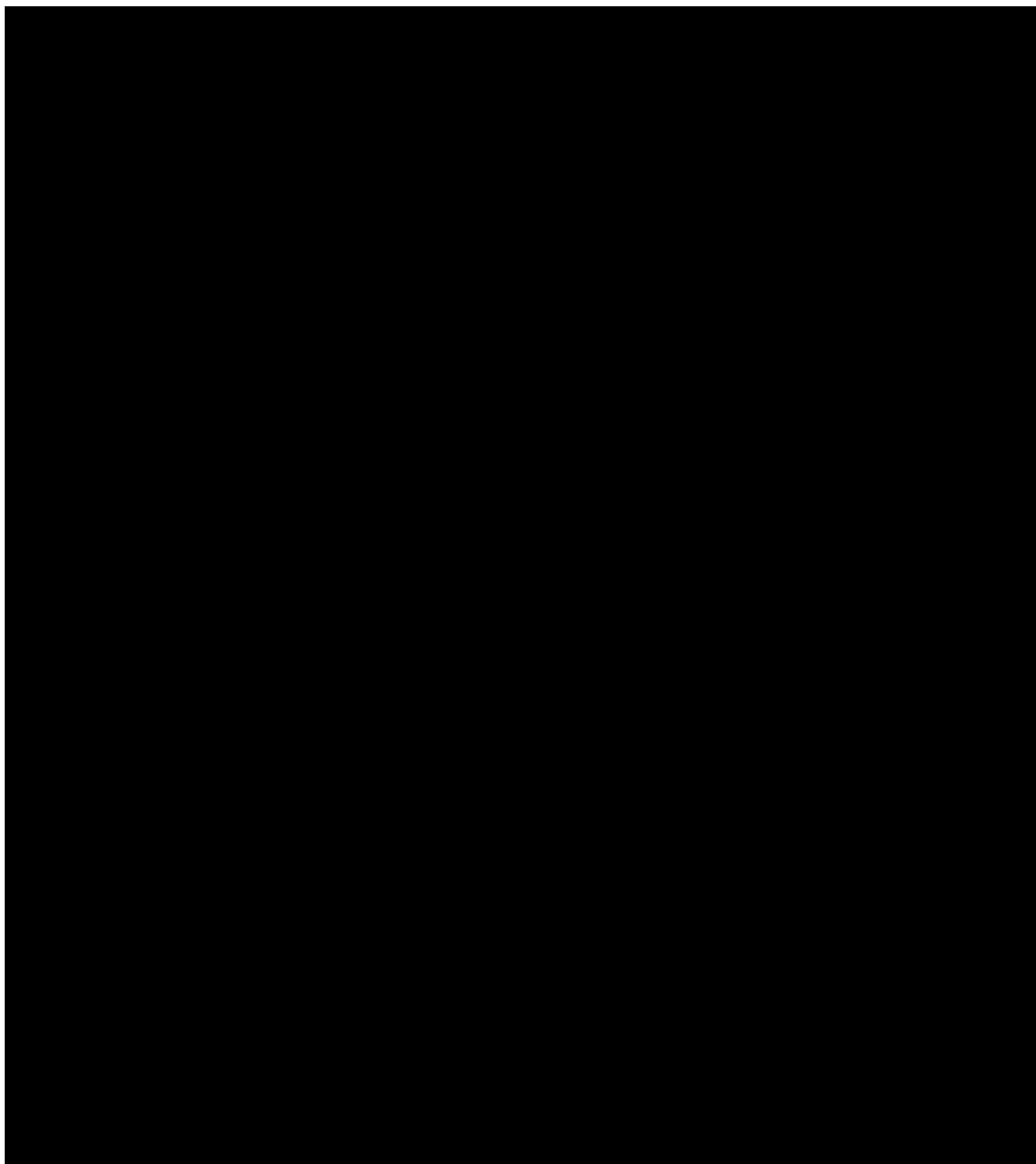
Przy ocenie liczby zachorowań na raka płuca uwzględniono ekstrapolację liczby zachorowań na raka płuca w latach 2000 – 2021 [75]. Z uwagi na nieistotny trend ($p= 0,066$; szczegóły w arkuszu „Dane_BIA” modelu) uwzględniono średnią liczbę zachorowań z tego okresu (21 403)

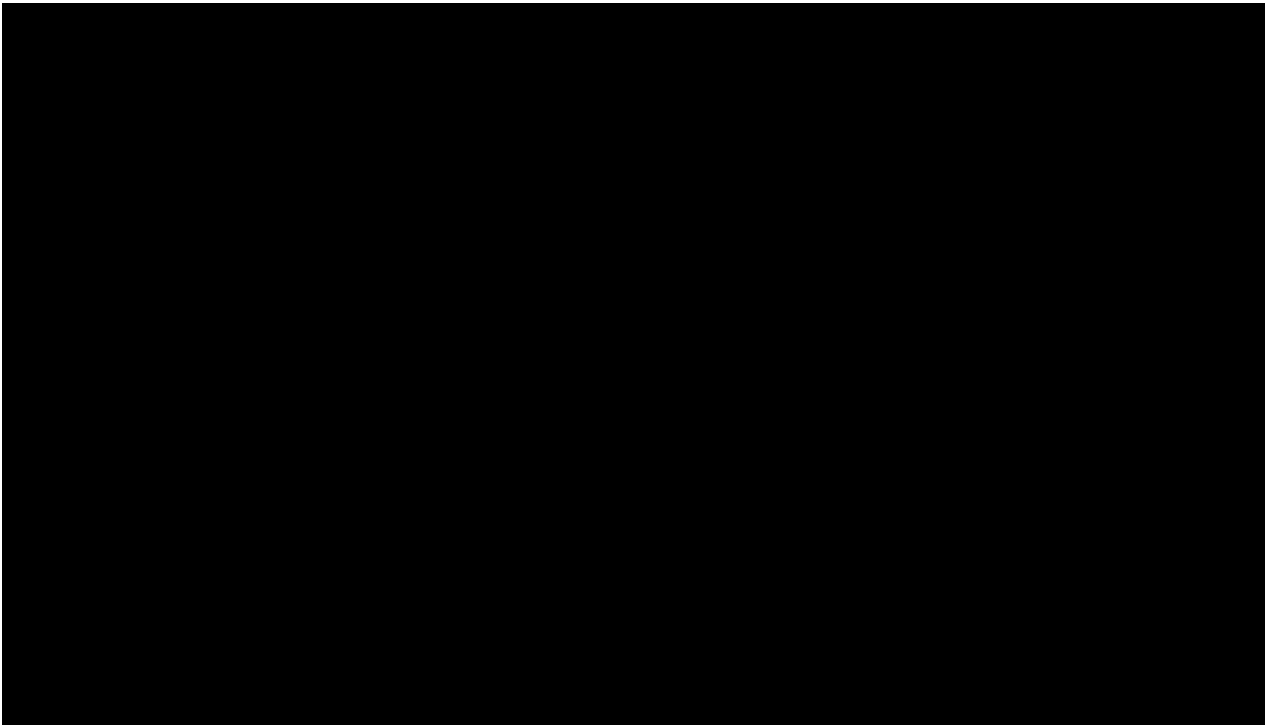
Tabela 6. Ocena liczebności populacji docelowej na podstawie danych KRN [75].

