

Imfinzi<sup>®</sup> (durwalumab)  
w leczeniu chorych z rozległym  
drobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2021

### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

### **Dane kontaktowe**

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

### **Konflikt interesów**

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

### **Zamawiający**

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





## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATE</b>	atezolizumab
<b>BC</b>	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DRP</b>	drobnokomórkowy rak płuca
<b>DUR</b>	durwalumab
<b>EAP</b>	program wczesnego dostępu do leku (ang. <i>early access program</i> )
<b>EC</b>	skojarzenie etopozydu z karboplatyną
<b>EP</b>	skojarzenie etopozydu z platyną (cisplatyną/karboplatyną)
<b>MAX</b>	wariant maksymalny
<b>MIN</b>	wariant minimalny
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>na</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison</i> )
<b>PL</b>	program lekowy
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>SA</b>	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
<b>TTD</b>	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i> )
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

### Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania durwalumabu w populacji docelowej i w związku z tym utrzymanie obecnej struktury terapii w kolejnych latach oraz scenariusza nowego zakładającego finansowanie durwalumabu (w skojarzeniu z etopozydem i platyną) w ramach nowego programu lekowego, tj. zmianę obecnej struktury terapii w kolejnych latach.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną obecnie stosowane są głównie 2 schematy w pierwszej linii leczenia DRP: etopozyd + karboplatyna, etopozyd + cisplatiną (PTOK 2019). Schematy te uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq), w związku z czym w niniejszej analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym. Atezolizumab nie jest obecnie refundowany w leczeniu DRP, w związku z czym analiza główna dotyczy sytuacji, w której refundowane są etopozyd + platyna ± durwalumab.

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Spodziewane jest, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, będzie refundowany w ramach programu lekowego. Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w I linii leczenia rozległego DRP w przyszłości (co potwierdza odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r., MZ odpowiedź), przedstawiono dodatkowo w aneksie analizę z uwzględnieniem wariantów, w których założono, że atezolizumab będzie refundowany w I linii leczenia rozległego DRP (warianty zakładają, że atezolizumab zostanie objęty refundacją przed durwalumabem lub zostanie objęty refundacją w tym samym czasie co durwalumab).

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatinę można zastąpić karboplatiną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w Analizie ekonomicznej). Stosowanie karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatiną jest pożądane.

Liczebność populacji docelowej została określona na podstawie

Ze względu

na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.

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

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

[Redacted text block]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Wnioski

Od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i



durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd niezaspokojona jest potrzeba kliniczna w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ; patrz Analiza problemu decyzyjnego). Durwalumab zatem stanowiłby nowoczesną terapię celowaną stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wnioskowanej populacji, możliwą do zastosowania zarówno z karbo- jak i cisplatyną.

Finansowanie durwalumabu (w skojarzeniu z etopozydem i platyną - karboplatyną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w ramach programu lekowego jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

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

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP, ang. *extensive disease/ extensive stage small cell lung cancer*, ED-SCLC/ES-SCLC), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku poprzez utworzenie programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem durwalumabu (ICD-10 C34)”, dla którego główne kryteria włączenia stanowią: postać rozległa choroby (ED) - stopień zaawansowania klinicznego IV lub zaawansowanie miejscowe uniemożliwiające radykalne leczenie; chorzy, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwnowotworowego z powodu rozległej postaci choroby.

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

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

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (± atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). W wytycznych PTOK nie jest wymieniany durwalumab ze względu na datę rejestracji durwalumabu w leczeniu DRP po opublikowaniu wytycznych W związku z powyższym durwalumab w leczeniu postaci rozległej DRP (tj. stopniu IV zaawansowania choroby) pojawia się jedynie w najnowszych wytycznych, tj. wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* na 2021 rok (NCCN 2021). Durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatiną jak i karboplatiną.

Obecnie schematy etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq). W ramach wniosku refundacyjnego z 2019 r. dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w I linii

Leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym odnaleziono (wyszukiwanie badań miało miejsce 26 września 2019 r.):

- 2 badania pierwotne RCT (badanie HECOG – publikacje Skarlos 1994 i Kosmidis 1994 oraz badanie JCOG 9702 – publikacja Okamoto 2007) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną stosowania etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatiną w DRP w stadium rozległym;
- 1 badanie bez randomizacji (Karam 2015) odnoszące się do porównania terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatylna na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych;
- 1 opracowanie wtórne Rossi 2012 (przegląd systematyczny i metaanaliza w oparciu o dane indywidualne pacjentów z badań klinicznych) mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatylna w I linii leczenia DRP w stadium rozległym.

Stwierdzono, że dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące etopozyd w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatiną wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (AWA Tecentriq, AK Tecentriq). Zgodnie z najnowszym przeglądem systematycznym z 2020 r. również nie wykazano różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatiną (Chen 2020b).

W badaniu CASPIAN, w oparciu o wyniki którego EMA zarejestrowała durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC), analizowano 3 ramiona:

- durwalumab + tremelimumab + etopozyd + platyna,
- durwalumab + etopozyd + platyna,
- etopozyd + platyna,

zatem badanie nie było dedykowane osobnym ramionom karboplatyny i cisplatiny. Ponadto pozwalano pacjentom na zmianę leczenia z karboplatyny na cisplatinę według uznania badacza (Goldman 2021). Ocenę przeżycia całkowitego poza analizą w populacji całkowitej badania przeprowadzono również w predefiniowanych podgrupach m.in. ze względu na planowaną platynę (Paz-Ares 2019). Zgodnie z wynikami analizy końcowej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii zostały wykazane zarówno w podgrupie chorych z planowanym leczeniem karboplatiną oraz w podgrupie chorych z planowanym leczeniem cisplatiną (wyniki istotne statystycznie w obu grupach; Goldman 2021). Ponadto należy pamiętać, że założenie w odniesieniu do liczebności próby potrzebnej do udowodnienia hipotezy badawczej spełnione jest dla populacji ITT a nie jej podgrup.

W związku z powyższym w analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatiny pod względem klinicznym, zakładając ich podobną skuteczność, a przedstawione porównania odnoszą się do całej populacji (ITT) jako populacji najliczniejszej i przez to z najbardziej wiarygodnymi wynikami klinicznymi. Podejście to odpowiada praktyce klinicznej, w której to lekarz decyduje o wyborze rodzaju platyny w oparciu o przeciwwskazania medyczne (PTOK 2019).

---

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, może być refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w I linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono **dotatkowo** analizę z uwzględnieniem wariantów, w których założono, że atezolizumab będzie refundowany w I linii leczenia rozległego DRP (warianty zakładają, że atezolizumab zostanie objęty refundacją przed durwalumabem lub zostanie objęty refundacją w tym samym czasie co durwalumab). Takie rozróżnienie było istotne z punktu widzenia budowania struktury rynku w przypadku, gdyby atezolizumab miał być wcześniej objęty refundacją niż durwalumab – struktura ta decyduje o liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia durwalumabem.

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatiną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w Analizie ekonomicznej). Stosowanie karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatyną jest pożądane.

**Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) przyjęto zatem etopozyd w skojarzeniu z platyną (karboplatiną lub cisplatyną; sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) oraz - dodatkowo - atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.**

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym
interwencja (I)	durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną)
komparator (C)	komparator główny: <ul style="list-style-type: none"> <li>etopozyd + platyna (karboplatyna lub cisplatyna)</li> </ul> komparator dodatkowy (wyniki wariantów uwzględniających refundację atezolizumabu przedstawiono jako analizę dodatkową w aneksie): <ul style="list-style-type: none"> <li>atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną</li> </ul>
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)

Kryterium	Charakterystyka
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania durwalumabu  Finansowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>analiza główna</u>: etopozyd + platyna (karboplatyna lub cisplatyna)</li> <li>• <u>w ramach dodatkowej analizy</u> poza wymienionymi wyżej również etopozyd + karboplatyna + atezolizumab*</li> </ul>
scenariusz nowy	wprowadzenie finansowania durwalumabu w ramach programu lekowego  Finansowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>analiza główna</u>: durwalumab + etopozyd + platyna (karboplatyna lub cisplatyna) oraz etopozyd + platyna (karboplatyna lub cisplatyna)</li> <li>• <u>w ramach dodatkowej analizy</u> poza wymienionymi wyżej również etopozyd + karboplatyna + atezolizumab*</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją EP, EC±ATE* w ramach scenariusza istniejącego oraz dodatkowo DUR+EP w ramach scenariusza nowego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>

ATE - atezolizumab; DUR - durwalumab; EC - skojarzenie etopozydu z karboplatyną; EP - skojarzenie etopozydu z platyną (cisplatyną/karboplatyną);

\* W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaznaczone]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaznaczone). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, będzie refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź). Dlatego analizowano dodatkowo 2 warianty analizy – pierwszy, w którym zgodnie z obecnym stanem, brak jest refundacji atezolizumabu w leczeniu DRP oraz drugi, w którym założono refundację atezolizumabu (w skojarzeniu z etopozydem i platyną) w pierwszej linii leczenia rozległej postaci DRP w ramach dedykowanego programu lekowego.

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu ze środków publicznych w leczeniu skojarzonym z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, w ramach programu lekowego.

Durwalumab jest obecnie refundowany (od stycznia 2021 r.) w grupie limitowej 1218.0, Durwalumab, w związku z czym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na **kwalifikację do istniejącej grupy limitowej** (Ustawa refundacyjna).

Durwalumab w ramach grupy limitowej 1218.0 refundowany jest w programie lekowym B.6, tj. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (w programie tym refundowany jest również atezolizumab). Na chwilę obecną brak jest programu leczenia drobnokomórkowego raka płuca.

W grupie limitowej 1218.0 znajdują się obecnie 2 preparaty durwalumabu: Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) oraz Imfinzi 120 mg (50 mg/ml, 2,4 ml; EAN 05000456031486). Niniejszy wniosek dotyczy jedynie opakowania Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) ze względu na ustalone stałe dawkowanie, tj. 3 fiołki 500 mg na jedno podanie (1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie [21 dni] przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii; Imfinzi ChPL)

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują zatem rozszerzenie wskazań dla preparatu durwalumabu 500 mg w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto).**

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

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



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

## 3 Metodyka

### 3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ 2021), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

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

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

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) durwalumab wskazany jest:

- w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny,
- w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (Imfinzi ChPL).

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

Liczebność populacji dotyczącą stosowania w NDRP oszacowano w oparciu o wcześniejszy wniosek dla durwalumabu (w oparciu o analizę problemu decyzyjnego / analizę wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 182/2019 i uzupełnienie do zlecenia 182/2019 [zawężenie do ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ ] złożony do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie 182/2019). Przedstawione dane są zatem spójne z danymi złożonymi do AOTMiT wraz z wnioskiem o objęcie refundacją durwalumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (wniosek złożony w oparciu o pozytywne wyniki badania PACIFIC; Antonia 2018) w ramach Zlecenia z 2019 r., ocenionymi w ramach tego zlecenia jako wiarygodne przez AOTMiT. Durwalumab w oparciu o wspomniany wniosek uzyskał refundację w leczeniu NDRP (Zlecenie 182/2019, Obwieszczenie MZ).