Parametr	Wartość	Źródło / uwagi
Roczna liczba zachorowań	21 403	KRN [75]
% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem		
% pacjentów z IV stopniem zaawansowania		
% pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu systemowemu		
% poddawanych diagnostyce molekularnej		
% bez mutacji w ALK, EGFR i ROS-1		
% z PD-L1 < 50%		
Korekta (dodatkowi pacjenci ze stopniem III)		
Określona liczebność:		

Wyniki przeprowadzonych obliczeń zestawiono na rysunkach poniżej.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.

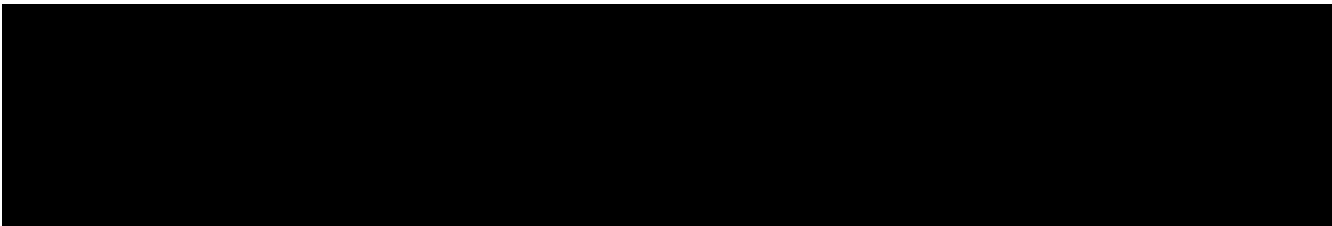


A large black rectangular redaction box covering the top half of the page content.

Ponieważ wykazano, że obydwa podejścia analityczne (analiza roczna i analiza półroczna) wiążą się z uzyskaniem podobnych liczebności populacji docelowej; w ramach analizy podstawowej uwzględniono liczbę pacjentów, którzy mogą rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w przypadku jej refundacji określoną na podstawie średniej z lat 2021 – 2022 (dane roczne) w wariancie prawdopodobnym; minimalnej wartości z lat 2021 – 2022 (dane roczne) w wariancie minimalnym; wyników prostoliniowej ekstrapolacji danych z lat 2021 – 2022 (dane roczne) w wariancie maksymalnym.

Uwzględniając dane NFZ dotyczących pacjentów leczonych pembrolizumabem w programie B.6., w opracowaniu określono liczebność populacji pacjentów, którzy są realnymi beneficjentami realizacji programu lekowego B.6., tj. pacjentów spełniających wszystkie kryteria realizacji programu w praktyce klinicznej w Polsce (w tym np. stopień sprawności w zakresie od 0 do 1) i u których przeprowadzono wszystkie niezbędne badania diagnostyczne (bez mutacji w genach ALK, EGFR i ROS-1).

W ramach analizy podstawowej ustalono, że liczba pacjentów z analizowanej populacji u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia jedną z uwzględnionych technologii lekowych wynosi (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B rozporządzenia [3]):

A large black rectangular redaction box covering the bottom half of the page content.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



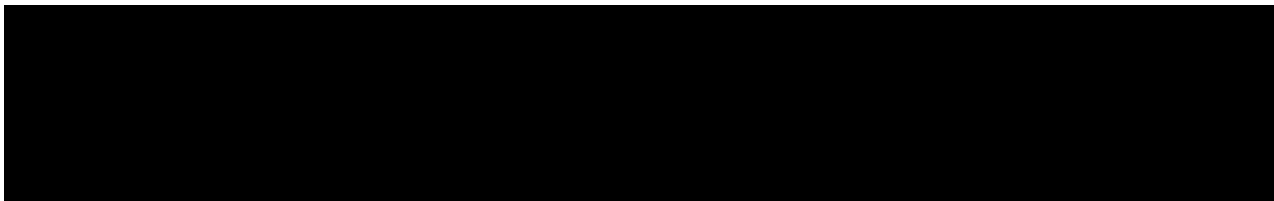
Zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale 2.4., [REDACTED] pacjentów rozpoczynać będzie stosowanie niwolumab+ipilimumab+chemioterapia w scenariuszu istniejącym; pozostali leczeni będą schematem pembrolizumab+chemioterapia.

Na podstawie danych KRN ustalono, że liczba pacjentów kwalifikująca się do stosowania wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED] rocznie. Oszacowane liczebności były wyższe od tych określonych na podstawie danych NFZ.

Niemniej jednak wyniki obliczeń na podstawie danych KRN nie uwzględniają oceny spełnienia wszystkich kryteriów realizacji programu lekowego, tj. przeprowadzenia diagnostyki genetycznej pod kątem wykluczenia mutacji w ALK, EGFR i ROS-1 oraz potwierdzenia m.in. stopnia sprawności pacjenta w zakresie od 0 do 1. Przy braku wiarygodnych danych umożliwiających ocenę tych aspektów w warunkach polskich, należy uznać, że liczebność populacji pacjentów określoną na podstawie danych NFZ pozytywnie zweryfikowano liczebnościami wychodzącymi od danych KRN.

Określając liczebność populacji pacjentów mogących korzystać z wnioskowanej technologii na podstawie zarejestrowanych wskazań do jej stosowania pominięto ograniczenie dotyczące poziomu PD-L1 oraz pominięto korektę liczebności pacjentów wynikającą z rozszerzenia programu lekowego o pacjentów z NSCLC w III stopniu, bez możliwości leczenia radykalnego.

Określona liczebność populacji wyniosła (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3]):



2.5.2.1.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNISKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

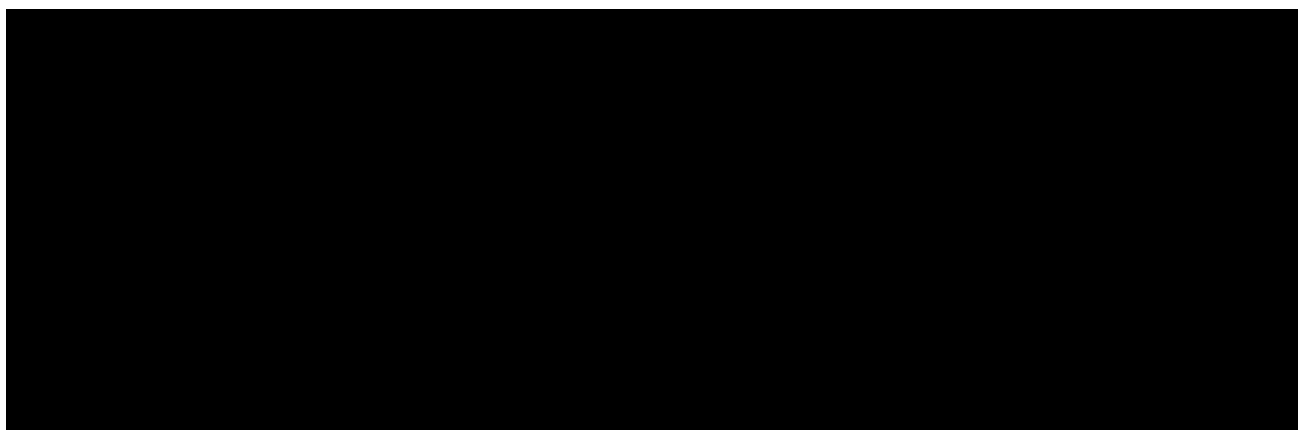
Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37]. Stosowanie durwalumabu łącznie z tremelimumabem nie jest finansowane ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu.

Tym samym w analizie przyjęto, że liczebność populacji chorych, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię w horyzoncie czasowym analizy wynosi 0 (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3]).

Jedną ze składowych wnioskowanej technologii – durwalumab – finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego i 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 2022 roku durwalumab w ramach programu B.6. stosowało 680 pacjentów [48], a w I połowie 2023 roku – 731 pacjentów [53].

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])

Jak wspomniano w rozdziale 2.4., nie wszyscy pacjenci rozpoczną stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku objęcia jej refundacją. Wnioskowana technologia będzie drugą podwójną immunoterapią i trzecią immunoterapią dostępną pacjentom z analizowanej populacji.



Mając na uwadze charakter stanu klinicznego wskazanego we wniosku (stan występujący u pacjenta jednokrotnie w trakcie życia – tylko raz możliwe jest rozpoczęcie I linii leczenia rozsialego raka) w opracowaniu uwzględniono włączanie pacjentów do programu z takim samym prawdopodobieństwem w każdym miesiącu danego roku (jednostajnie w roku).

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 7. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami) – dane typu zapadalność			
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku) – dane typu zapadalność			
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana)			
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie			

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w marcu 2024 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 [80]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modeli analizy ekonomicznej [80] określono średnie koszty i zużycie zasobów 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.).

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 8. Miesięczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 3 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [80].

Miesiąc	Durwalumab (D)+tremelimumab (T)+ chemioterapia (Ch)						Niwolumab (N)+ipilimumab (I)+chemioterapia (Ch)				Pembrolizumab (P) +chemioterapia (Ch)				
	%	podanie	D	T	Ch.	monitorowanie	odanie	N	I	Ch.	monitorowanie	podanie	P	Ch.	monitorowanie
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



Miesiąc	Durwalumab (D)+tremelimumab (T)+ chemioterapia (Ch)						Niwolumab (N)+ipilimumab (I)+chemioterapia (Ch)				Pembrolizumab (P) +chemioterapia (Ch)				
	%	podanie	D	T	Ch.	monitorowanie	odanie	N	I	Ch.	monitorowanie	podanie	P	Ch.	monitorowanie
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Miesiąc	Durwalumab (D)+tremelimumab (T)+ chemioterapia (Ch)					Niwolumab (N)+ipilimumab (I)+chemioterapia (Ch)					Pembrolizumab (P) +chemioterapia (Ch)				
	%	podanie	D	T	Ch.	monitorowanie	odanie	N	I	Ch.	monitorowanie	podanie	P	Ch.	monitorowanie
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



Miesiąc	Durwalumab (D)+tremelimumab (T)+ chemioterapia (Ch)						Niwolumab (N)+ipilimumab (I)+chemioterapia (Ch)				Pembrolizumab (P) +chemioterapia (Ch)				
	%	podanie	D	T	Ch.	monitorowanie	odanie	N	I	Ch.	monitorowanie	podanie	P	Ch.	monitorowanie
28															
29															
30															
31															
32															
33															
34															
35															
36															

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Każdemu pacjentowi rozpoczynającemu leczenie przypisano dodatkowo koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na poziomie ██████████

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [80]).

Tabela 9. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [80].

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło																														
Założenia	Takie same efekty, takie same ryzyko zdarzeń niepożądanych i taka sama długość stosowania	Analiza kliniczna [41]																														
Koszt wnioskowanej technologii	██████████	Wnioskodawca																														
Koszt komparatorów i chemio terapeutyków	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Jednostka</th> <th>Koszt jednostkowy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>mg</td> <td>69,3699 PLN</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>mg</td> <td>38,2519 PLN</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>mg</td> <td>152,7307 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pemetreksed</td> <td>mg</td> <td>0,3858 PLN</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna</td> <td>mg</td> <td>0,4842 PLN</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna</td> <td>mg</td> <td>0,2086 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina</td> <td>mg</td> <td>0,0476 PLN</td> </tr> <tr> <td>Nab-paklitaksel</td> <td>mg</td> <td>7,3100 PLN</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel</td> <td>mg</td> <td>0,3454 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Jednostka	Koszt jednostkowy	Pembrolizumab	mg	69,3699 PLN	Niwolumab	mg	38,2519 PLN	Ipilimumab	mg	152,7307 PLN	Pemetreksed	mg	0,3858 PLN	Cisplatyna	mg	0,4842 PLN	Karboplatyna	mg	0,2086 PLN	Gemcytabina	mg	0,0476 PLN	Nab-paklitaksel	mg	7,3100 PLN	Paklitaksel	mg	0,3454 PLN	I poł. 2023 [53], [54] gru'23 [52]
		Jednostka	Koszt jednostkowy																													
	Pembrolizumab	mg	69,3699 PLN																													
	Niwolumab	mg	38,2519 PLN																													
	Ipilimumab	mg	152,7307 PLN																													
	Pemetreksed	mg	0,3858 PLN																													
	Cisplatyna	mg	0,4842 PLN																													
	Karboplatyna	mg	0,2086 PLN																													
	Gemcytabina	mg	0,0476 PLN																													
Nab-paklitaksel	mg	7,3100 PLN																														
Paklitaksel	mg	0,3454 PLN																														
Koszt monitorowania	██████████	założenie, [61]																														
Koszt podawania	██████████	założenie, [60]																														
Wejściowe charakterystyki chorych	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Średnia masa ciała w kg</td> <td rowspan="5">██████████</td> </tr> <tr> <td>Wzrost, m</td> </tr> <tr> <td>Powierzchnia ciała, m²</td> </tr> <tr> <td>Klirens kreatyniny, ml/min</td> </tr> <tr> <td>Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC</td> </tr> </tbody> </table>	Średnia masa ciała w kg	██████████	Wzrost, m	Powierzchnia ciała, m²	Klirens kreatyniny, ml/min	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC	Badanie POSEIDON																								
	Średnia masa ciała w kg	██████████																														
	Wzrost, m																															
	Powierzchnia ciała, m²																															
	Klirens kreatyniny, ml/min																															
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC																																
Dawkowanie przeciwciał monoklonalnych	<ul style="list-style-type: none"> durwalumab w dawce 1500 mg (lub 20 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 30 kg) co 3 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie później; durwalumab w dawce 75 mg (lub 1 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 34 kg) co 3 tygodnie do 12. tygodnia i następnie tylko w 16. tygodniu; <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie; niwolumab w dawce 360 mg co 3 tygodnie; 	Program B.6. [37]; ChPL [56], [57], [58], [59] POSEIDON [55], Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68];																														