Wniosek ten dotyczył dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie



doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Populacja ta jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do PD-L1  $\geq 1\%$ . W związku z tym przedstawiono oszacowanie obu populacji w poniższej tabeli. Zgodnie z analizą weryfikacyjną Agencji do zlecenia 182/2019 liczebność populacji docelowej oszacowano prawidłowo.

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

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

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

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

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

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

**Z kolei w przypadku zarejestrowanego wskazania**, nieograniczonego do stosowania radiochemioterapii jednoczasowej, odsetek pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych wymaganą radio-chemioterapią (jednoczasową lub sekwencyjną) przyjęto na 100%. Założono, że odsetki te odpowiadają chorym leczonym radio-chemioterapią z zastosowaniem pochodnych platyny.

Odsetek pacjentów, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny) przyjęto, że wyniesie [REDAKTOWANE] w kolejnych latach od wprowadzenia do programu lekowego w uprzednio wnioskowanym wskazaniu oraz [REDAKTOWANE] w przypadku wskazania rejestracyjnego. Zgodnie z wynikami badania PACIFIC poziom ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$  stwierdza się u ok. 70% chorych (Antonia 2018), zatem liczebność populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym EMA oszacowano na [REDAKTOWANE]. Tak oszacowane wartości stanowią potencjał populacyjny (tj. liczbę chorych, u których może zostać zastosowany durwalumab, jeśli będzie stosowany u wszystkich chorych).

Odsetek pacjentów leczonych durwalumabem (pozostali chorzy będą poddani obserwacji lub zostanie zastosowane najlepsze leczenie wspomagające, BSC) w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego, PL) [REDAKTOWANE]

Liczebność populacji docelowej dla durwalumabu stosowanego w leczeniu NDRP:

[REDAKTOWANE] w ramach wnioskowanego wskazania w ramach Zlecenia nr 182/2019 oszacowano zatem na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w ramach wskazania rejestracyjnego – [REDAKTOWANE]

Tab. 4. Szacowanie wielkość populacji chorych z NDRP.

Populacja	Zarejestrowane wskazanie (R)	Wnioskowane wskazanie w ramach Zlecenia nr 182/2019 (W)	Źródło
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10 C34)	Ok. 23 tys.		Krzakowski 2019
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	85%		AWA do Zlecenia 124/2017, AWA do Zlecenia 16/2018, Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	Ok. 20 tys.		Szacunki w oparciu o powyższe dane
Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium III klinicznego zaawansowania) NDRP	30%		MPZ - średnia z lat 2010-2012 (wartość zaokrąglona), Wojciechowska 2018, Krzakowski 2019

Populacja	Zarejestrowane wskazanie (R)	Wnioskowane wskazanie w ramach Zlecenia nr 182/2019 (W)	Źródło
Liczba pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium III klinicznego zaawansowania) NDRP		Ok. 6 tys.	Szacunki w oparciu o powyższe dane
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych radiochemioterapią		50%	Krzakowski 2019
Liczba pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych radiochemioterapią		3000	Szacunki w oparciu o powyższe dane
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych wymaganą radiochemioterapią	I rok - 100% II rok - 100% (radiochemioterapia jednoczasowa i sekwencyjna)	I rok - █████ (8,33%)* II rok - █████ (50%)* (radioterapia jednoczasowa)	założenia Wnioskodawcy na podstawie Krzakowski 2019
Liczba pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych wymaganą radiochemioterapią	I rok - 3000 II rok - 3000 <i>(radiochemioterapia jednoczasowa i sekwencyjna)</i>	I rok - █████ (250-████)* II rok - █████ (████-1500)* <i>(radioterapia jednoczasowa)</i>	Szacunki w oparciu o powyższe dane
Odsetek pacjentów, u których nie doszło do progresji po wymaganej radiochemioterapii		████	████
Liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji po wymaganej radiochemioterapii	████	████	Szacunki w oparciu o powyższe dane
Odsetek chorych z wymaganym poziomem ekspresji PD-L1	70% (PD-L1 ≥1%)	nie dotyczy	Antonia 2018 (PACIFIC)
Potencjał populacyjny	████	████	Szacunki w oparciu o powyższe dane
Odsetek pacjentów leczonych durwolumabem docelowo		████	założenia Wnioskodawcy
Liczba pacjentów leczonych durwolumabem docelowo	████	████	Szacunki w oparciu o powyższe dane

\* BC (MIN-MAX). BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny; MIN - wariant minimalny.

### Drobnokomórkowy rak płuca

W przypadku DRP populacja zarejestrowana odpowiada populacji wnioskowanej. W związku z tym oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przeprowadzono w rozdz. 3.1.2, 3.1.4 i 3.4.

Potencjał populacyjny (tj. liczbę chorych, u których może zostać zastosowany durwalumab, jeśli w całości wyprze z rynku obecnie stosowane terapie) oszacowano na [REDACTED] rocznie.

Odsetek pacjentów leczonych durwalumabem docelowo - w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego) przyjęto w oparciu [REDACTED] (patrz rozdz. 10.2). Liczebność populacji leczonych durwalumabem docelowo w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego (PL) wyniosła odpowiednio:

- [REDACTED] w wariantcie A (tj. wariantcie głównym zakładającym zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku brak obecnie refundacji atezolizumabu),
- [REDACTED] w wariantcie B (zakładającym, że atezolizumab zostanie objęty refundacją przed durwalumabem),
- [REDACTED] w wariantcie C (zakładającym, że atezolizumab wejdzie do refundacji w tym samym czasie co durwalumab; opis wariantów patrz rozdz. 3.4).

### Łącznie

Podsumowanie oszacowanej wielkości populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.**

Populacja	NDRP wskazanie zarejestrowane/ wskazanie objęte refundacją	DRP (patrz rozdz. 3.1.2, 3.1.4 i 3.4)	Łącznie
Potencjał populacyjny (przy założeniu 100% udziału w rynku DUR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów leczonych durwalumabem docelowo (zgodnie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja	NDRP wskazanie zarejestrowane / wskazanie objęte refundacją	DRP (patrz rozdz. 3.1.2, 3.1.4 i 3.4)	Łącznie
z przewidywanym udziałem w rynku)		██████████ ██████████  ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████  ██████████ ██████████ ██████████  ██████████ ██████████ ██████████  ██████████ ██████████ ██████████  ██████████ ██████████ ██████████  ██████████ ██████████ ██████████

\* BC (MIN-MAX); \*\* rozpatrywano 3 warianty analizy: A zakładający zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku brak obecnie refundacji atezolizumabu (wariant obecny), B zakładający, że atezolizumab jest już refundowany (wniosek refundacyjny dla ATE został już oceniony przez AOTMiT stąd spodziewana jest jego refundacja w najbliższym czasie) i C zakładający, że atezolizumab wejdzie do refundacji razem z durwolumabem (wariant alternatywny). Spodziewaną refundację atezolizumabu potwierdza odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

### 3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populacja docelowa wskazana we wniosku została określona na podstawie badania ankietowego (z wykorzystaniem danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy) przeprowadzonego wśród ██████████ (patrz rozdz. 10.2). Do analizy przyjęto średnią wartość z opinii ekspertów biorących udział w ankiecie – z wartości średnich podanych przez ekspertów do wariantu podstawowego (BC), z wartości najmniejszych podanych przez ekspertów do wariantu minimalnego (MIN) oraz z wartości największych podanych przez ekspertów do wariantu maksymalnego (MAX).

W związku z dużą dynamiką choroby i tym, że wnioskowane leczenie dotyczy pierwszej linii leczenia, liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie zachorowalności a nie chorobowości w raku płuca (zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka przedstawionej w analizie weryfikacyjnej do Zlecenia 124/2017; AWA Keytruda). Liczbę zachorowań przyjęto na ok. 22 tys. osób zgodnie z danymi KRN z ostatnich lat. Założono, że wartość ta nie zmienia się w kolejnych latach analizy, jako iż liczba zachorowań i zgonów jest zbliżona (KRN). Liczba zachorowań wynosząca 22 tys. została potwierdzona przez wszystkich ankietowanych ekspertów.

Tab. 6. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2012-2018 (KRN).

Populacja	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Zachorowania	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196	21 545	21 226
Zgony	22 616	22 628	23 176	23 713	23 812	23 324	23 695

DRP stanowi ok. 15-20% przypadków raka płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (Szczeklik 2016, Scher 2008, Interna Medycyna Praktyczna 2020, KRN 2019), zachorowaniom na DRP rocznie w Polsce.

Tab. 7. Szacowanie wielkość populacji docelowej w oparciu o wyniki badania ankietowego.

Parametr	Wartość*
Nowe zachorowania na raka płuca w Polsce	Ok. 22 000**



[REDAKTOWANE]

W ramach procedury RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych) wydano jedną opinię pozytywną (we wskazaniu niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny; Zlecenie nr 26/2020 na AOTMiT BIP) oraz jedną negatywną (we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca z ekspresją PD-L1 <1% po wcześniejszym zastosowaniu jednoczesowej chemioterapii; Zlecenie nr 110/2020 na AOTMiT BIP).

Biorąc pod uwagę, że pozytywna opinia AOTMiT wydana była dnia 27 lutego 2020 r. a czas leczenia durwalumabem z NDRP jest określony wg CHPL jako „do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy” można założyć, że **pacjent zakończył leczenie** (minęło już 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii).

Ze względu na brak danych, nie jest pewne, ilu pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bazując na uprzedniej pozytywnej opinii AOTMiT w tym wskazaniu, mogło skorzystać z procedury RDTL. Wnioskodawca nie dysponuje takimi danymi, stąd nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie rocznej liczebności populacji w której durwalumab był stosowany w ramach RDTL w NDRP.

W związku z tym, że durwalumab jest od 1 stycznia 2021 r. refundowany w ramach programu lekowego B.6 leczenia NDRP i nie zostały jeszcze opublikowane dane NFZ (Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2021 r.) brak jest szczegółowych danych, jak wielu pacjentów jest obecnie leczonych w ramach programu lekowego.

#### Durwalumab w leczeniu DRP

[REDAKTOWANE]

W ramach procedury RDTL brak jest widocznych w domenie publicznej wniosków dotyczących durwalumabu w leczeniu DRP (AOTMiT BIP). Jakkolwiek należy zauważyć, że durwalumab może być stosowany w ramach RDTL – w związku z wprowadzeniem Ustawy o Funduszu Medycznym od dnia 26 listopada 2020 r. świadczeniodawcy uprawnieni do

---



finansowania nierefundowanych terapii w ramach RDTL mogą, po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Wojewódzkiego, finansować taką terapię (Ustawa o Funduszu Medycznym).

Liczba ta może wynikać z faktu, że chorzy na DRP nie mogą otrzymać atezolizumabu w ramach RDTL w DRP w związku z tym, że znajduje się on na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (Komunikat MZ).

**Tab. 8. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.**

Wskazanie	Wartość	Źródło
NDRP		
DRP		

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

Liczba chorych, którzy mogliby być realnie leczeni immunoterapią w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP wynosi 721 (570-953) rocznie (patrz rozdz. 3.1.2). Jest to populacja chorych, u których durwalumab mógłby być potencjalnie stosowany (tzw. potencjał rynku, tj. liczba chorych, u których może zostać zastosowany durwalumab, jeśli w całości wyprze z rynku obecnie stosowane terapie).

Strukturę rynku w kolejnych latach przyjęto na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 10.2). Rozpatrywano 3 warianty analizy (patrz rozdz. 3.4):

- wariant główny A zakładający zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku brak obecnie refundacji atezolizumabu (wariant obecny)

oraz dwa warianty dodatkowe:

- wariant B zakładający, że atezolizumab będzie już refundowany (wniosek refundacyjny dla ATE został już oceniony przez AOTMiT, stąd spodziewana jest jego refundacja w najbliższym czasie) nim refundacją objęty zostanie durwalumab;
- wariant C zakładający, że atezolizumab wejdzie do refundacji razem z durwalumabem (wariant alternatywny).

Takie rozróżnienie wariantów B i C było istotne z punktu widzenia budowania struktury rynku w przypadku, gdyby atezolizumab miał być wcześniej objęty refundacją niż durwalumab – struktura ta decyduje o liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia durwalumabem. Ponadto, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jest to jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i

spodziewane jest objęcie refundacją atezolizumabu w I linii leczenia rozległego DRP w przyszłości (co potwierdza odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r.)

Liczoność populacji leczonych durwalumabem docelowo w I i II roku od wprowadzenia do PL oszacowano odpowiednio na:

- [redacted] w wariancie A (tj. w wariancie głównym zakładającym zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku brak obecnie refundacji atezolizumabu),

a wariantach dodatkowych na:

- [redacted] w wariancie B (zakładającym, że atezolizumab jest już refundowany),
- [redacted] w wariancie C (zakładającym, że atezolizumab wejdzie do refundacji razem z durwalumabem).

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

### 3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.”

W związku z pomijalnymi kosztami ponoszonymi przez świadczeniobiorców w trakcie terapii drobnokomórkowego raka płuc, w szczególności braku współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego, analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (brak uwag ze strony analityków; Zlecenie 31/2020).

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

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

durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karbo- lub cisplatyną) z etopozydem i platyną (karbo- lub cisplatyną) wynosiła 63 lata (Paz-Ares 2019).

### 3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Art. 11. ust. 3 pkt. 3; Ustawa refundacyjna 2011), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji.

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

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ 2021, AOTMiT 2016).

### 3.4 Scenariusze porównywane

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną obecnie stosowane są głównie 2 schematy w pierwszej linii leczenia DRP: etopozyd + karboplatyna, etopozyd + cisplatyna (PTOK 2019). Schematy te uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq), w związku z czym w niniejszej analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym. Koszty ich stosowania również są porównywalne (patrz wyniki deterministycznej analizy wrażliwości zakładającej stosowanie w ramach platyny tylko karboplatynę albo tylko cisplatynę).

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, będzie refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w I linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono **dodatkowo** analizę z uwzględnieniem wariantów, w których założono, że atezolizumab zostanie objęty refundacją przed durwalumabem lub zostanie objęty refundacją w tym samym czasie co durwalumab (wyniki tych analiz przedstawiono w aneksie jedynie dla wariantu podstawowego [tj. bez wariantu minimalnego i maksymalnego w odniesieniu do liczebności populacji] w związku z dodatkowym charakterem przeprowadzonych analiz; w wariantcie B założono, że atezolizumab będzie już refundowany nim refundacją zostanie

objęty durwalumab, a w wariantcie C założono, że atezolizumab wejdzie do refundacji razem z durwalumabem).

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatyną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w Analizie ekonomicznej). Stosowanie karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatyną jest pożądane.

**W związku z tym, że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w leczeniu DRP, analiza główna (tzw. wariant A) dotyczy sytuacji, w której refundowane są etopozyd + platyna ± durwalumab** (sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego).

Durwalumab nie jest obecnie refundowany w ramach leczenia DRP. W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak stosowania durwalumabu w populacji docelowej<sup>1</sup> i w związku z tym utrzymanie obecnej struktury terapii w kolejnych latach,
- scenariusza nowego<sup>2</sup>, zakładającego finansowanie durwalumabu w ramach nowego programu lekowego, tj. zmianę obecnej struktury terapii w kolejnych latach, w związku z czym w ramach tego scenariusza są refundowane następujące terapie - patrz tabela poniżej.

Podsumowanie terapii stosowanych w ramach scenariuszy istniejącego i nowego w przypadku różnych wariantów analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 11. Podsumowanie terapii stosowanych w ramach scenariuszy istniejącego i nowego w przypadku różnych wariantów analizy.**

Populacja	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
WARIANT A (ZAKŁADAJĄCY BRAK REFUNDACJI ATEZOLIZUMABU)		
Durwalumab + etopozyd + platyna	-	+
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna	-	-

<sup>1</sup> Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

<sup>2</sup> Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

Populacja	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Etopozyd + platyna	+	+
<b>WARIANT B (ZAKŁADAJĄCY, ŻE ATEZOLIZUMAB BĘDZIE JUŻ REFUNDOWANY NIEM RE FUNDACJĄ ZOSTANIE OBJĘTY DURWALUMAB)</b>		
Durwalumab + etopozyd + platyna	-	+
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna	+	+
Etopozyd + platyna	+	+
<b>WARIANT C (ZAKŁADAJĄCY BRAK RE FUNDACJI ATEZOLIZUMABU OBECNIE I JEDNOCZEŚNIE WPROW ADZENIE ATE DO RE FUNDACJI RAZEM Z DUR)</b>		
Durwalumab + etopozyd + platyna	-	+
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna	-	+
Etopozyd + platyna	+	+

Strukturę rynku w ramach rozpatrywanych scenariuszy w kolejnych latach przyjęto na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 10.2) i zebrano w tabeli poniżej.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

[REDAKTOWANE]			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W oparciu o strukturę rynku przedstawioną w powyższej tabeli i liczebność populacji oszacowaną w rozdz. 3.1.2 liczebności chorych leczonych poszczególnymi terapiami przedstawiono w poniższej tabeli.

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

### 3.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) – wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej przy założeniu braku dyskontowania. Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są



pomijalnie małe. Opis kosztów jednostkowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co 1 tydzień, zgodnie z długością cyklu w modelu – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy).

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

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane z badania CASPIAN, dane literaturowe (w tym z dostępnych zleceń w DRP i NDRP opublikowanych na stronie AOTMiT; AOTMiT BIP) oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W związku z pomijalnymi kosztami ponoszonymi przez świadczeniobiorców w trakcie terapii drobnokomórkowego raka płuc, w szczególności braku współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego, analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (brak uwag ze strony analityków; Zlecenie 31/2020).

Dawkowanie leków stosowanych przed progresją w ramieniu DUR+EP i EP oraz długość tych terapii przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN. Terapie kolejnych linii (najczęstsze) i ich odsetek oraz odsetek chorych leczonych radioterapią oszacowano w oparciu o badanie CASPIAN. Schematy dawkowania w kolejnych liniach ustalono na podstawie polskich zaleceń dotyczących leczenia raka płuca (PTOK 2019).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - **[REDAKOWANA]** durwalumabu - **[REDAKOWANA]**
    - koszty leków wchodzących w skład chemioterapii (stosowanej przed progresją oraz w ramach kolejnych linii leczenia) oszacowano w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując najbardziej aktualny koszt (Komunikaty DGL);
    - koszty atezolizumabu - Obwieszczenie MZ (brak jest danych sprzedażowych ATE w DRP);
- koszty procedur medycznych i leczenia zdarzeń niepożądanych:

- o programy lekowe (hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu, diagnostyka w programie) – Zarządzenie 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - o chemioterapia (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków, okresowa ocena skuteczności chemioterapii) – Zarządzenie Nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - o ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wizyty specjalistyczne) – Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - o leczenie szpitalne – wyceny hospitalizacji w ramach grup JGP (Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) ważone liczbą hospitalizacji w roku 2019 (Statystyki JGP) lub publikacja Ługowska 2012 (wartość skorygowana o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2020; GUS Zdrowie);
  - o radioterapia – w oparciu o raport „Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna `2016” (Dylewska 2016; skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020; GUS Zdrowie);
- koszty opieki końca życia:
    - o w oparciu o opinie ekspertów w analizie dla niwolumabu (Niwolumab 107/2016; skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020; GUS Zdrowie).

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

### 3.5.1.1 Charakterystyka pacjentów

Charakterystykę pacjentów pod kątem parametrów uwzględnianych w obliczeniach dawek leków, przyjętą w oparciu o badanie CASPIAN (patrz Analiza ekonomiczna) zebrano w poniższej tabeli. Parametry te pochodzą z populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) w badaniu CASPIAN, tj. dorosłych pacjentów (w wieku  $\geq 18$  lat) z udokumentowanym histologicznie lub cytologicznie ES-SCLC (postać rozległa DRP) z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania (tj. uznanych za odpowiednich do chemioterapii platyną). Oczekuje się, że populacja ta będzie reprezentatywna dla populacji w praktyce klinicznej.

Tab. 14. Charakterystyka pacjentów.

Parametr	Wartość	Źródło
Powierzchnia ciała, m <sup>2</sup>	■	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała z badania CASPIAN*, przy zastosowaniu wzoru Dubois

Klirens kreatyniny, mVmin	■	CASPIAN CSR
------------------------------	---	-------------

### 3.5.1.2 Koszty podania

Wszystkie leki uwzględnione w niniejszej analizie mają dożylną drogę podania:

- Durwalumab podawany jest w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę (Imfinzi ChPL).
- Początkowa dawka atezolizumabu musi być podana przez 60 minut w infuzji dożylną - jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut (Tecentriq ChPL).
- Karboplatyna podawana jest w infuzji dożylną przez 15 - 60 minut (Carbomedac ChPL).
- Cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin (Cisplatinum Accord ChPL).
- Etopozyd podawany jest drogą powolnej infuzji dożylną, zwykle przez okres 30 do 60 minut (Etopozyd Accord ChPL).
- Topotekan podawany jest w 30-minutowym wlewie dożylnym (Topotecanum Accord ChPL).

Założono, że wszystkie te leki będą podawane w ramach hospitalizacji jednodniowej - onkologicznej lub w ramach programu lekowego (patrz tabela poniżej), analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (Zlecenie 31/2020). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu.

Tab. 15. Koszty podania terapii.