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w dawce 1 mg na kg m.c. co 6 tygodni. RDI=100% dla wszystkich leków 	CheckMate 9LA [63], [64]
Dawkowanie chemioterapii	Zgodnie z założeniami i wynikami badań klinicznych; por. Tabela 2. Analizy ekonomicznej [80] RDI=100% dla wszystkich leków	Program B.6. [37]; ChPL [56], [57], [58], [59] POSEIDON [55], Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68]; CheckMate 9LA [63], [64]
Ryzyko dyskontynuacji leczenia	Wnioskowana technologia: parametryczny model przeżycia najlepiej dopasowany do danych z badania	POSEIDON, Wnioskodawca
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Wnioskowana technologia: stopnia III+, związane z leczeniem, >2% pacjentów (Tabela 4. Analizy ekonomicznej [80]) Komparatory: na takim samym poziomie jak dla wnioskowanej technologii	Badanie POSEIDON, Analiza kliniczna [41]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt osobnej hospitalizacji ze zdarzeniem niepożądanym jako głównym rozpoznaniem (Tabela 8. Analizy ekonomicznej [80])	założenie, [62], gruper JGP

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

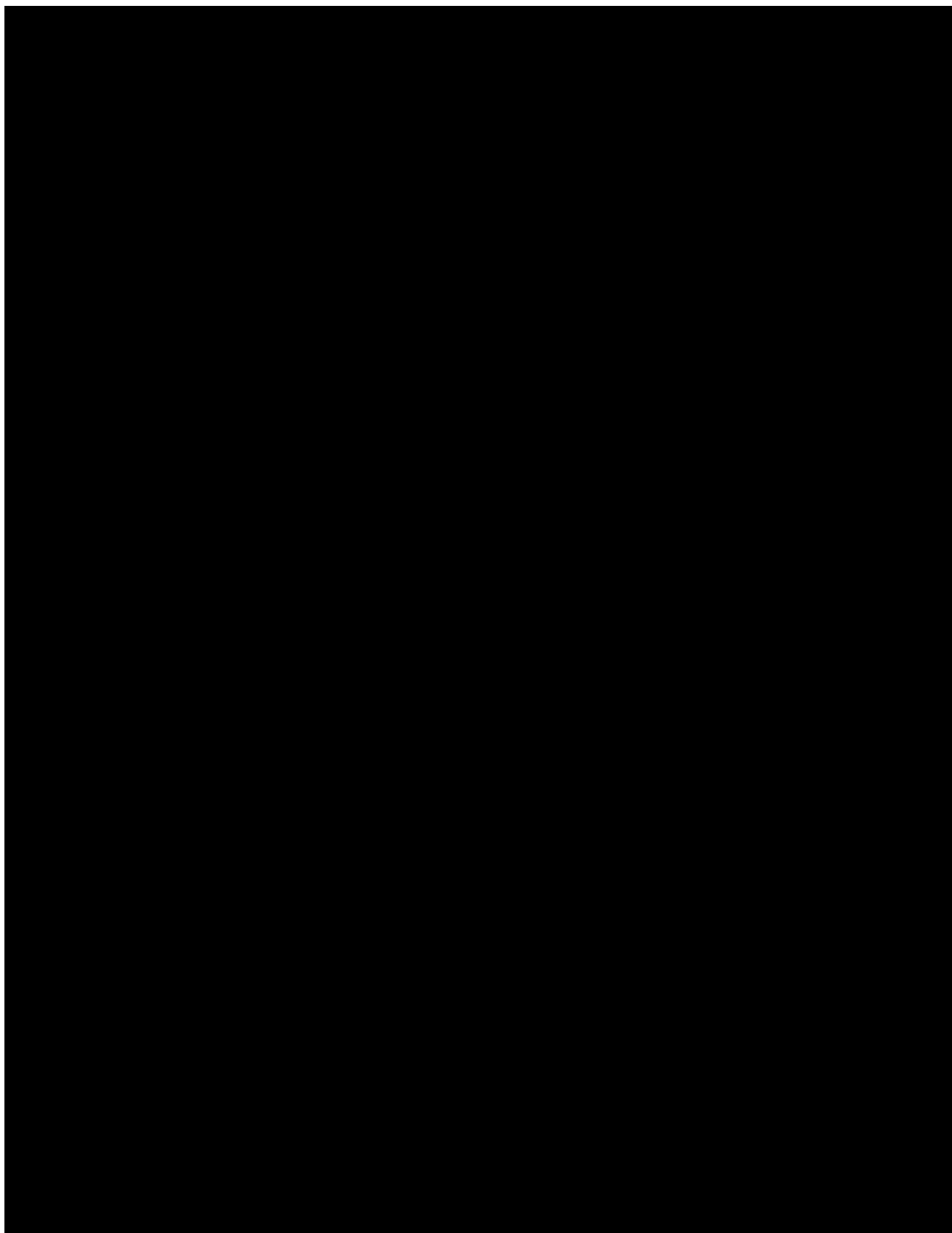
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

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 [80], wyrażonych jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym cyklu miesięcznym 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 rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego miesiąca należącego do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [80].

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Szczegóły przedstawiono w arkuszu „BIA_model” 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.

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

Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
% pacjentów z PD-L1<50% wśród leczonych pembrolizumabem (od 2021)	■	■	■
Ocena prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia Pembrolizumab+chemioterapia	na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [80] (wyniki parametrycznego modelu przeżycia dopasowanego do danych czasu do dyskontynuacji leczenia durwalumabem w badaniu POSEIDON)		
Typ analizy i dane	Dane roczne liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem w latach 2021 – 2022 [48]		
Sposób ekstrapolacji	■	■	■
Korekta prognozy (dodatkowi pacjenci z rakiem w stopniu III)	■	■	■
% wykorzystania schematu niwolumab + ipilimumab + chemioterapia (scenariusz istniejący)	■	■	■
% przejęcia przez wnioskowaną technologię: niwolumab + ipilimumab + chemioterapia (nowy scenariusz)	■	■	■

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
% przejścia przez wnioskowaną technologię: pembrolizumab + chemioterapia (nowy scenariusz)	■	■	■