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	Procedura (Zarządzenie)
Schematy immunoterapia+chemioterapia stosowane w pierwszej linii leczenia w ramach DUR+EP oraz ATE+EC*	486,72	hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (29/2021/DGL)
Schematy chemioterapii stosowane w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia w ramach EP oraz topotekan stosowany w ramach kolejnych linii leczenia po progresji	389,92	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (28/2021/DGL)

\* należy zauważyć, że durwalumab w fazie późniejszej, tj. podtrzymującej podawany jest z mniejszą częstotliwością niż atezolizumab (4 tyg. vs 3 tyg.) zgodnie z ChPL.

### 3.5.1.3 Koszty terapii przed progresją

Dawkowanie leków stosowanych przed progresją w ramieniu DUR+EP, EP przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN (Paz-Ares 2019) a dawkowanie ATE+EC przyjęto w oparciu o badanie

IMpower133 (Horn 2018) – patrz tabela poniżej. Długość terapii przyjęto zgodnie z TTD z badania CASPIAN (długość terapii dla ATE+EC jak dla DUR+EP; patrz Analiza ekonomiczna).

**Tab. 16. Schematy podawania terapii przed progresją (interwencja i komparator).<sup>^</sup>**

Terapie	DUR+EP**	ATE+EC***	EP**	Liczba dni podań w cyklu	Długość cyklu
Immunoterapia faza indukcji (w skojarzeniu z chemioterapią jak niżej), mg/d – 4 pierwsze cykle	1500	1200	na	1	3-tyg.
Etopozyd, mg/m <sup>2</sup> /d	90*	100	90*	3	3-tyg.
Karboplatyna, AUC/d	5,5*	5	5,5*	1	3-tyg.
Cisplatyna, mg/m <sup>2</sup> /d	77,5*	na	77,5*	1	3-tyg.
Immunoterapia leczenie podtrzymujące (w monoterapii), mg/d – po 4 cyklach	1500	1200	na	1	4-tyg. DUR, 3-tyg. ATE

na - nie dotyczy (arg. *not applicable*); <sup>^</sup> [redacted], a w ramieniu ATE+EC przyjęto z kolei: ATE 94,9%, karboplatyna 92,3%, etopozyd 89,4% (Liu 2021 - IMpower133); \* przyjęto średnią z zakresu dawkowania tych leków w badaniu CASPIAN; \*\* dawkowanie przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN (Paz-Ares 2019); \*\*\* dawkowanie przyjęto w oparciu o badanie IMpower133 (Horn 2018).

Koszty durwalumabu oszacowano na podstawie ceny podanej przez Wnioskodawcę (patrz rozdz. 2). Koszt ATE przyjęto z listy leków refundowanych (brak jest danych sprzedażowych ATE w DRP; Obwieszczenie MZ). Koszty leków wchodzących w skład chemioterapii oszacowano w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując najbardziej aktualny koszt (Komunikaty DGL) - patrz tabela poniżej.

**Tab. 17. Koszty jednostkowe leków (ceny hurtowe brutto).**

Terapie	Koszt jednostkowy, PLN/mg	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Atezolizumab	16,97	Obwieszczenie MZ
Etopozyd	0,17	Komunikaty DGL
Karboplatyna	0,22	Komunikaty DGL
Cisplatyna	0,52	Komunikaty DGL

Koszty 1 cyklu terapii stosowanych przed progresją przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 16 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.5.1.1 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.5.1.2 zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 18. Koszty 1 cyklu terapii przed progresją (interwencja i komparator), PLN.\***

Parametr	Koszty, PLN
DUR+EP, cykle 1-4, podanie leków	1 460,16

Parametr	Koszty, PLN
DUR+EP, cykle 1-4, nabycie leków:	
██████████	██████████
Etopozyd	82,96
Karboplatyna	146,01
Cisplatyna	74,03
Łącznie, populacja ITT	██████████
Łącznie, chorzy leczeni karboplatyną (analiza wrażliwości)	██████████
Łącznie, chorzy leczeni cisplatyną (analiza wrażliwości)	██████████
DUR, cykle 5+, podanie leków	<b>486,72</b>
DUR, cykle 5+, nabycie leków:	
██████████	██████████
Łącznie, niezależnie od populacji	██████████
EP, podanie leków	<b>1 169,76</b>
EP, nabycie leków:	
Etopozyd	82,96
Karboplatyna	146,01
Cisplatyna	74,03
Łącznie, populacja ITT	<b>210,98</b>
Łącznie, chorzy leczeni karboplatyną (analiza wrażliwości)	<b>228,98</b>
Łącznie, chorzy leczeni cisplatyną (analiza wrażliwości)	<b>156,99</b>
ATE+EC, cykle 1-4, nabycie leków	<b>1 460,16</b>
ATE+EC, cykle 1-4, podanie leków:	
Atezolizumab	19 320,41
Etopozyd	82,41
Karboplatyna	132,74
Łącznie	<b>19 535,56</b>
ATE, cykle 5+, podanie leków	<b>486,72</b>
ATE, cykle 5+, nabycie leków:	
Atezolizumab	19 320,41
Łącznie	<b>19 320,41</b>

\* przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 16 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.5.1.1 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.5.1.2.

### 3.5.1.4 Koszty monitorowania

W analizie uwzględniono odmienne raportowanie dla chorych leczonych w ramach programu lekowego i poza nim oraz dla chorych nieleczonych.

#### Monitorowanie w programie lekowym

Dla ramienia durwalamabu i atezolizumabu koszty monitorowania przed progresją oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w dostępnych na moment składania wniosku programach lekowych leczenia NDRP (założenie), tj. w programie lekowym B.6. „Leczenie

niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 29/2021/DGL – patrz tabela poniżej. Nie ma produktu rozliczeniowego dedykowanemu DRP, dlatego założono, że w przypadku objęcia refundacją koszty monitorowania DRP będą analogiczne jak NDRP.

**Tab. 19. Koszt monitorowania w trakcie leczenia durwalumabem i atezolizumabem.**

Zarządzenie	Nazwa	Ryczałt roczny na pacjenta, PLN	Koszt na tydzień, PLN
29/2021/DGL	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00	75,26

### Standardowe monitorowanie w trakcie leczenia poza programem lekowym

Koszty monitorowania w trakcie leczenia poza programem lekowym, tj. samą chemioterapią w pierwszej linii leczenia (EP) albo w ramach kolejnych linii leczenia (EP lub topotekan, patrz rozdz. 3.5.1.5), przyjęto, że odpowiadają okresowej ocenie skuteczności chemioterapii, jak w zleceniu 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (Zlecenie nr 31/2020, Zarządzenie nr 180/2019/DGL) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 20. Koszt monitorowania w trakcie chemioterapią (poza programem lekowym).**

Zarządzenie	Nazwa	Koszt miesięczny*, PLN	Koszt na tydzień, PLN
180/2019/DGL	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	62,19

\* „Świadczenie może być rozliczane: a) raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta lub b) raz na 3 miesiące, w przypadku poniesienia przez świadczeniodawcę uzasadnionych kosztów badań, w wysokości trzykrotnej wartości rozliczenia miesięcznego” (Zarządzenie nr 180/2019).

### Standardowe monitorowanie u chorych nieleczonych

U chorych nieleczonych (przerwanie leczenia DUR+EP, ATE+EC, EP oraz kolejnych linii leczenia) przyjęto, że koszt miesięczny monitorowania będzie równy kosztowi jednej wizyty odpowiadającej świadczeniu „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (podobnie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP; Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 21. Koszt monitorowania u chorych, którzy przerwali leczenie.**

Zarządzenie	Nazwa	Koszt miesięczny na pacjenta*, PLN	Koszt na tydzień, PLN
25/2020/DSOZ	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	17,25

\* założono 1 wizytę na miesiąc.

### 3.5.1.5 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia

#### Farmakoterapia



W ramach leczenia aktywnego po progresji choroby uwzględniono najczęstsze terapie stosowane w badaniu CASPIAN w kolejnych liniach leczenia, tj. topotekan w monoterapii oraz skojarzenie etopozydu z platyną (w celu oszacowania kosztów rozbito tę terapię na terapię etopozyd + karboplatyna i etopozyd + cisplatyna; CASPIAN IPD), co jest zgodne z zaleceniami polskimi (PTOK 2019, Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca, Polska Grupa Raka Płuca).

Długość terapii przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN w podziale na drugą linię oraz trzecią i kolejne linie leczenia (CASPIAN IPD).<sup>3</sup> Koszt całkowity terapii aktywnych stosowanych po progresji naliczany jest w modelu jako koszt jednorazowy.

Tab. 22. Farmakoterapia stosowana w kolejnych liniach leczenia.

Terapie	DUR+EP (przyjęto dla ATE+EC)	EP	Źródło
Terapie aktywne stosowane po progresji, odsetek chorych			
Udział terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia*, %			
Topotekan			
Etopozyd + karboplatyna			
Etopozyd + cisplatyna			
Długość terapii w 2./3. linii, miesiące			
Chemioterapia jednolekowa			
Chemioterapia wielolekowa			



Terapie	DUR+EP (przyjęto dla ATE+EC)	EP	Źródło
Długość terapii w kolejnych liniach łącznie, tygodnie			
Topotekan	■	■	Oszacowano w oparciu o powyższe dane
Etopozyd + karboplatyna	■	■	
Etopozyd + cisplatyna	■	■	

\* wybrano najczęstsze terapie stosowane w badaniu CASPIAN, pozostałe pominięto a udziały wybranych przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%.

Schematy dawkowania ustalono na podstawie polskich zaleceń dotyczących leczenia raka płuca (PTOK 2019).

**Tab. 23. Schematy podawania terapii aktywnych po progresji.**

Terapie	Dawkowanie	Źródło
Topotekan	1,5 mg/m <sup>2</sup> dożylnie – dzień 1.-5., co 21 dni	PTOK 2019
Etopozyd + karboplatyna	jak w pierwszej linii leczenia	PTOK 2019
Etopozyd + cisplatyna	jak w pierwszej linii leczenia	PTOK 2019

Koszty leków wchodzących w skład chemioterapii oszacowano w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując najbardziej aktualny koszt (Komunikaty DGL) - patrz tabela poniżej.