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, średnie koszty) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [80] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 9.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa	prawdopodobny
SA 01		minimalny
SA 02		maksymalny
SA 03	Scenariusz oparty na półrocznej analizie liczby pacjentów (średnia, min., maks.) z ostatnich 2 lat	prawdopodobny
SA 04		minimalny
SA 05		maksymalny
SA 06	Scenariusz oparty na półrocznej analizie liczby pacjentów (średnia, min., maks.) z ostatniego roku	prawdopodobny
SA 07		minimalny
SA 08		maksymalny
SA 09	Ocena odsetka pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem na podstawie modelu wykładniczego dopasowanego do median czasu leczenia [65], [67]	prawdopodobny
SA 10		minimalny
SA 11		maksymalny
SA 12	Półroczna analiza uwzględniająca dane z I połowy 2023 roku [53] (tylko liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem; 5 ostatnich półroczy do ekstrapolacji)	prawdopodobny
SA 13		minimalny
SA 14		maksymalny
SA 15	Odsetek pacjentów leczonych pembrolizumabem od 2021: 58,2% (dane 2021 vs 2020 [48])	prawdopodobny
SA 16	Roczna analiza liczby pacjentów z ostatnich 2 lat; estymator:	średnia
SA 17		min
SA 18		max
SA 19		liniowa ekstrapolacja
SA 20	Półroczna analiza liczby pacjentów z ostatnich 2 lat; estymator:	średnia
SA 21		min
SA 22		max
SA 23		liniowa ekstrapolacja
SA 24	Półroczna analiza liczby pacjentów z ostatniego roku; estymator:	średnia
SA 25		min

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 26		max	prawdopodobny
SA 27		liniowa ekstrapolacja	prawdopodobny
SA 28	Koszt monitorowania leczenia: $\pm 100\%$	-100%	prawdopodobny
SA 29		+100%	prawdopodobny
SA 30	Koszt podawania: $\pm 100\%$	-100%	prawdopodobny
SA 31		+100%	prawdopodobny
SA 32	Masa ciała, wzrost, klirens kreatyniny: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 33		95% UCI	prawdopodobny
SA 34	Uwzględniono refundację nab-paklitakselu i jego wykorzystanie jak w badaniach		prawdopodobny
SA 35	RDI dla wnioskowanej technologii z badania POSEIDON		prawdopodobny
SA 36	Brak zależnego od masy ciała dawkowania wnioskowanej technologii (<30 lub <34 kg)		prawdopodobny
SA 37	Pominięcie kosztów chemioterapii		prawdopodobny
SA 38	Ryzyko dyskontynuacji dla wnioskowanej technologii: opcjonalne dane	Badanie POSEIDON: model Spline Hazard (2 knots)	prawdopodobny
SA 39		Badanie POSEIDON: dane Kaplan-Meier i po 240 tyg. model <i>Spline Hazard (2 knots)</i>	prawdopodobny
SA 40		Badanie POSEIDON: model wykładniczy na podstawie mediany	prawdopodobny
SA 41		Wszyscy leczeni do końca horyzontu czasowego (100% w każdym tygodniu)	prawdopodobny
SA 42	Uwzględnienie maksymalnego okresu stosowania komparatorów jak w badaniach		prawdopodobny
SA 43	Chemioterapia w grupie komparatorów jak dla wnioskowanej technologii		prawdopodobny
SA 44	Uwzględnij potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa		prawdopodobny
SA 45	Ryzyko dyskontynuacji dla komparatorów: opcjonalne założenia	TTD jak dla wnioskowanej technologii	prawdopodobny
SA 46		TTD skorygowane o wyniki MAIC dla PFS (HR)	prawdopodobny
SA 47		TTD skorygowane o iloraz median czasu leczenia z badań	prawdopodobny
SA 48	Uwzględniony koszt niewykorzystanej części fiolki (optymalne zużycie)		prawdopodobny
SA 49	Uwzględnione różnice w ryzyku poszczególnych zdarzeń niepożądanych		prawdopodobny
SA 50	Koszt zdarzeń niepożądanych: $\pm 100\%$	-100%	prawdopodobny
SA 51		+100%	prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) oraz produkt leczniczy Imjudo® (tremelimumab) nie są finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanych produktów, nie występuje.

Jedna ze składowych wnioskowanej technologii – durwalumab – finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca w ramach programu

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”) [37]. W 2022 roku koszt durwalumabu w ramach programu B.6. wyniósł 75 726 593,02 PLN [48], a w I połowie 2023 roku – 34 202 242,38 PLN [54] (dane dotyczą innej populacji od wnioskowanej).

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).

Dostępne informacje na temat kosztu komparatorów dotyczą szerszych populacji pacjentów. Koszt pembrolizumabu stosowanego w programie B.6. wyniósł w 2022 roku 332 620 566,04 PLN (dane dotyczą pacjentów z PD-L1<50% oraz pacjentów z PD-L1≥50%) [48].

Koszty pembrolizumabu (PD-L1<50% i PD-L1≥50%), niwolumabu (PD-L1<50%, międzybłoniak opłucnej, kolejna linia leczenia NSCLC) i ipilimumabu (PD-L1<50% oraz międzybłoniak opłucnej) w I połowie 2023 roku wyniosły odpowiednio: 215 868 853,58 PLN, 187 353 573,53 PLN i 32 510 820,71 PLN [54].

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

	Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Zmiana (nowy - istniejący)						
Sumaryczne wydatki z budżetu: wariant bez RSS	Rok 1			64 249 005 PLN						
	Rok 2			82 101 310 PLN						
	Rok 3			89 672 198 PLN						
Sumaryczne wydatki z budżetu: wariant z RSS	Rok 1									
	Rok 2									
	Rok 3									
Koszt Imfinzi® (durwalumabu): wariant bez RSS	Rok 1									
	Rok 2									
	Rok 3									
Koszt Imfinzi® (durwalumabu): wariant z RSS	Rok 1									
	Rok 2									
	Rok 3									
Koszt Imjudo® (tremelimumabu): wariant bez RSS	Rok 1									
	Rok 2									
	Rok 3									
Koszt Imjudo® (tremelimumabu): wariant z RSS	Rok 1									
	Rok 2									
	Rok 3									
Koszt niwolumabu, ipilimumabu i pembrolizumabu	Rok 1									
	Rok 2									
	Rok 3									
Koszt monitorowania i podawania leków w programie	Rok 1									
	Rok 2									
	Rok 3									
Koszt chemioterapii	Rok 1									
	Rok 2									

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Zmiana (nowy - istniejący)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Rok 3			
	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

	Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Zmiana (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki z budżetu: wariant bez RSS	Rok 1			23 276 989 PLN
	Rok 2			29 564 683 PLN
	Rok 3			32 203 657 PLN
Sumaryczne wydatki z budżetu: wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt Imfinzi® (durwalumabu): wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt Imfinzi® (durwalumabu): wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt Imjudo® (tremelimumabu): wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt Imjudo® (tremelimumabu): wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt niwolumabu, ipilimumabu i pembrolizumabu	Rok 1			
	Rok 2			

3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny

	Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Zmiana (nowy - istniejący)
Koszt monitorowania i podawania leków w programie	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 3			
Koszt chemioterapii	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.