**Tab. 24. Koszty jednostkowe leków.**

Terapie	Koszt jednostkowy, PLN/mg	Źródło
Topotekan	66,23	Komunikaty DGL
Etopozyd	0,17	Komunikaty DGL
Karboplatyna	0,22	Komunikaty DGL
Cisplatyna	0,52	Komunikaty DGL

Koszty 1 cyklu terapii stosowanych po progresji przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 23 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.5.1.1 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.5.1.2 zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 25. Koszty 1 cyklu terapii aktywnej po progresji, PLN.\***

Terapie	Koszty 1 cyklu*			Koszt całej terapii**	
	Nabycie leków	Podanie	Łącznie	DUR+EP/ ATE+EC	EP
Topotekan	364,25	779,84	1 144,09	4 484	3 952
Etopozyd + karboplatyna	228,98 (etopozyd 82,96 + karboplatyna 146,01)	1 169,76	1 398,74	5 915	5 430



Terapie	Koszty 1 cyklu*			Koszt całej terapii**	
	Nabycie leków	Podanie	Łącznie	DUR+EP/ ATE+EC	EP
Etopozyd + cisplatyna	156,99 (etopozyd 82,96 + cisplatyna 74,03)	1 169,76	1 326,75	6 014	5 431
Łącznie***				<b>5 238</b>	<b>4 768</b>

\* przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 23 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.5.1.1 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.5.1.2; \*\* przy uwzględnieniu długości terapii jak w Tab. 22; \*\*\* przy uwzględnieniu odsetków poszczególnych terapii jak w Tab. 22.

## Radioterapia

W badaniu CASPIAN po przerwaniu podania leków badanych (DUR+EP i EP) część chorych otrzymywała radioterapię, w tym PCI w związku z częstymi przerzutami do mózgu u chorych z DRP.

W momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1. [REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie PCI tylko w grupie kontrolnej w badaniu CASPIAN nie wpłynęło ani na częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN, OS, PFS czy bezpieczeństwo (patrz rozdz. 10 w Analizie klinicznej lub 5 w Analizie ekonomicznej ; Paz-Ares 2019 LBA89, Chen 2020 plakat). Jednakże stosowanie PCI jest związane oczywiście z dodatkowymi kosztami, stąd, w związku z tym, że zgodnie z ChPL Imfinzi procedura ta możliwa jest do wykonania w czasie prowadzenia terapii durwalumabem, w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie udział PCI w ramieniu DUR taki jak w ramieniu EP z badania CASPIAN. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano pominięcie kosztu PCI w ramieniu DUR.

Średni koszt kursu radioterapii otrzymywanego po progresji na pacjenta został przypisany do odsetka pacjentów otrzymujących radioterapię z odjęciem PCI (uwzględnione w modelu osobno, patrz rozdz. 3.5.1.6) wg badania CASPIAN (koszt jednorazowy).

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

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

[REDACTED]

Koszt radioterapii przyjęto w oparciu o raport „Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna `2016” (Dylewska 2016) jak w zleceniu 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu

DRP. Zgodnie ze wspomnianym raportem w ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z NFZ w zakresie radioterapii w 2015 roku sprawozdano i rozliczono w Polsce świadczenia dla 11 870 pacjentów z nowotworem płuca o wartości 123,3 mln zł. Średni koszt radioterapii oszacowano zatem na 10 387,12 PLN. Koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020. Ostatecznie koszt radioterapii oszacowano na 11 503,46 PLN.

**Tab. 27. Koszt radioterapii.**

Kategoria	Koszt	Źródło danych
PCI	11 503,46*	Zlecenie nr 31/2020, Dylewska 2016

\* średni koszt radioterapii, tj. 10 387,12 PLN, skorygowany o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020 (110,7%).

### 3.5.1.6 Koszty PCI

Średni koszt kursu profilaktycznego napromieniania czaszki (ang. *prophylactic cranial irradiation*, PCI) na pacjenta został przypisany do odsetka pacjentów, którzy go otrzymali w momencie przerwania terapii początkowej w modelu (koszt jednorazowy) – patrz tabela poniżej.

W momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1.

Zastosowanie PCI tylko w grupie kontrolnej w badaniu CASPIAN nie wpłynęło ani na częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN, OS, PFS czy bezpieczeństwo (patrz rozdz. 10 w Analizie klinicznej lub 5 w Analizie ekonomicznej; Paz-Ares 2019 LBA89, Chen 2020 plakat). Jednakże stosowanie PCI jest związane oczywiście z dodatkowymi kosztami, stąd, w związku z tym, że zgodnie z ChPL Imfinzi procedura ta możliwa jest do wykonania w czasie prowadzenia terapii durwalumabem, w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie udział PCI w ramieniu DUR taki jak w ramieniu EP z badania CASPIAN. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano pominięcie kosztu PCI w ramieniu DUR.

W badaniu IMpower133 stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu według lokalnej praktyki dozwolone było w fazie podtrzymującej w obu ramionach – 22 (11%) pacjentów w każdej grupie otrzymało profilaktyczne napromienianie czaszki (Liu 2021).

Koszt PCI przyjęto w oparciu o raport „Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016” (Dylewska 2016) jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (Zlecenie 31/2020). Zgodnie ze wspomnianym raportem w ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z NFZ w zakresie radioterapii w 2015 roku sprawozdano i rozliczono w Polsce świadczenia dla 11 870 pacjentów z nowotworem płuca o wartości 123,3 mln zł. Średni koszt radioterapii oszacowano zatem na 10 387,12 PLN. Koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020. Ostatecznie koszt radioterapii oszacowano na 11 503,46 PLN.

Tab. 29. Koszt PCI.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
PCI	11 503,46*	Zlecenie nr 31/2020, Dylewska 2016

\* średni koszt radioterapii, tj. 10 387,12 PLN, skorygowany o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2015-2020 (110,7%).

### 3.5.1.7 Koszty opieki końca życia

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną opieką w miesiącach poprzedzających zgon.

Koszt opieki końca życia oszacowano jak w zleceniu 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP, zleceniu 16/2018 dla atezolizumabu w leczeniu NDRP i zleceniu 107/2016 dla niwolumabu (Zlecenie nr 31/2020, Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016) – patrz tabela poniżej. Jest on taki sam niezależnie od analizowanego ramienia.

Koszt opieki końca życia wyznaczony w oparciu o opinie ekspertów w analizie dla niwolumabu wyniósł 6 398,28 zł na jednego pacjenta. Koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020 (GUS Zdrowie). Ostatecznie koszt opieki końca życia jednego pacjenta oszacowano na 7 085,93 PLN.

Tab. 30. Koszt opieki końca życia.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
Opieka końca życia	7 085,93*	Zlecenie nr 31/2020, Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016, GUS Zdrowie

\* 6 398,28 PLN skorygowane o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020 (110,7%; Niwolumab 107/2016, GUS Zdrowie). Przyjęto koszt wyznaczony z perspektywy NFZ – koszt z perspektywy łącznej NFZ+pacjenta był wyższy jedynie o około 70 PLN (6 471,01 PLN vs 6 398,28 PLN), zatem rozróżnienie dwóch perspektyw miałoby pomijalny wpływ na koszt (Niwolumab 107/2016, Zlecenie nr 31/2020).

### 3.5.1.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane są uwzględnione w modelu jako jednorazowe zdarzenie w pierwszym cyklu. Biorąc pod uwagę wcześniejsze trendy w modelowaniu zdarzeń niepożądanych w onkologii, w analizie uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Events*, TRAE) stopnia 3. lub 4., występujące w ramieniu

DUR+EP lub EP u ponad 2% chorych w badaniu CASPIAN. Uważa się, że mają one znaczący wpływ zarówno na koszty leczenia, jak i na jakość życia pacjenta.

Odsetki pacjentów, u których raportowano ZN uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (dotyczą populacji ITT badania CASPIAN). Dla atezolizumabu przyjęto takie same odsetki jak dla durwalumabu w związku z brakiem wykazania przewagi jednego leku nad drugim (patrz Analiza kliniczna).

**Tab. 31. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględnione w modelu (data odcięcia 27.01.202, CASPIAN CSR).\***

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3./4.	DUR+EP (przyjęto dla ATE+EC)	EP
Niedokrwistość	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■
Leukopenia	■	■
Zwiększona aktywność lipazy	■	■
Nudności/wymioty	■	■
Neutropenia	■	■
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	■
Zmniejszona liczba płytek krwi	■	■
Trombocytopenia	■	■
Zmniejszona liczba białych krwinek	■	■

\* stopnia 3./4. występujące w ramieniu DUR+EP lub EP u ponad 2% chorych w badaniu CASPIAN.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stanowią jednorazowe naliczenie w pierwszym cyklu w modelu. Do zdarzeń niepożądanych (ZN) uwzględnionych w modelu (patrz wyżej) przypisano koszty leczenia na podstawie:

- publikacji Ługowska 2012 - wartość dla neutropenii oraz nudności/wymiotów skorygowana o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2020 (Ługowska 2012, GUS Zdrowie); założono, że wartość dla gorączki neutropenicznej odpowiada wartości dla neutropenii;
- wyceny świadczenia specjalistycznego 2 go typu z katalogu AOS dla parametrów laboratoryjnych (Zarządzenie 25/2020/DSOZ);
- wyceny hospitalizacji odpowiednich grup JGP ważonej liczbą hospitalizacji w roku 2019 (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP) dla pozostałych zdarzeń (patrz tabela poniżej).

**Tab. 32. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.**

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3/4	Koszt ZN, PLN	Źródło
Niedokrwistość	1 306,21	wycena hospitalizacji dla grup S05-S07 ważona liczbą hospitalizacji (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3/4	Koszt ZN, PLN	Źródło
Gorączka neutropeniczna	6 339,20	Jak neutropenia (założenie)
Leukopenia	1 306,21	wycena hospitalizacji dla grup S05-S07 ważona liczbą hospitalizacji (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP)
Zwiększona aktywność lipazy	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)
Nudności/wymioty	3 292,22	Ługowska 2012 + inflacja*
Neutropenia	6 643,48	Ługowska 2012 + inflacja*
Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)
Zmniejszona liczb płytek krwi	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)
Trombocytopenia	1 306,21	wycena hospitalizacji dla grup S05-S07 ważona liczbą hospitalizacji (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP)
Zmniejszona liczba białych krwinek	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)

ZN - zdarzenie niepożądane; \* skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie”.

### 3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- populacja docelowa wskazana we wniosku została określona na podstawie badania ankietowego (z wykorzystaniem danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy) przeprowadzonego wśród ██████████ (patrz rozdz. 10.2) – ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co 1 tydz. – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- strukturę leczenia pierwszej linii rozległej postaci DRP przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego;
  - przyjęto, że obecnie chorzy leczeni są (scenariusz istniejący): EC oraz ewentualnie ATE+EC w ramach analizy dodatkowej (patrz rozdz. 3.4);
  - przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania durwalumabu pacjenci będą leczeni durwalumabem w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), a nowy rynek leków będzie się składał z DUR+EP, EP oraz ewentualnie ATE+EC w ramach analizy dodatkowej (patrz rozdz. 3.4);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej;

- wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- w analizie uwzględniono koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej;
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (przyjęto, że można uznać, tak jak w zleceniu dla atezolizumabu w leczeniu DRP, że jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta; Zlecenie 31/2020).

### 3.7 Dyskontowanie

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

### 3.8 Analiza wrażliwości

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

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

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

Tab. 33. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
SA 1	Skuteczność - model typu PSM jako najpowszechniej stosowany (rozkłady jak w Tab. 14 w Analizie ekonomicznej)	Skuteczność - model typu semi-Markowa (rozkłady jak w Tab. 94 w Analizie ekonomicznej) - drugi typ modelu stosowany w tego typu analizach	3.4.2, 3.4.4.4, 8.2 Analizy ekonomicznej
SA 2	Przeżycie całkowite - rozkład sklepany szans 3-węzłowy* (wybrany)	sklejany szans 1-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwolumabu	3.4.4.1 Analizy ekonomicznej

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
SA 3	w oparciu o wiarygodność kliniczną - analizę 5-letnich odsetków przeżyć oraz porównanie z PFS, dokładność dopasowania, przewidywania kliniczne, kryteria statystyczne i dopasowanie wizualne)	sklejany ryzyka 3-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion	
SA 4	Przeżycie wolne od progresji choroby - rozkład sklejany ryzyka 3-węzłowy* (wybrany w oparciu o inspekcję wizualną w porównaniu do danych z badania CASPIAN) i opinie ekspertów oraz dopasowanie statystyczne)	sklejany ryzyka 2-węzłowy* - rozkład z drugim najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion	3.4.4.2 Analizy ekonomicznej
SA 5		sklejany szans 2-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwolumabu (i jednocześnie trzeci najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion)	
SA 6	Czas do przerwania leczenia - rozkład sklejany ryzyka 2-węzłowy* (najlepiej dopasowany pod względem kryteriów statystycznych dla ramienia DUR i jednocześnie drugi najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion)	sklejany ryzyka 3-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion	3.4.4.3 Analizy ekonomicznej
SA 7		sklejany szans 2-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla etopozydu	
SA 8	Koszty podania terapii I linii zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.5.1	Koszty podania terapii I linii z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	3.5.1.2
SA 9		Koszty podania terapii I linii z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 10	Koszty monitorowania zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.5.1	Koszty monitorowania z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	3.5.1.4
SA 11		Koszty monitorowania z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
SA 12	Koszty jednorazowe zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.5.1	Koszty jednorazowe z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	3.5.1.5, 3.5.1.6, 3.5.1.7, 3.5.1.8
SA 13		Koszty jednorazowe z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 14	Udział karboplatyny i cisplatyny w kosztach wg badania klinicznego CASPIAN (75%:25%)	100% udziału karboplatyny (założenie arbitralne - wartość skrajną)	3.5.1.3
SA 15		0% udziału karboplatyny (założenie arbitralne - wartość skrajną)	
SA 16			3.5.1.5, 3.5.1.6

\* dla obu ramion.

### 3.9 Walidacja modelu

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

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.



## 4 Wyniki analizy

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

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

Wyniki dotyczą wariantu głównego analizy zakładającego, zgodnie ze stanem aktualnym na dzień złożenia analizy, że atezolizumab nie jest obecnie refundowany (terapia ATE+EC nie została uwzględniona ani w scenariuszu istniejącym, ani w nowym w związku z brakiem informacji kiedy będzie refundowana; wariant A).

Wyniki dla wariantów dodatkowych zakładających finansowanie atezolizumabu w scenariuszu nowym ± istniejącym przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 10.1). W związku z tym, że są to analizy dodatkowe, wyniki dla nich przedstawiono tylko dla wariantu podstawowego.

### 4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2021).

Docelową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia immunoterapią w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia rozległej postaci DRP w ramach programu lekowego (tzw. potencjał populacyjny) oszacowano na [REDACTED] (patrz rozdz. 3.1.2).

Durwalumab aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego leczenia DRP, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego leczenia DRP wynoszą 0 PLN.

Natomiast zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1.3. durwalumab może być stosowany w ramach RDTL. Przyjęto, że rocznie rozpoczyna terapię durwalumabem w ramach RDTL [REDACTED]. Liczba ta może wynikać z faktu, że chorzy na DRP nie mogą otrzymać atezolizumabu w ramach RDTL w DRP w związku z tym, że znajduje się on na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (Komunikat MZ). Zgodnie z art. 47i. 1 Ustawy o Funduszu Medycznym koszt leku jest pokrywany przez Fundusz (płatnika publicznego) w wysokości wynikającej z rachunku lub faktury dokumentującej zakup leku.



ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych) przedstawiono przy założeniu, że płatnik publiczny poniesie koszty terapii durvalumabem w ramach programu lekowego (RDTL w momencie wprowadzenia programu lekowego nie będą miały zastosowania we wnioskowanej populacji chorych).

#### 4.2.1 Wariant podstawowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

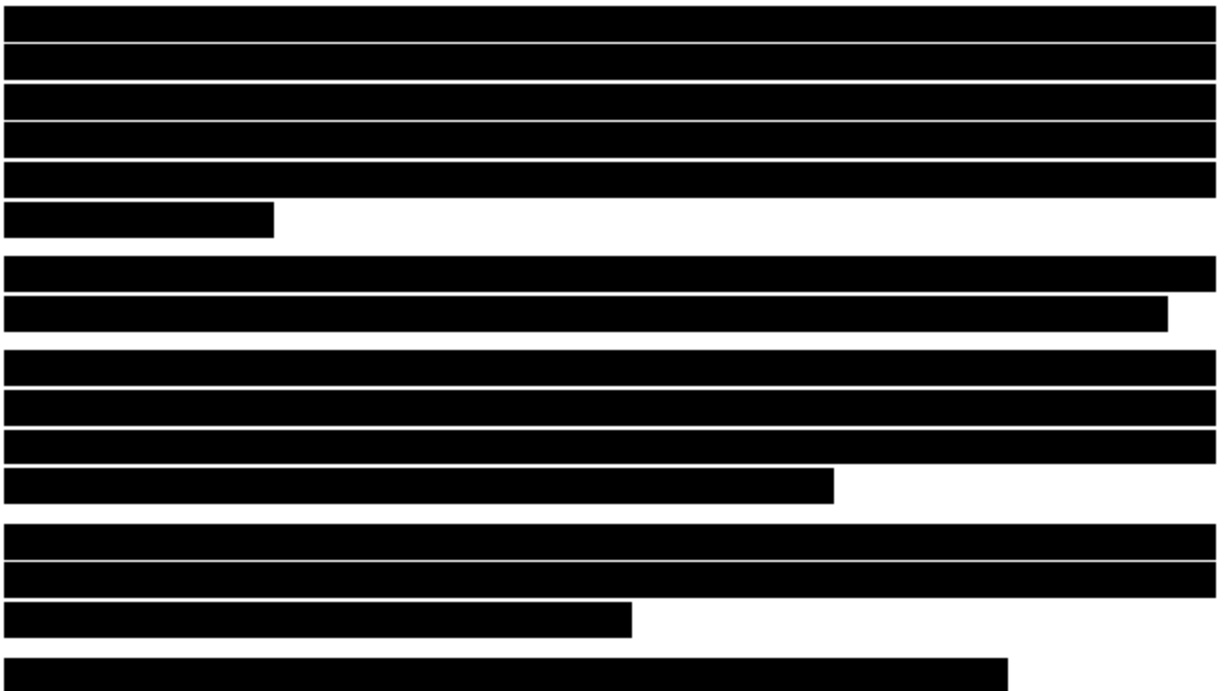
#### 4.2.2 Wariant minimalny

[Redacted text block]





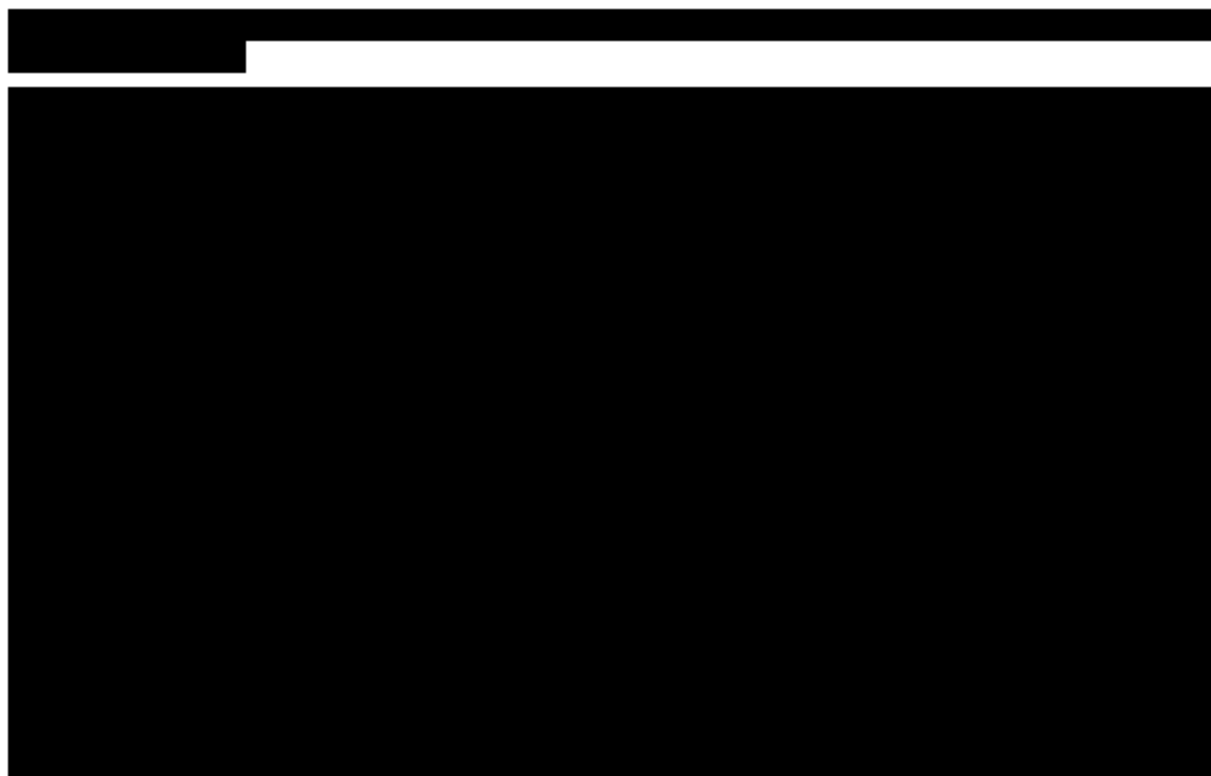
#### 4.2.3 Wariant maksymalny



[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T
[REDACTED]	.	T	T	.	T	T
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	T	T	T	T	T	T

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	.	.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