	Rok	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Zmiana (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki z budżetu: wariant bez RSS	Rok 1			155 583 607 PLN
	Rok 2			207 037 788 PLN
	Rok 3			244 840 520 PLN
Sumaryczne wydatki z budżetu: wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt Imfinzi® (durwalumabu): wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt Imfinzi® (durwalumabu): wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt Imjudo® (tremelimumabu): wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			

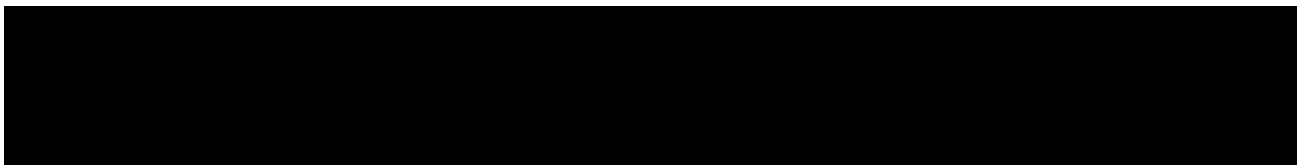
Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	<i>Rok</i>	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Zmiana (nowy - istniejący)
	Rok 3			
Koszt Imjudo® (tremelimumabu): wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
	Rok 3			
Koszt niwolumabu, ipilimumabu i pembrolizumabu	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt monitorowania i podawania leków w programie	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt chemioterapii	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

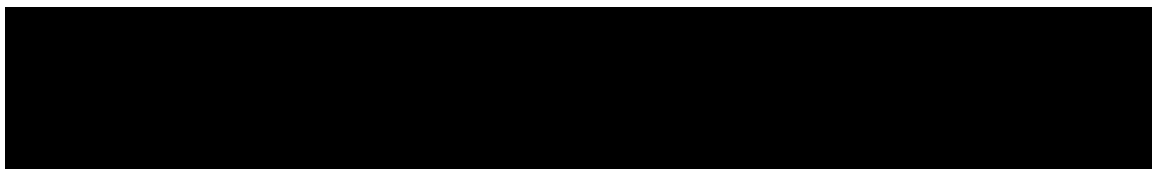
Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, będzie związane:

- ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach wariantu bez RSS;



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:

- przy pominięciu RSS:
 - 64 249 005 PLN (maksymalny zakres: 23 276 989 PLN do 155 583 607 PLN) w 1. roku;
 - 82 101 310 PLN (29 564 683 PLN do 207 037 788 PLN) w 2. roku;
 - 89 672 198 PLN (32 203 657 PLN do 244 840 520 PLN) w 3. roku;
- przy uwzględnieniu RSS (**ujemne** wartości określają oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii):



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.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Wszyscy pacjenci			Rozpoczynający D+T+Ch			Różnica w wydatkach, bez RSS			Różnica w wydatkach, z RSS		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
SA 00												
SA 01												
SA 02												
SA 03												
SA 04												
SA 05												
SA 06												
SA 07												
SA 08												
SA 09												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												
SA 20												
SA 21												
SA 22												
SA 23												
SA 24												

Nr	Wszyscy pacjenci			Rozpoczynający D+T+Ch			Różnica w wydatkach, bez RSS			Różnica w wydatkach, z RSS		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
SA 25	[Redacted]											
SA 26	[Redacted]											
SA 27	[Redacted]											
SA 28	[Redacted]											
SA 29	[Redacted]											
SA 30	[Redacted]											
SA 31	[Redacted]											
SA 32	[Redacted]											
SA 33	[Redacted]											
SA 34	[Redacted]											
SA 35	[Redacted]											
SA 36	[Redacted]											
SA 37	[Redacted]											
SA 38	[Redacted]											
SA 39	[Redacted]											
SA 40	[Redacted]											
SA 41	[Redacted]											
SA 42	[Redacted]											
SA 43	[Redacted]											
SA 44	[Redacted]											
SA 45	[Redacted]											
SA 46	[Redacted]											
SA 47	[Redacted]											
SA 48	[Redacted]											
SA 49	[Redacted]											
SA 50	[Redacted]											

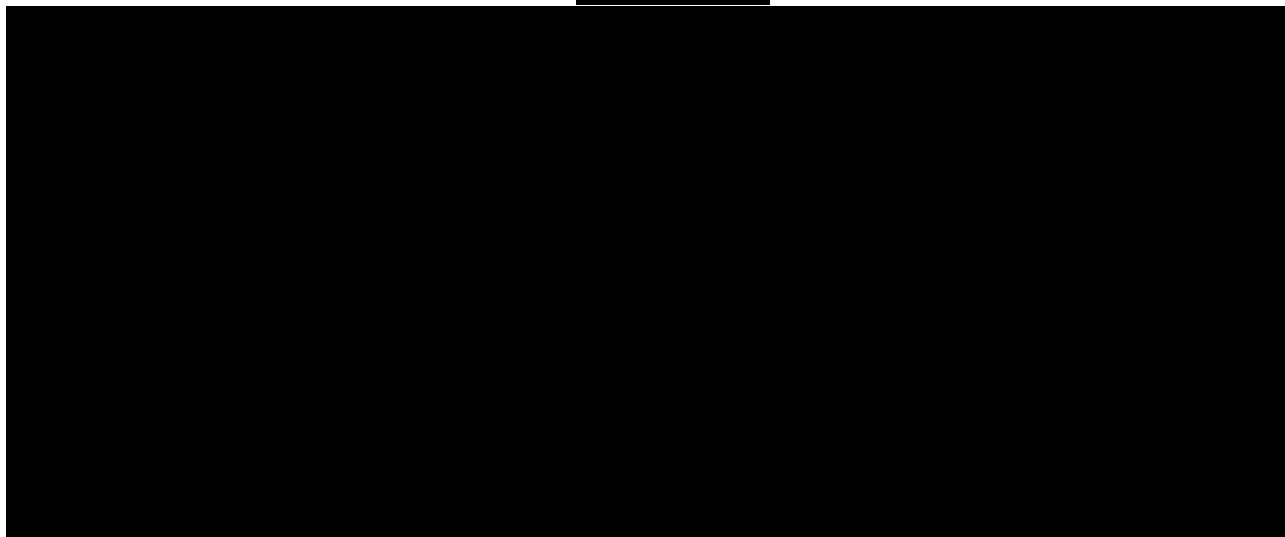
Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr	Wszyscy pacjenci			Rozpoczynający D+T+Ch			Różnica w wydatkach, bez RSS			Różnica w wydatkach, z RSS		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
SA 51												

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

Testując alternatywne założenia kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników analizy podstawowej 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 opakowań wnioskowanej technologii.

Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.

		Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
Imjudo®, 25 mg	Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rok 2			
	Rok 3			
Imfinzi®, 500 mg	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 3			

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



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® (durwalumab) oraz produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) w analizowanym wskazaniu 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, obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji i wykorzystujący alternatywny schemat podwójnej immunoterapii (niwolumab+ipilimumab+chemioterapia).

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) oraz produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) – 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 (marzec 2024) pacjenci z analizowanej populacji mają możliwość leczenia z wykorzystaniem albo schematu opartego na jednej celowanej immunoterapii (pembrolizumab + chemioterapia) albo schematu opartego na dwóch celowanych immunoterapiach (niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii).