#### 4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.





### 4.3.1 Wariant podstawowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

#### 4.3.2 Wariant minimalny

[Redacted text block]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

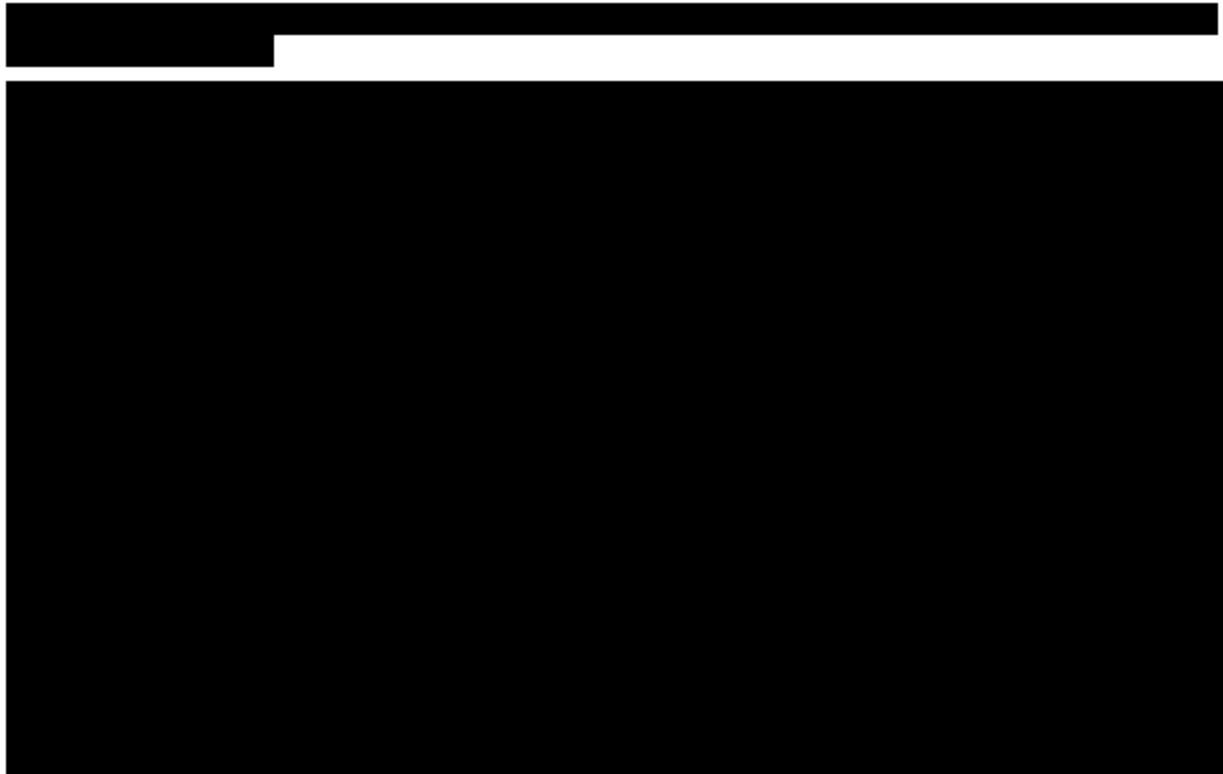
### 4.3.3 Wariant maksymalny

[Redacted text]

[Redacted text]

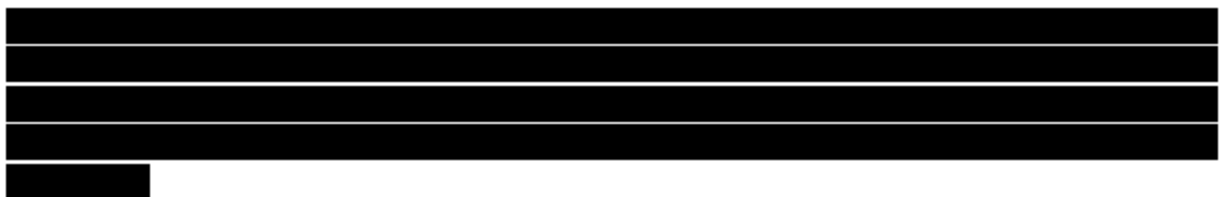
[Redacted text]





#### 4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.







## 5 Analiza racjonalizacyjna

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

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania durwalumabu (w skojarzeniu z etopozydem i platyną – karboplatiną lub cisplatiną) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2021).

## 6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie wskazań dla preparatu durwalumabu 500 mg w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto; obecnie durwalumab refundowany jest w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca; Obwieszczenie MZ). Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

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

Nie uwzględniono kosztów niemedyceńskich i pośrednich ze względu na wiek chorych (raka płuca rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy CASPIAN porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karbo- lub cisplatiną) z etopozydem i platyną (karbo- lub cisplatiną) wynosiła 63 lata (Paz-Ares 2019).

Treść nowego programu lekowego jest zbliżona do treści innych programów dotyczących leczenia NDRP (B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) oraz B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu lub nintedanibu (ICD-10 C 34)<sup>4</sup>) – można zakładać, że realizacja nowego programu będzie odbywać się w tych samych ośrodkach, w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych bądź koszty będzie pomijalnie mały.

---

<sup>4</sup> Obecnie nie ma tego programu - leki z niego zostały włączone do programu B.6.

---

## 7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

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

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego) opcji terapeutycznej. Terapia durwalumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej nowoczesnej opcji leczniczej (immunoterapii) w analizowanym wskazaniu.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji durwalumabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 10.1.1).

## 8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego, analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (brak uwag ze strony analityków; Zlecenie 31/2020). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

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

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania durwalumabu w populacji docelowej i w związku z tym utrzymanie obecnej struktury terapii w kolejnych latach oraz
- scenariusza nowego zakładającego finansowanie durwalumabu (w skojarzeniu z etopozydem i platyną) w ramach nowego programu lekowego, tj. zmianę obecnej struktury terapii w kolejnych latach.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną obecnie stosowane są głównie 2 schematy w pierwszej linii leczenia DRP: etopozyd + karboplatyna, etopozyd + cisplatyną (PTOK 2019). Schematy te uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq), w związku z czym w niniejszej analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym. Atezolizumab nie jest obecnie refundowany w leczeniu DRP, w związku z czym analiza główna dotyczy sytuacji, w której refundowane są etopozyd + platyna ± durwalumab.

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Spodziewane jest, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, będzie refundowany w ramach programu lekowego. Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w I linii leczenia rozległego DRP w przyszłości (co potwierdza odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r., MZ odpowiedź), przedstawiono dodatkowo w aneksie analizę z uwzględnieniem wariantów, w których atezolizumab będzie już refundowany nim refundacją zostanie objęty durwalumab (wariant B) lub że oba leki zostaną objęte w tym samym czasie refundacją (wariant C).

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatiną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w Analizie ekonomicznej). Stosowanie

karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatyną jest pożądane.

Liczebność populacji docelowej została określona na podstawie badania ankietowego (z wykorzystaniem danych literaturowych dotyczących populacji polskiej oraz danych Wnioskodawcy) przeprowadzonego wśród [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny.

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

Ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie oraz przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (ograniczenia patrz rozdz. 5 w Analizie ekonomicznej). Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników (niezdyskontowanych) kosztowych modelu użyteczności (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

[REDAKTOWANE]

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

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karbo- lub cisplatyną) w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane [REDAKTOWANE]

Wariant główny analizy (sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego)

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna dla durwalumabu w analizowanym wskazaniu zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i rekomendowanej przez najnowsze wytyczne kliniczne. Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla durwalumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: *„Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*. Co więcej stanowi ona odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej nowoczesnej opcji leczniczej (immunoterapii) w analizowanym wskazaniu.

## 9 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i dobrej tolerancji w porównaniu do dotychczasowej praktyki klinicznej (chemioterapii). Tym samym utworzenie nowego programu lekowego dla durwalumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra

Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Co więcej stanowi ona odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej nowoczesnej opcji leczniczej (immunoterapii) w analizowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że durwalumab jest jedyną opcją leczniczą wskazywaną w wytycznych klinicznych we wnioskowanej populacji niezależnie od rodzaju stosowanej platyny (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immuno-onkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd niezaspokojona jest potrzeba kliniczna w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ; patrz Analiza problemu decyzyjnego). Durwalumab zatem stanowiłby nowoczesną terapię celowaną stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wnioskowanej populacji, możliwą do zastosowania zarówno z karbo- jak i cisplatyną.



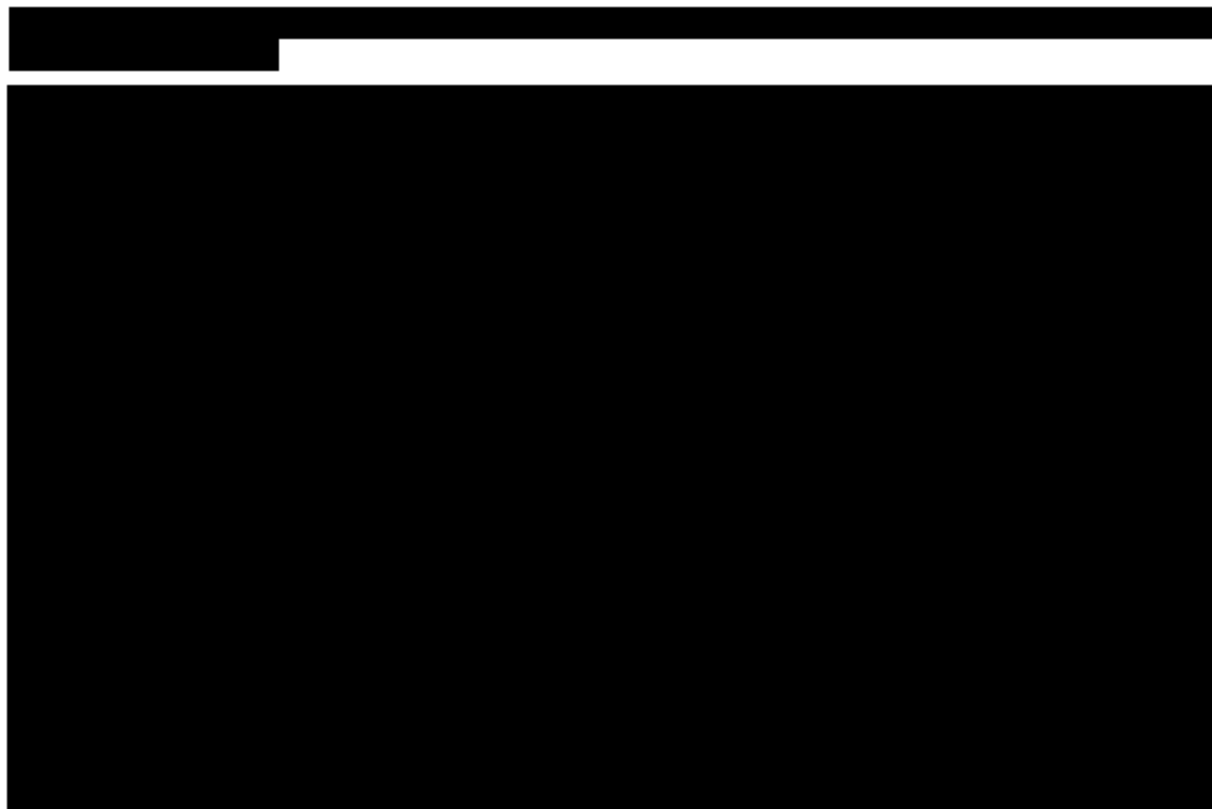


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	T	T	T	T	T	T
[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	T	T	T	T	T	T

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



### **10.1.2 Wariant C zakładający brak refundacji atezolizumabu obecnie i wprowadzenie atezolizumabu do refundacji razem z durwalumabem**

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych durwalumabu w ramach programu lekowego leczenia chorych z DRP [redacted]

Wyniki dotyczą wariantu zakładającego, zgodnie ze stanem aktualnym na dzień złożenia analizy, że atezolizumab nie jest obecnie refundowany i jednocześnie, że atezolizumab wejdzie do refundacji razem z durwalumabem (alternatywna sytuacja, w której MZ będzie czekał z refundacją ATE w celu wprowadzenia obu leków naraz; wariant C).

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ odpowiada kosztom scenariusza istniejącego.

#### **10.1.2.1 Analiza z RSS**



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	.	T	T	.	T	T
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T	T	T



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] ↓	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED] ↓	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED] ↓	[REDACTED]		

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



## 10.3 Aspekty etyczne

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

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

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Tak - w ramach populacji docelowej.

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

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym. W analizowanym wskazaniu **nie jest obecnie refundowana żadna nowoczesna opcja lecznicza (immunoterapia)** a jedynie chemioterapia (która będzie składową wnioskowanej terapii).

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

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

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu wymaga rozszerzenie wskazań dla preparatu durwalumabu 500 mg w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto; obecnie durwalumab refundowany jest w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca; Obwieszczenie MZ).

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

## 10.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1, 3.5	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5,	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8	Tak



## 11 Spis rysunków

[REDACTED]	52
[REDACTED]	54
[REDACTED]	56
[REDACTED]	59
[REDACTED]	61
[REDACTED]	63
[REDACTED]	76
[REDACTED]	78
[REDACTED]	80
[REDACTED]	82

## 12 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
.....	14
.....	14
Tab. 4. Szacowanie wielkość populacji chorych z NDRP.....	17
Tab. 5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	19
Tab. 6. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2012-2018 (KRN). .....	21
Tab. 7. Szacowanie wielkość populacji docelowej w oparciu o wyniki badania ankietowego. .....	21
Tab. 8. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	24
.....	25
.....	26
Tab. 11. Podsumowanie terapii stosowanych w ramach scenariuszy istniejącego i nowego w przypadku różnych wariantów analizy.....	29
.....	30
.....	31
Tab. 14. Charakterystyka pacjentów.....	33
Tab. 15. Koszty podania terapii.....	34
Tab. 16. Schematy podawania terapii przed progresją (interwencja i komparator).^.....	35
Tab. 17. Koszty jednostkowe leków (ceny hurtowe brutto).....	35
Tab. 18. Koszty 1 cyklu terapii przed progresją (interwencja i komparator), PLN.*.....	35
Tab. 19. Koszt monitorowania w trakcie leczenia durwalumabem i atezolizumabem.....	37
Tab. 20. Koszt monitorowania w trakcie chemioterapią (poza programem lekowym).....	37
Tab. 21. Koszt monitorowania u chorych, którzy przerwali leczenie.....	37
Tab. 22. Farmakoterapia stosowana w kolejnych liniach leczenia.....	38
Tab. 23. Schematy podawania terapii aktywnych po progresji.....	39
Tab. 24. Koszty jednostkowe leków.....	39
Tab. 25. Koszty 1 cyklu terapii aktywnej po progresji, PLN.*.....	39
.....	40

Tab. 27. Koszt radioterapii. ....	41
██████████ .....	41
Tab. 29. Koszt PCI.....	42
Tab. 30. Koszt opieki końca życia. ....	42
Tab. 31. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględnione w modelu (data odcięcia 27.01.202, CASPIAN CSR).*	43
Tab. 32. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. ....	43
Tab. 33. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości. ....	45
██████████ .....	49
██████████ .....	50
██████████ .....	51
██████████ .....	53
██████████ .....	53
██████████ .....	55
██████████ .....	55
██████████ .....	56
██████████ .....	58
██████████ .....	59
██████████ .....	60
██████████ .....	61
██████████ .....	62
██████████ .....	62
██████████ .....	63
██████████ .....	75

[REDACTED]	75
[REDACTED]	77
[REDACTED]	77
[REDACTED]	79
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
[REDACTED]	81

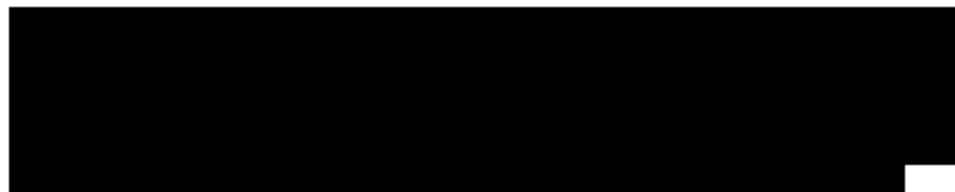


## 13 Piśmiennictwo

- AK Tecentriq** Aestimio. Analiza kliniczna. Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym. Kraków, 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6582-31-2020-zlc> (dostęp 18.02.2021 r.).
- American Cancer Society 2016** Lung Cancer (Non-Small Cell). 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> (dostęp 10.05.2018 r.).
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Antonia 2018 (PACIFIC)** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiet S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn D, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
- AOTMiT 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT BP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna>, dostęp: 18.11.2020 r.
- Atezolizumab 16/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 16/2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc>, dostęp: 18.05.2018 r.
- AWA Keytruda** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.40.2017.
- AWA Tecentriq** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.6.2020.
- AWB Keytruda** Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Keytruda, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/124/AW/124\\_AW\\_4\\_OT\\_4351\\_40\\_Keytruda\\_NDRP\\_AWB\\_2017.11.22.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AW/124_AW_4_OT_4351_40_Keytruda_NDRP_AWB_2017.11.22.pdf) (dostęp 06.02.2019).
- Carbome dac ChPL** Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Carbomedac.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>  
(dostęp 01.11.2020 r.).

**CASPIAN CSR**



**CASPIAN PD**



**Chen 2020 plakat** Plakat konferencyjny: Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 31,2020:9068.

**Chen 2020b** Chen H, Horita N, Ito K, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Oct 17;12:1758835920965841. doi: 10.1177/1758835920965841. eCollection 2020.

**Cisplatinum Accord ChPL** Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cisplatinum Accord. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp 01.11.2020 r.).

**Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, listopad 2016.

**Etopozyd Accord ChPL** Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Etopozyd Accord. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp 01.11.2020 r.).

**Goldman 2021 (CASPIAN)** Goldman JW, Dvorkin M, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4.

**GUS Zdrowie** GUS, Dane wg stanu na 2020.11.05. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych: zdrowie, <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica> (dostęp 16.03.2021 r.).

**HealthQuest 2016** HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, styczeń 2016.

**Horn 2018 (IMpower133)** Horn L, Mansfield AS, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220-9.

<b>Imfinzi ChPL</b>	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imfinzi. <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp 01.10.2020 r.).
<b>Interna Medycyna Praktyczna 2020</b>	Jassem J, Wysocki MW. Pierwotne nowotwory płuc. <i>Interna Medycyna Praktyczna</i> , 2020. akt. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1</a> . (dostęp 26.09.2020).
<b>Karam 2015</b>	Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. <i>Am J Clin Oncol</i> 2015; 38(1):51-54.
<b>Komunikat MZ</b>	Minister Zdrowia. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Warszawa, 12 lutego 2021, <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ws-lekow-nie-finansowanych-w-rdtl">https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ws-lekow-nie-finansowanych-w-rdtl</a> (dostęp 16.03.2021 r.).
<b>Komunikaty DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> (dostęp 16.03.2021 r.).
<b>Kosmidis 1994</b>	Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. <i>Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. Semin Oncol</i> 1994; 21(3 Suppl 6):23-30.
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a> (dostęp 25.09.2020 r.).
<b>Krzakowski 2019</b>	Krzakowski M. Rak płuca: rozpoznawanie i leczenie dzisiaj i jutro. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 25.02.2019. <a href="http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf">http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf</a> (dostęp 06.02.2019 r.).
<b>Liu 2021</b>	Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). <i>J Clin Oncol</i> . 2021 Feb 20;39(6):619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055. Epub 2021 Jan 13.
<b>Ługowska 2012</b>	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>JHPOR</i> 2012;2:41-7.
<b>MPZ</b>	Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia.
<b>MZ odpowiedź</b>	Minister Zdrowia. PLR.050.110.2021.PB. Warszawa, 21 kwietnia 2021.
<b>Niwolumab 107/2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 107/2016. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc</a> , dostęp: 18.05.2018 r.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (dostęp 22.02.2021 r.).
<b>Okamoto 2007</b>	Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients

		with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer 2007; 97(2):162-169.
<b>Paz-Ares (CASPIAN)</b>	2019	Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4.
<b>Paz-Ares LBA89</b>	2019	Paz-Ares L, Goldman JW, et al PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. Annals of oncology 2019;30:v928-9:LBA89.
<b>Polska Grupa Raka Płuca</b>		Krzawkoski M, Orłowski T, Roszkowski K i in. Drobnokomórkowy rak płuca. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007;3(1):1-7.
<b>PTOK 2019</b>		Krzakowski M. Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a> (dostęp 16.07.2019 r.).
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>		Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
<b>Skarlos 1994</b>		Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilias G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative On-cology Group study. Ann Oncol 1994; 5(7):601-607.
<b>Statystyki JGP</b>		Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/</a> (dostęp 18.02.2021 r.).
<b>Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca</b>		Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca. Drobnokomórkowy rak płuca. Leczenie, <a href="https://www.rakpluca.szczecin.pl/DRP-leczenie.htm">https://www.rakpluca.szczecin.pl/DRP-leczenie.htm</a> (dostęp 10.11.2020 r.).
<b>Szczeklik 2016</b>		Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
<b>Tecentriq ChPL</b>		European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Tecentriq. <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp 01.10.2020 r.).
<b>Topotecanum Accord ChPL</b>		Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Topotecanum Accord. <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1</a> (dostęp 01.11.2020 r.).
<b>Ustawa Funduszu Medycznym</b>	o	Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym. Dz.U. 2020 poz. 1875. <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001875">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001875</a> (dostęp 08.03.2021 r.).
<b>Ustawa świadczeniach</b>	o	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135. <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20042102135">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20042102135</a> (dostęp 08.03.2021 r.).

<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
<b>Wojciechowska 2018</b>	Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2016 Roku. Centrum Onkologii - Instytut Marii Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów. <a href="http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf">http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf</a> (dostęp 18.11.2020 r.).
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <a href="http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/">http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/</a> , dostęp: 16.03.2021 0 r.
<b>Zlecenie 182/2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6235-182-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6235-182-2019-zlc</a> (dostęp 08.12.2020 r.).
<b>Zlecenie 31/2020</b>	<b>nr</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna</a> (dostęp 30.09.2020 r.).