Przy braku przewagi klinicznej żadnego z powyższych schematów [41], lekarz dostosowuje sposób leczenia indywidualnie do potrzeb każdego chorego – wybiera czy u danego pacjenta odpowiedniejsze będzie zastosowanie pojedynczej immunoterapii (pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi PD-1), czy też podwójnej immunoterapii (tj.

niwolumabu i ipilimumabu, które są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko odpowiednio PD-1 i CTLA4).

Wnioskowana technologia jest podawana z mniejszą częstotliwością od komparatorów od 12. tygodnia leczenia. Aspekt ten może przełożyć się na niższe koszty z perspektywy pacjenta a także niższe koszty z perspektywy świadczeniodawcy. Podawanie leku z mniejszą częstotliwością może także poprawić satysfakcję pacjenta z otrzymanej opieki medycznej i nawet przełożyć się na poprawę jakości życia pacjenta.

Co więcej przeprowadzona analiza ekonomiczna [80] wykazała, że nawet przy optymalnym schemacie wykorzystania poszczególnych fiolek wnioskowanej technologii oraz komparatorów, stosowanie głównego komparatora dla wnioskowanej technologii (niwolumabu i ipilimumabu z dwoma cyklami chemioterapii) może wymagać utylizacji znacznej części niewykorzystanej fiołki produktu Yervoy® (fiołka 10 ml lub fiołka 40 ml). Wykazano, że wśród pacjentów z analizowanej populacji aż 38,7% zużywanego leku Yervoy® (fiołka 10 ml lub fiołka 40 ml) może wymagać utylizacji; jest to wartość bardzo wysoka w odniesieniu do pozostałych leków uwzględnionych w analizie, których wskaźnik utylizacji niewykorzystanej części nie przekracza 0,5%. Aspekt ten może mieć bardzo wysoki wpływ na budżet poszczególnych świadczeniodawców i/lub budżet płatnika publicznego (np. jeżeli niejawną umową pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym za lek Yervoy® a Ministrem Zdrowia zakłada finansowanie pełnych fiolek tego leku). Niemniej jednak brakuje informacji pozwalających uwzględnić go w analizie (np. jaki odsetek pacjentów korzysta ze wspólnych fiolek czy też jaki sposób refundacji przewiduje niejawną umową między podmiotem odpowiedzialnym za lek Yervoy® a Ministrem Zdrowia).

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania durwolumabu i tremelimumabu w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% [41].

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.6. pozwoli zmniejszyć obciążenie pacjentów i personelu medycznego świadczeniodawcy związane z planowanym podawaniem kolejnych dawek leków (od 12. tygodnia wnioskowana technologia podawana jest z mniejszą częstotliwością od aktualnie refundowanych technologii medycznych; maksymalnie 5 podań tremelimumabu w grupie wnioskowanej technologii vs przewlekłe podawanie ipilimumabu w grupie komparatora głównego), zmniejszyć obciążenie budżetu świadczeniodawcy wynikające z niższych strat niewykorzystanych części fiolek względem schematu opartego na stosowaniu niwolumabu i ipilimumabu [80], a także pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji.

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

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



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;
- 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 [80]. Tym samym, niektóre ograniczenia Analizy ekonomicznej [80] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wpływ założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej nie był istotny zgodnie z wynikami analizy wrażliwości.

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 (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie przybliżonych wskaźników epidemiologicznych, dotyczących innych krajów lub szerszych populacji pacjentów.

Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła danych, które pozwalały uzyskać podobne wyniki analizy jak w przypadku analizy podstawowej.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [80] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazały, że objęciu refundacją produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% będą docelowo (od 2. roku refundacji) towarzyszyć oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

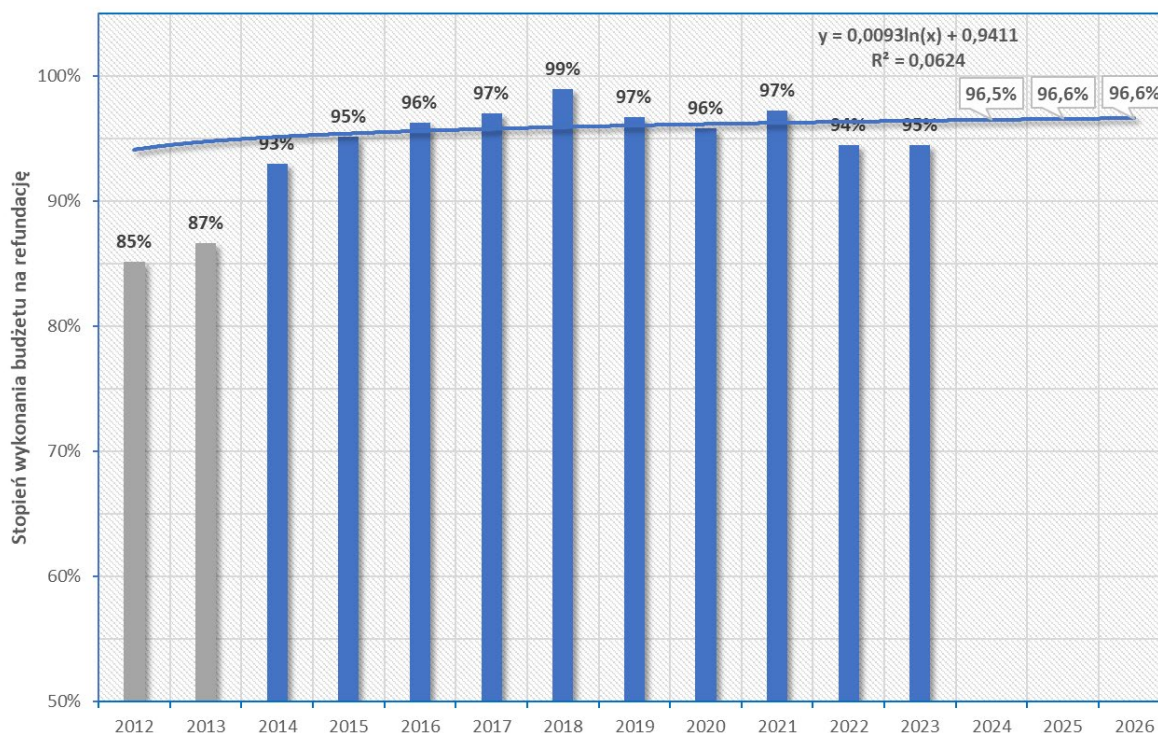
Dostępne informacje NFZ wskazują, że w latach 2012 – 2023 nie przekroczono budżetu na refundację w Polsce.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 4 stycznia 2024 roku, w okresie od stycznia do końca listopada 2023 wykonano 86,63% budżetu przeznaczanego na refundację na rok 2023. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2023 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosą około 95%.

Również ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację sugeruje brak przekroczenia tego budżetu w najbliższych latach (rysunek poniżej).



Rysunek 9. Ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację.

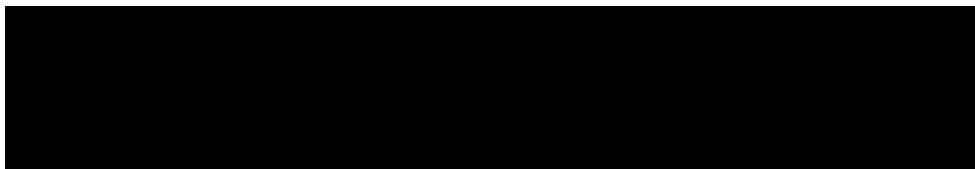
Wykazane powyżej kwoty niewykonania budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nier refundowanych technologii lekowych.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

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:

- przy pominięciu RSS:
 - 64,3 mln PLN (maksymalny zakres: 23,3 mln PLN do 155,6 mln PLN) w 1. roku;

-
- 82,1 mln PLN (29,6 mln PLN do 207 mln PLN) w 2. roku;
 - 89,7 mln PLN (32,2 mln PLN do 244,8 mln PLN) w 3. roku;
 - przy uwzględnieniu RSS (**ujemne** wartości określają oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii):



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

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: marzec 2024).
- [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 30 października 2023 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 2023 r. poz. 2345).
- [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-b 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] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [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, Binglefors 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] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.
- [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.
- [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 ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ilean Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [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.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2024 roku.
- [42] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology*. Published online December 25, 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000727
- [43] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*. 2021;398(10311):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
- [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 (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [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 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.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. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr*. 2023;252:68-75.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.001
- [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] Komunikat DGL NFZ z dnia 23-02-2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [53] Uchwała Nr 24/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [54] Raport refundacyjny z dnia 01.09.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów
-

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



- medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html>
- [55] Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975.
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Imjudo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [59] Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- [60] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe. Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r
- [61] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r.
- [62] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 190/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 grudnia 2023 r
- [63] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M i wsp. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211
- [64] Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M i wsp. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer*. 2024 Feb 12;12(2):e008189
- [65] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051
- [66] Novello S, Kowalski DM, Luft A i wsp. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1999-2006.
- [67] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092
- [68] Garassino MC, Gadgeel S, Peranza G i wsp. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1992-1998
- [69] Knetki-Wróblewska M, Dziadziuszko R, Jankowski T, Krawczyk P, Bryl M, Stencel K, Wrona A, Bandura A, Smok-Kalwat J, Rok-Knapieńska J, Szydziań-Zwierzyńska K, Rogoziewicz K, Czyżewicz G, Wójtowicz M, Wójtukiewicz M, Kalinka E, Wysocki PJ, Łobacz M, Milanowski J, Pawlik H, Kowalski DM, Krzakowski M. Pembrolizumab-combination therapy for NSCLC-effectiveness and predictive factors in real-world practice. *Front Oncol*. 2024 Jan 23;14:1341084. doi: 10.3389/fonc.2024.1341084. PMID: 38322415; PMCID: PMC10844541.
- [70] Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Cheng Y, Sakai H, Paz-Ares L, Lu S, John T, Sun X, Moisei A, Taylor F, Lawrance R, Zhang X, Sylvester J, Yuan Y, Blum SI, Penrod JR, Carbone DP. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *Eur J Cancer*. 2023 Apr;183:174-187. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.015. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36871487.
- [71] Chen P, Wang X, Zhu S, Li H, Rui M, Wang Y, Sun H, Ma A. Economic evaluation of sintilimab plus chemotherapy vs. pembrolizumab plus chemotherapy for the treatment of first-line advanced or metastatic squamous NSCLC. *Front Public Health*. 2022 Aug 9;10:956792. doi: 10.3389/fpubh.2022.956792. PMID: 36016894; PMCID: PMC9395965.
- [72] Polyzoi M, Sandhu H, Maervoet J, Yuan Y, Chaudhary MA, Varol N, Lee A, Dale P, Jones C, Lubinga SJ, Penrod JR. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy alone for first-line treatment of stage IV or recurrent non-small cell lung cancer in the United States. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):660-668. doi: 10.1080/13696998.2022.2048573. Update in: *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):703-711. PMID: 35658806.
- [73] Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2019 Jan;37(1):105-116. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. PMID: 30515719; PMCID: PMC6323104.
- [74] Liu W., Huo G., Chen P. First-line tremelimumab plus durvalumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic non-small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis in the United States. *Frontiers in Pharmacology* 2023 14 Article Number 1163381
- [75] Krajowy Rejestr Nowotworów. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
- [76] AOTMiT. Materiały do zlecenia AOTMiT nr 182/2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6235-182-2019-zlc>

-
- [77] AOTMiT. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/28_Tepmetko_reoptr.pdf
- [78] Knetki-Wroblewska M, Wiśniewski P, Szatkowska-Tomczyk A i wsp. Does age affect PD-L1 expression? Results of a single-center analysis of a large cohort of patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2023; 18; 4S <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2823%2900460-4>
- [79] Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol.* 2021 Apr 24; 12(4): 217–237.
- [80] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2024 roku.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



12. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	15
Tabela 2. Parametry określające wykorzystanie poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym.	23
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	26
Tabela 4. Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab w programie B.6.	29
Tabela 5. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem w kolejnych półroczach od jego rozpoczęcia – wyniki Analizy ekonomicznej [80] (wyniki parametrycznego modelu przeżycia dopasowanego do danych czasu do dyskontynuacji leczenia durwalumabem w badaniu POSEIDON).	30
Tabela 6. Ocena liczebności populacji docelowej na podstawie danych KRN [75].	31
Tabela 7. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	36
Tabela 8. Miesięczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 3 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [80].	38
Tabela 9. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [80].	42
Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	45
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	46
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	49
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	50
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	51
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.	54
Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.	57
Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	70

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych miesiącach. Wariant prawdopodobny.	18
Rysunek 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych lata. Wariant maksymalny.	18
Rysunek 3. Różnica w koszcie całkowitym stosowania wnioskowanej technologii w miejsce Niwolumab+ipilimumab+chemioterapia, narastająco w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Wariant z RSS [80].	19
Rysunek 4. Czas do dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią w badaniu POSEIDON (dane dostarczone przez Wnioskodawcę).....	20
Rysunek 5. Oszacowana liczba pacjentów z analizowanej populacji rozpoczynających leczenie pembrolizumabem z chemioterapią w ramach programu B.6. w 2021 i 2022 roku (1. i 2. roku refundacji pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu).....	22
Rysunek 6. Zestawienie wyników oceny liczebności populacji docelowej – wariant prawdopodobny.	32
Rysunek 7. Zestawienie wyników oceny liczebności populacji docelowej – wariant minimalny.	32
Rysunek 8. Zestawienie wyników oceny liczebności populacji docelowej – wariant maksymalny.	33
Rysunek 9. Ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację.	62

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	marzec 2024; 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 sty 2024 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"> 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? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	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"> 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) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> 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>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> 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>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <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>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <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>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> 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; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 13.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	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 zajścia 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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	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:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 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:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 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:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 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, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 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.	-

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	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"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	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?	TAK	Rozdział 9.	-
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
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
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.	-

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. 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. 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. 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. 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. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. 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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	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"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> 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) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	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.	-

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a 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; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia