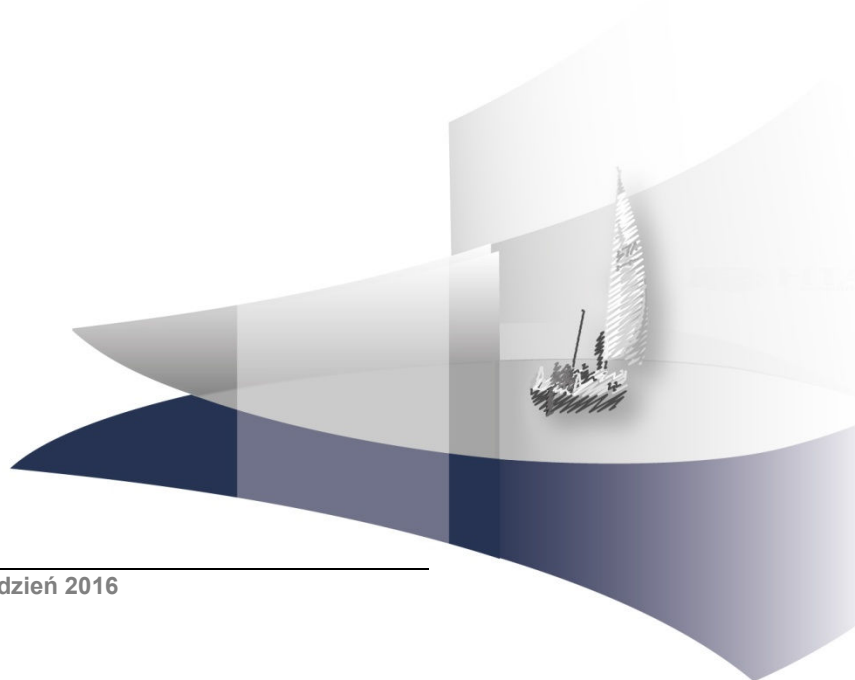


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

### **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

Wersja 2.00



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 sierpnia 2016

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo otrzymane od Ministra Zdrowia o niespełnieniu minimalnych wymagań dla analiz; znak pisma: OT.4351.38.2016.MZ.2.

Data zamknięcia uzupełnionej analizy: 2 grudnia 2016 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza danych, opracowanie arkusza kalkulacyjnego, opracowanie tekstu raportu

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka, analiza danych, opracowanie tekstu raportu

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**MSD Polska Sp. z o.o.**

Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel analizy .....	9
1.2. Problem zdrowotny .....	9
1.3. Stan aktualny .....	11
1.4. Interwencja oceniana .....	13
1.5. Założenia analizy .....	14
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>17</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	17
2.2. Forma analizy .....	18
2.3. Perspektywa analizy .....	18
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	18
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	18
2.6. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	19
2.7. Populacja docelowa .....	23
2.8. Rozpowszechnienie pembrolizumabu w populacji docelowej .....	28
2.9. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej .....	28
2.10. Charakterystyka początkowa pacjentów .....	29
2.11. Dawkowanie leków .....	31
2.12. Koszty .....	32
2.13. Analiza wrażliwości .....	38
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>40</b>
3.1. Populacja docelowa .....	40
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym .....	41
3.3. Scenariusz nowy .....	44
3.4. Wydatki inkrementalne .....	47
3.5. Podsumowanie .....	50
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....</b>	<b>52</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	52

4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	52
<b>5. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>55</b>
<b>6. WNIOSKI .....</b>	<b>57</b>
<b>7. OGRANICZENIA.....</b>	<b>58</b>
<b>8. Dyskusja .....</b>	<b>60</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>63</b>
<b>10. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>66</b>
10.1. Spis tabel .....	66
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>68</b>
<b>12. ANEKS .....</b>	<b>70</b>
12.1. Analiza wrażliwości .....	70
12.2. Populacja docelowa .....	84
12.3. Prawdopodobieństwa pozostawiania przez pacjenta w rozważanych stanach.....	90

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające ( <i>Best Standard Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy Rak Płuc ( <i>Non-small-cell lung carcinoma</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PET</b>	Pozytonowa tomografia emisyjna ( <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed Death Receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed Death Protein 1 Ligand</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono horyzont czasowy wynoszący 2 lata i 10 miesięcy, począwszy od 1 marca 2017 roku. W analizie założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz dane z badań epidemiologicznych.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- podanie leków,
- koszty leków dodatkowych,
- kwalifikacja do leczenia,
- monitorowanie terapii i progresja choroby,
- leczenie kolejnej linii,
- leczenie zdarzeń niepożądanych.

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca począwszy od 1 marca 2017 roku. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[Redacted text block]

## ■ Wyniki

### *Populacja*

Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi [Redacted] osób w okresie III-XII.2017, [Redacted] osób w 2018 roku i [Redacted] osób w 2019 roku.

### *Wydatki inkrementalne*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### *Scenariusz istniejący*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

### ■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej. Należy zauważyć, że [REDACTED] [REDACTED] wydłużenia czasu terapii u chorych ze względu na fakt, że pembrolizumab wydłuża przeżycia pacjentów cierpiących na obecnie bardzo źle rokującą chorobę.

Jednocześnie finansowanie pembrolizumabu w populacji docelowej pozwoli na rozszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów, którzy obecnie kwalifikują się jedynie do terapii chemioterapeutykami, a dla pozostałych pacjentów, kwalifikujących się do terapii lekami w programie lekowym, będzie kolejną opcją terapeutyczną, pozwalającą na skuteczne leczenie.

[REDACTED]



# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

## 1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór, który stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc wywodzących się z komórek nabłonkowych (pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy). NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- gruczolakorak (40% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak płaskonabłonkowy (30% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak wielkomórkowy (10% wszystkich przypadków raków płuca)
- oraz inne rzadkie nowotwory płuc (5%). [1]

NDRP jak każdy podtyp raka płuca przebiega długo w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe). [2] W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu. [3] W stadium zaawansowania (stoper IIIIB lub IV) często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem. [4]

Rozpoznanie NDRP rozpoczyna zebranie wywiadu od pacjenta (wywiad w kierunku objawów i ocena czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy), badanie przedmiotowe, a następnie wykonanie badań obrazowych tj. badania rentgenowskiego i tomografii klatki piersiowej. Ostatecznego rozpoznania NDRP dokonuje się jednak na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza. [1, 4, 5]

Leczenie NDRP jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania nowotworu, a także innymi elementami takimi jak stan sprawności pacjenta czy występowanie czynników predykcyjnych (mutacje, ekspresja szczególnych białek na powierzchni komórek).

Leczenie chirurgiczne stosuje się w NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania (I i II) oraz w niektórych przypadkach stopnia IIIA. Uważa się, że bardziej zaawansowane stadia choroby w zdecydowanej większości przypadków nie kwalifikują się już do leczenia chirurgicznego. [1, 6] Radykalna radioterapia (RTH) jest opcją terapeutyczną, którą stosuje się w przypadku stopnia zaawansowania IIIB. Objętość napromieniowywania powinna obejmować obszar guza oraz zajętych węzłów wnetki i śródpiersia. W sytuacji, gdy pacjenci nie kwalifikują się do stosowania radykalnej RTH (charakteryzują się stopniem sprawności 2 wg skali Zubroda-WHO/ECOG, obecnością płynu w jamie opłucnej, czynnym zakażeniem, znacznym ubytkiem masy, współwystępowaniem innych chorób) rozważaną opcją leczenia jest paliatywna RTH lub paliatywna chemioterapia. Paliatywna RTH jest standardem postępowania w leczeniu pacjentów, u których występują bolesne przerzuty do kości lub nieoperacyjne, objawowe przerzuty do mózgu oraz u znacznej części pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB można stosować RTH w połączeniu z chemioterapią. [6]

Chemioterapia (CTH) może być stosowana w skojarzeniu z RTH (stopień zaawansowania IIIB) lub stanowić pojedynczą opcję leczenia pacjentów z NDRP (stopień zaawansowania IIIB, w ramach, którego nie można zastosować RTH oraz stopień zaawansowania IV). Zastosowanie paliatywnej CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP możliwe jest u pacjentów będących w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących. [6]

Leczenie zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością mutacji EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jest relatywnie nowym podejściem terapeutycznym. Z kolei u pacjentów z wykrytą rearanżacją genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK), aktywność wykazuje kryzotynib, będący doustnym inhibitorem kinazy ALK, jest to jednak lek obecnie nierefundowany w Polsce. [7, 8]

W ostatnim czasie w leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) uwzględnia się możliwość stosowania immunoterapii. Lekami immunoterapeutycznymi wskazywanymi w leczeniu NDRP są pembrolizumab oraz niwolumab. Oba leki działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T. [9–11]

## 1.3. Stan aktualny

### 1.3.1. Status refundacyjny

Obecnie w Polsce leczenia  $\geq$ II linii zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca odbywa się w ramach:

- programu lekowego B.6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*
- chemioterapii.

#### **Program lekowy B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)**

W ramach programu lekowego finansowane jest stosowanie pemetreksedu, erlotynibu i gefitynibu.

Do programu lekowego z zastosowaniem pemetreksedu kwalifikowani są dorośli z nowotworem w stopniu zaawansowania IIIB (wyjątek stanowią przypadki, w których możliwe jest zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii) lub IV o typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych, u których stosowano wielolekową CTH z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny). U pacjentów niezbędne jest wykazanie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej CTH (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia. Ponadto niezbędnym kryterium kwalifikacji jest nieobecność zdarzeń niepożądanych po wcześniejszej CTH (z wyjątkiem łysienia).

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego z zastosowaniem erlotynibu oraz gefitynibu w II linii leczenia NDRP także obejmują wymóg wcześniejszego stosowania CTH opartej na pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia CTH. Istotnym kryterium w przypadku stosowania tych dwóch substancji jest wykazanie aktywującej mutacji w genie EGFR. [12]

#### **Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu terapii raka płuca (ICD 10 C34) w ramach katalogu chemioterapii**

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie leków z katalogu chemioterapii stosowanych w terapii raka płuca (ICD-10 C34) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku [12]. (Tabela 1)

**Tabela 1.**  
**Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [12]**

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca
Docetaksel	Camitotic, Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord, Docetaxel Kabi
Etopozyd	Etoposid Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabine Accord, Gemcitabine Actavis, Gemcitabinum Accord, Gemsol
Izofosfamid	Holoxan
Irynotekan	Campto, Irinotecan Fresenius, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe, Trexan, Ebetrexat
Mitomycyna	Mitomycin C Kyova
Oktreoitulum	Sandostatin, Sandostatin LAR
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel
Topotekan	Hycantin, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord
Winblastyna	Vinblastin Rychter
Winkrystyna	Vincristin Rychter, Vincristine Teva
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer
Cisplatyna	Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord
Cyklofosfamid	Endoxan
Doksorubicyna	Adriblastina, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord
Epirubicyna	Epirubicin Ebewe, Epirubicin Accord, Episindan, Farmorubicin PFS, Epimedac

### 1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w okresie od maja 2015 roku do kwietnia 2016 roku, zgodnie z metodyką przeprowadzonych oszacowań.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej wynoszą około ██████████ zł w okresie od maja 2015 roku do kwietnia 2016 roku. (Tabela 2)

**Tabela 2.**  
**Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w okresie od maja 2015 roku do kwietnia 2016 roku**

Parametr	Wartość <sup>a</sup>
Pembrolizumab	████████
Docetaksel	████████
Pemetreksed	████████
Pozostałe koszty <sup>b</sup>	████████
<b>Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej</b>	████████

a) wydatki na leki oszacowano z uwzględnieniem cen realnych na podstawie komunikatów DGL

b) łączny koszt podania leków, monitorowania terapii, leczenia w kolejnej linii po progresji, opieki terminalnej, leczenia zdarzeń niepożądanych

## 1.4. Interwencja oceniana

Pembrolizumab w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych oraz w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. Przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji. [7]

W przypadku pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zalecana dawka to 2 mg/kg m.c. pembrolizumabu podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) otrzymał w dniu 17 lipca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Rejestracja we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca miała miejsce dnia 29 lipca 2016 roku.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku [12], produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*. W przypadku leczenia NDRP producent pembrolizumabu ubiega się o finansowanie w ramach programu lekowego, którego projekt [13] stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [14].

## 1.5. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym równym 2 lata i 10 miesięcy (począwszy od marca 2017 roku) (uzasadnienie: rozdział 2.4).
- Liczbę nowych zachorowań na niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) w latach 2017–2019 oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [15] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych na temat występowania NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuc. (uzasadnienie: rozdział 2.7).
- Odsetek chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV przyjęto na poziomie 70%, w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 60% i 80%. (uzasadnienie: rozdział 2.7).
- Liczbę osób w I i II linii leczenia, w stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG, z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu oszacowano przyjmując odsetki występowania poszczególnych warunków wejścia do programu z publikacji: Gridelli 2011 [16], Herbst 2016 (uzasadnienie: rozdział 2.7).
- Założono, że odsetek pacjentów, u których zostanie wykonany test na obecność ekspresji będzie zbliżony do odsetka pacjentów, u których wykonywany jest test na obecność mutacji EGFR (i będzie wynosił około 47,05%) - w ramach analizy wrażliwości testowano wartość parametru równą 100% (uzasadnienie: rozdział 2.7).
- Przyjęto równomierne włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano sytuację, gdy pacjenci wchodzi do programu na początku każdego okresu horyzontu czasowego analizy (III–XIII 2017, 2018, 2019).
- Udziały poszczególnych substancji w rynku określono na podstawie danych z badania Gregorc 2014 [17], niepewność parametru testowano w ramach analizy wrażliwości (uzasadnienie: rozdział 2.9).
- Założono, że pembrolizumab przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji, jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji (uzasadnienie: rozdział 2.8).
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Keytruda® w terapii zaawansowanego NDRP, jego sprzedaż w tym wskazaniu będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.
- Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [18] dotyczących prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem dla horyzontu trzyletniego (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu).
- Koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem naliczany jest jednorazowo w momencie rozpoczęcia terapii tym lekiem. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt kwalifikacji będzie równy kosztowi testu PD-L1, a w ramach AW będzie równy kosztowi testu PD-L1 + PET. W analizie nie uwzględniono kosztów innych testów diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do terapii (uzasadnienie analiza ekonomiczna [18]).

- Koszty monitorowania terapii naliczane są tygodniowo w ciągu całego okresu leczenia.
- Koszt monitorowania terapii pembrolizumabem w analizie podstawowej przyjęto taki sam, jak dla pemetreksedu. W ramach AW testowano dodatkowo dwa warianty: koszt jak dla pemetreksedu + PET albo średni koszt monitorowania z wszystkich programów lekowych dotyczących NDRP.
- Przyjęto, że leki będą podawane w ramach hospitalizacji jednodniowej, a w ramach analizy wrażliwości przetestowano podanie leków w ramach przyjęcia w trybie ambulatoryjnym.
- Koszty leków dodatkowych (deksametazon, kwas foliowy, witamina B12) naliczane są w momencie podania docetakselu/pemetreksedu.
- Koszty kolejnych linii terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na pacjenta u każdego chorego, u którego wystąpiła progresja choroby. W ramach tej kategorii kosztów uwzględniono średnie koszty leków stosowanych w kolejnych liniach, koszty podania i monitorowania. Wydatki te naliczane są przy uwzględnieniu średniego czasu trwania terapii kolejnych linii wynoszącego 13 tygodni w analizie podstawowej, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 20 tygodni (uzasadnienie analiza ekonomiczna [18]).
- W celu naliczenia kosztów kolejnych linii terapii oszacowano odsetek pacjentów, u których w danym cyklu terapii wystąpiła progresja choroby, na podstawie różnicy w odsetkach pacjentów w stanie progresja w kolejnych cyklach leczenia. W przypadku, gdy wyznaczona różnica odsetków była ujemna, założono brak pacjentów, u których w danym cyklu wystąpiła progresja choroby. Dodatkowo, przy naliczaniu kosztów kolejnych linii terapii nie uwzględniono przerwania naliczania kosztów w przypadku, gdy u pacjenta zgon nastąpił przed upływem średniego czasu trwania terapii kolejnych linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze pliku obliczeniowego analizy ekonomicznej.
- Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych są naliczane na początku trwania leczenia.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon. Koszt opieki terminalnej (wyznaczony przy uwzględnieniu średniego czasu trwania opieki terminalnej) naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 3.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	<b>Parametr</b>	<b>Źródło</b>	<b>Referencje</b>
<b>Dane populacyjne</b>	Zapadalność na raka płuc	KRN	[15]
	Odsetek NDRP wśród raka płuc	Barni 2015, McKay 2016, Pan 2013, Gridelli 2011, Krzakowski 2004, Jassem 2014	[16, 19–23]
	Stopień zaawansowania IIIB/IV	Założenie	rozdz. 12.2.2.2
	Leczenie w I i II linii	Gridelli 2011	[16]
	Stopień sprawności wg kryteriów ECOG	Gridelli 2011	[16]
	Obecność ekspresji PD-L1	Herbst 2016	[9]
	Wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1	AWA Tarceva	[24]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Docetaksel, pemetreksed	Gregorc 2014	[17]
	Pembrolizumab	Założenie	rozdz. 2.8
<b>Zużycie zasobów</b>	Dawkowanie docetakselu	ChPL	[25, 26]
	Dawkowanie pemetreksedu	Program lekowy B.6.	[27]
	Dawkowanie pembrolizumabu	Projekt programu lekowego	[13]
	Masa ciała pacjentów	AE Opdivo	[28]
	Powierzchnia ciała pacjentów	AE Opdivo	[28]
<b>Koszty</b>	Koszty leków	Serwis IKARpro, Podmiot Odpowiedzialny, Medycyna Praktyczna	[29, 30]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna ██████████	[18]



## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową kwalifikującą się do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IIIB/IV z obecnością ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym lub braku jego tolerancji. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej i przeprowadzono prognozę tej wartości do końca horyzontu czasowego analizy.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie pembrolizumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej przy założeniu, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem zostaną objęci leczeniem preparatem Keytruda®.
3. Określono schematy dawkowania i oszacowano koszty leków oraz koszty dodatkowych leków stosowanych w schematach chemioterapii. Uwzględniono również koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i progresji choroby, leczenia kolejnych linii terapii, opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
4. Skorzystano z wyników analizy ekonomicznej dotyczących prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem dla horyzontu czasowego analizy (2 lata i 10 miesięcy).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie marzec 2017–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie marzec 2017–2019 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu pembrolizumabu ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do O). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną

cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

## 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

W analizie założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od 1 marca 2017 roku. Horyzont czasowy analizy ustalono tak, aby uwzględniał przynajmniej 2 pełne lata kalendarzowe od wprowadzenia analizowanej interwencji na wykaz leków refundowanych. W konsekwencji analizę opracowano w horyzoncie czasowym wynoszącym 2 lata i 10 miesięcy. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Z uwagi na to, że poprzednie leczenie pacjentów dostępnymi komparatorami nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych, w przypadku jego wprowadzenia na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego, lekarze będą postrzegać ten produkt jako lek „nowej szansy” i z pewnością w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji na terapię tym preparatem. W konsekwencji, stan równowagi na rynku analizowanych preparatów, po objęciu refundacją leku Keytruda® we wnioskowanym powinien pojawić się dość szybko. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [31], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Z tego i powyższych względów, szerszy horyzont czasowy, wydaje się być odpowiedni.

## 2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Keytruda® (pembrolizumab) jest finansowany od 1 lipca 2016 roku w ramach programu lekowego B.59. *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*. W związku z tym, brak jest jakichkolwiek danych dotyczących liczby osób leczonych tym lekiem. Zatem liczbę osób stosujących obecnie preparat Keytruda® określono na podstawie oszacowań dotyczących populacji ogólnej – czerniak złośliwy

skóry. Przyjęto, liczebność populacji, w której produkt leczniczy jest obecnie stosowany wynosi od około [redacted] osób w okresie III–XII 2017 do około [redacted] osób w 2019 roku (Tabela 5). Należy zaznaczyć, iż program lekowy został uruchomiony od 1 lipca 2016 roku [12], stąd w roku 2016 liczba osób stosujących preparat będzie prawdopodobnie sporo mniejsza niż to oszacowanie.

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [7], pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych oraz w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym.

### Czerniak złośliwy skóry

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku czerniaka skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C43 w latach 1999–2013 [15]. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków czerniaka w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne i ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych dopasowano trend liniowy otrzymując prognozę na lata 2014–2029 (Tabela 4).

Tabela 4.  
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków czerniaka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [32], w której raportowano, iż pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym) to 15%, a w stopniu IV – 5% osób nowo zdiagnozowanych. Pacjenci ci kwalifikują się do leczenia farmakologicznego, w tym z zastosowaniem pembrolizumabu. U pozostałych pacjentów, również w przypadku wystąpienia późniejszej wznowy miejscowej lub przerzutów *in-transit*, terapią z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Zgodnie z wytycznymi leczenia czerniaka złośliwego, wczesne wykrycie i usunięcie czerniaka daje blisko 90% prawdopodobieństwo wyzdrowienia [34]. Niemniej jednak u części pacjentów pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego następuje progresja choroby do stadium nieoperacyjnego. Pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia farmakologicznego. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów z progresją choroby z niższych stanów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV. W związku z tym w obliczeniach

przyjęto, że występuje ona u 10% analizowanej grupy chorych, najpewniej zawyżając wartość rozważanego parametru. Najczęściej wznowa choroby następuje po 1–3 latach od zabiegu. Z tego względu w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją choroby z niższych stanów uwzględnioną wartość odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim, co w świetle rosnącej zapadalności czerniaka złośliwego w Polsce jest podejściem zawyżającym szacowaną liczebność ocenianej populacji.

**Tabela 5.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium.

Rok	III-XII.2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego	■	■	■
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	■	■	■
w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV	■	■	■
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów	■	■	■
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów	■	■	■

W związku z danymi NFZ opublikowanymi w analizie weryfikacyjnej dla pembrolizumabu opublikowanej w grudniu 2015 roku przez AOTMiT dotyczącymi liczby pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu, oszacowana powyżej populacja może przewyższać rzeczywistą liczbę osób w danym wskazaniu. Zatem pomimo, iż populacja oszacowana została na podstawie zapadalności, to zgodnie z opinią analityków agencji AOTMiT założenie, że będzie utrzymywać się na takim poziomie jest założeniem konserwatywnym, ponieważ dane NFZ wskazują, że liczebność może być niższa. (Tabela 6) [35]

**Tabela 6.**  
Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ [35]

Substancja	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Dakarbazylna	57	605	391	376	163	94	81	77	37
Wemurafenib w ramach programu lekowego	-	-	-	-	-	-	171	373	322
Iplimumab w ramach programu lekowego	-	-	-	-	-	-	-	74	156
<b>Razem</b>	<b>57</b>	<b>605</b>	<b>391</b>	<b>376</b>	<b>163</b>	<b>94</b>	<b>252</b>	<b>524</b>	<b>515</b>

dane otrzymane 14.12.2015 (zgodnie z informacją NFZ sprawozdane przez świadczeniodawców do września 2015)

## NDRP

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuc zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C34 w latach 1999–2013 [15]. Tak jak w poprzednim przypadku, ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków czerniaka w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne i ze

względem na wyższą zapadalność w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2014–2019 (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków raka płuc	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wśród raka płuc NDRP jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym. Według różnych źródeł stanowi on około 80% do 85% zdiagnozowanych nowotworów płuc (szczegóły w rozdziale 12.2.2.1). W analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto, iż odsetek pacjentów z NDRP wynosi 85%, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość 80%.

Zgodnie z ChPL [7] populacja pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie pembrolizumabu, obejmuje pacjentów z NDRP zaawansowanym lub przerzutowym (stopień IIIB/IV) z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu. W zależności od źródła odsetek pacjentów z NDRP w stopniu IIIB/IV wynosi od około 60% do około 80% [19, 20, 35–37]. W wariancie podstawowym analizy przyjęto wartość 70%, jako że jest ona średnią z przedziału wartości 60-80%.

W celu określenia liczby pacjentów po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym odnaleziono odsetek osób podejmujących leczenie II linii wśród pacjentów z rozpoznaniem NDRP (zgodnie z publikacją Reinmunth 2013 [38] jest to około ██████ na podstawie publikacji Gridelli 2011 [16] około ██████ i na podstawie McKay 2016 [20] około ██████). W wariancie podstawowym analizy przyjęto wartości z publikacji Gridelli 2011 [16].

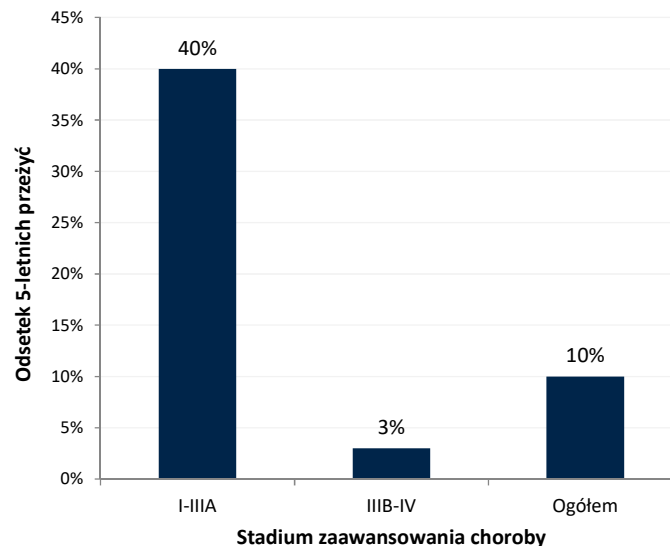
W związku z tym, że w ChPL nie jest określony minimalny odsetek wybarwionych komórek nowotworu wykazującą ekspresję PD-L1, do oszacowania liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przyjęto, że ekspresja PD-L1 musi dotyczyć co najmniej 1% komórek. Dane takie zawarte są jedynie w publikacjach Herbst 2016 [9] (██████), Philips 2015 [39] (██████) oraz Garon 2015 [5] (██████). Konserwatywnie do oszacowań przyjęto wartość z badania Herbst 2016 [9]. Poniżej przedstawiamy wyniki oszacowań w kolejnych krokach.

**Tabela 8.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu

Rok	III-XII.2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków raka płuc	██████	██████	██████
w tym NDRP	██████	██████	██████
w tym w stopniu zaawansowania IIIB/IV	██████	██████	██████
w tym kwalifikującą się do II linii leczenia	██████	██████	██████
w tym z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 co najmniej 1% komórek	██████	██████	██████

Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku IV stadium zaawansowania stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP, obejmującym stadia IIIB oraz IV, rokowanie jest niekorzystne, o czym świadczy niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3% (Rysunek 1). Z kolei u chorych w uogólnionym stadium NDRP (IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku (mediana przeżycia całkowitego dostępne w badaniach dla terapii standardowej w II linii leczenia NDRP wynoszą około 8 mies. dla pemetreksedu oraz dla docetakselu [14]), a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezwykle rzadkie. [1] Należy pamiętać, że populacja, w której wskazany jest pembrolizumab obciążona jest dodatkowym obciążeniem związanym z obecnością ekspresji PD-L1, co pogarsza rokowania.

**Rysunek 1.**  
**Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1]**



Stąd też liczba pacjentów żyjących dłużej niż rok będzie niewielka, a dodatkowo stan zdrowia po kolejnych liniach leczenia będzie coraz gorszy i w wielu przypadkach może uniemożliwiać włączenie chorego do leczenia.

Dane na temat liczby osób, które spełniają kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem nie są dostępne. Choć dostępne są dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc) dostępne w analizie weryfikacyjnej dla niwolumabu opublikowanej w lipcu 2016 roku przez AOTMiT, dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), jednak nie są one użyteczne do oszacowań liczebności rozpatrywanej populacji. Dane te dotyczą chorobowości. Co ważne, w danych pochodzących od NFZ prawdopodobnie odsetek pacjentów w stadium zaawansowanym będzie niższy niż w przypadku zachorowalności, ponieważ pacjenci ci żyją relatywnie krótko, natomiast pacjenci w mniej zaawansowanych stadiach NDRP mają dłuższe całkowite przeżycie, przez co są uwzględniani w raportach przez kilka kolejnych lat. Ponadto NFZ

uwzględnił w swych danych wszystkich pacjentów z rakiem płuca, tj. pacjentów leczonych zarówno w I jak i w II linii, pacjentów leczonych paliatywnie jak i tych pacjentów, którzy nie przyjmują leczenia. Zatem nie ma możliwości skorzystania z tych danych w niniejszej analizie, ponieważ pacjenci kwalifikujący się do programu należą do grupy z najgorszymi rokowaniami wśród pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuca.

## Czerniak i NDRP

Podsumowując liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Keytruda® może mieć zastosowanie to od około [ ] pacjentów w okresie III–XII 2017 do około [ ] pacjentów w 2019 roku (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie

Rok	III-XII.2017	2018	2019
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów	[ ]	[ ]	[ ]
Liczba pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 co najmniej 1% komórek, kwalifikujących się do II linii leczenia	[ ]	[ ]	[ ]
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[ ]	[ ]	[ ]

## 2.7. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Keytruda® stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem* w proponowanej formie, tj. osoby spełniający łącznie następujące warunki:

- rozpoznanie patomorfologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (stan wykluczający możliwość zastosowania leczenia o założeniu potencjalnie radykalnym – resekcja, radiochemioterapia lub radioterapia) lub IV;
- potwierdzona obecność ekspresji PDL-1- wymagany poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych 50% lub więcej;
- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji RECIST;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- nieskuteczne wcześniejsze przynajmniej jedno systemowe leczenie farmakologiczne (chemioterapia lub inhibitor EGFR lub inhibitor ALK) niedrobnokomórkowego raka płuca lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;

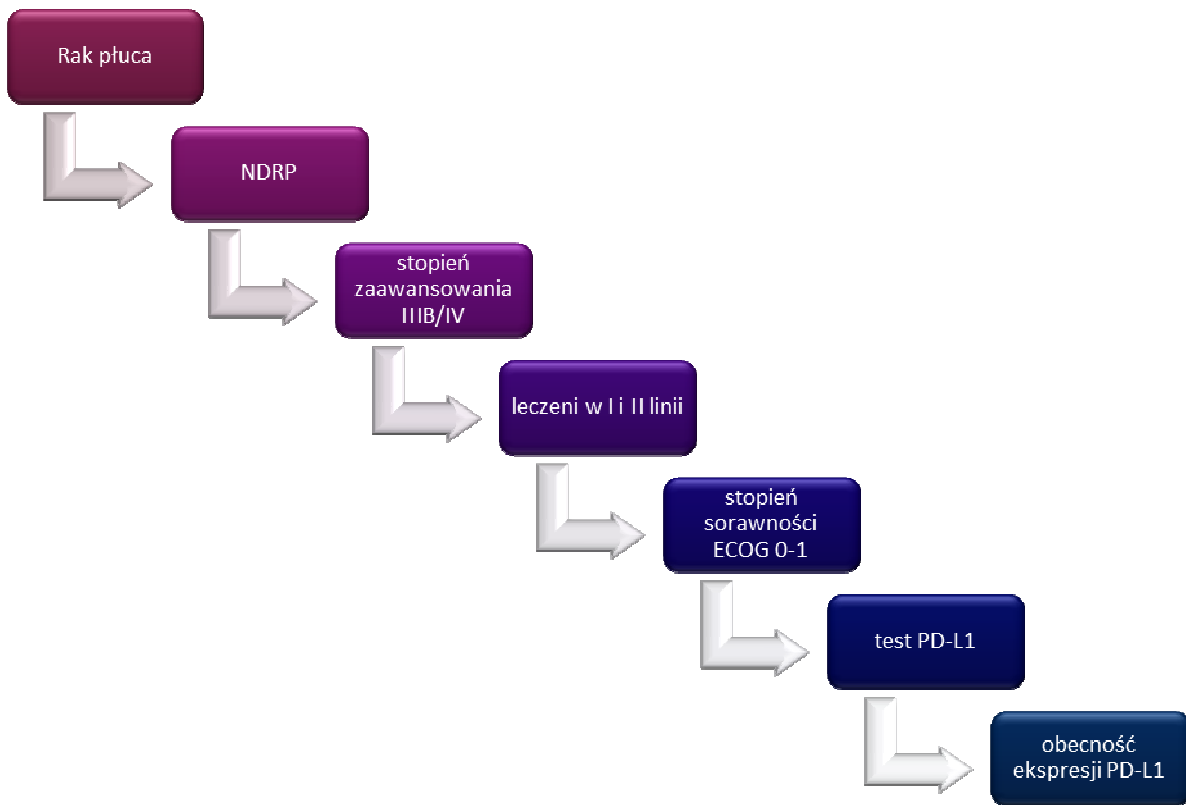
- niestosowanie wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 we wskazanym niedrobnokomórkowym raku płuca;
- nieobecność wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
- wiek powyżej 18 roku życia;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG;
- prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- wyniki badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:
  - stężenie kreatyniny w surowicy nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
  - aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
  - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
- czynność tarczycy prawidłowa lub w trakcie wyrównywania farmakologicznego,
- brak przeciwwskazań do stosowania leku takich jak: znana nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią lub innych określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Liczebność populacji docelowej obliczono kompilując dane dotyczące zapadalności na raka płuc w Polsce, odsetka niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) wśród wszystkich przypadków raka płuc, danych o stopniu zaawansowania tego nowotworu, danych o liczebności pacjentów w I i II linii leczenia, oceny sprawności w stopniu 0–1 w skali ECOG oraz danych o liczbie wykonywanych testów w kierunku obecności ekspresji PD-L1 i poziomu ekspresji PD-L1.

Sposób wyznaczenia liczebności nowo zdiagnozowanych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego przedstawiono na poniższym diagramie.



**Rysunek 2.**  
**Schemat wyznaczenia liczebności nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu**



Ze względu na brak dostępnych źródeł danych, w obliczeniach założono, że wszyscy pacjenci z tak wyznaczonej populacji spełniają pozostałe kryteria włączenia: możliwość oceny odpowiedzi RECIST, nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, odpowiednie wyniki badań morfologicznych i biochemicznych oraz brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, co może powodować przeszacowanie populacji docelowej.

Poniżej przedstawiono skrócony opis szacowania liczebności populacji docelowej. Szczegółowy opis przeszukania oraz analizy danych przedstawiono w aneksie w rozdziale 12.2.

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuca zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C34 w latach 1999–2013 [15]. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków raka płuca w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2014–2019. (Tabela 10)

**Tabela 10.**  
**Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+)**

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków raka płuca	■	■	■	■	■	■

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono publikacje, w których odsetek NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuc wynosił 80% (Schuette 2005 [40], Ihbe-Heffinger 2013 [41], Knetki-Wróblewska 2011 [42]) i 85% (Gridelli 2011 [16], Pan 2013 [21], Barni 2015 [19], McKay 2016 [20], Krzakowski 2004 [22], Jassem 2014 [23]). W wariancie podstawowym analizy przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości 85% jako założenia konserwatywnego. Wartość 80% uwzględniono w obliczeniach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant A).

Kolejnym istotnym czynnikiem w oszacowaniu liczebności populacji docelowej jest informacja na temat stadium zaawansowania choroby. Dane odnośnie tego parametru odnaleziono w publikacjach Barni 2015 [19], McKay 2016 [20], Krzakowski 2009 [35], oraz dwóch rekomendacjach prezesa AOTMiT (nr 31/2011 [36] i nr 38/2011 [37]). W zależności od źródła, odsetek ten wynosi od około 60% do około 80%. W wariancie podstawowym analizy uwzględniono wartość 70% (ze względu na fakt, że wartość ta jest średnią wartością przedziału 60-80%). W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano niepewność parametru przyjmując wartość minimalną i maksymalną spośród odnalezionych w wyniku przeszukiwania, wynoszącą odpowiednio 60% i 80% (wariant B).

Odsetki pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczonych w pierwszej i drugiej linii odnaleziono w publikacjach Gridelli 2011 [16], McKay 2016 [20] oraz Reinmunth 2013 [38]. Odsetek pacjentów stosujących leczenie II linii wynosi od [ ] do [ ] (wartości po przemnożeniu odsetka osób, które podejmują pierwszą linię leczenia, następnie przez odsetek osób, które po podjęciu pierwszej linii podejmują również leczenie II linii). W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości środkowej wynoszącej [ ] na podstawie badania Gridelli 2011. Badanie to przeprowadzono w populacji europejskiej na dużej próbie, co dodatkowo potwierdza zasadność uwzględnienia jego wyników w analizie podstawowej. Wartości z dwóch pozostałych badań przetestowano w ramach analizy wrażliwości (wariant C).

Odsetek chorych z zaawansowanym NDRP o sprawności w stopniu 0–1 wg kryteriów ECOG odnaleziono w 7 publikacjach. Jego wartość wynosi od 65% (Murillo 2006 [43]) do [ ] (Gregorc 2014 [17]). W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości [ ] na podstawie publikacji Gridelli 2011 [16]. Definicja populacji badania w wymienionej publikacji jest najbardziej zbliżona do definicji populacji docelowej niniejszej analizy - w badaniu uwzględniono pacjentów z NDRP w stopniu IIIB/IV w drugiej linii leczenia. Dodatkowo, duża liczebność populacji badanej zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników (wariant D).

Następnym czynnikiem wpływającym na wielkość populacji jest odsetek przeprowadzania testów w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. Założono, iż odsetek wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 będzie kształtował się na podobnym poziomie jak odsetek wykonywania testów wykrywających występowanie mutacji EGFR. W wyniku przeszukania zasobów Internetu, a w szczególności danych publikowanych przez NFZ, nie odnaleziono informacji na ten temat odsetka wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1.

Zarówno w celu wykrycia ekspresji PD-L1, jak i mutacji EGFR należy wykonać specjalistyczne badania, gdyż znając ich wynik u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca można zastosować terapię o najwyższej skuteczności. Dlatego założono, iż odsetek wykonywania badań oceny ekspresji PD-L1 będzie zbliżony do odsetka wykonywania badań na obecność mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. Jako podstawowe źródło danych wykorzystano odsetek przedstawiony w analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva®) [24], gdzie odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR, oszacowano na poziomie 47,05%. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, w której u [REDACTED] pacjentów zostanie wykonany test w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (wariant E).

Wartości dotyczące odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 odnaleziono w artykułach D’Incecco 2015 [44], Philips 2015 [39], Garon 2015 [5], Gettinger 2014 [45] i Herbst 2016 [9]. Aby pacjenci zostali zakwalifikowani do rozważanego programu lekowego, ekspresja musi dotyczyć co najmniej 50% komórek. Dane takie zawarte są jedynie w publikacji Herbst 2016 ([REDACTED]) [9] oraz Garon 2015 ([REDACTED]) [5]. W analizie konserwatywnie przyjęto wartość z badania Herbst 2016 [9]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość parametru na poziomie [REDACTED] (wariant F).

W poniższej tabeli (Tabela 11) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego (szczegóły w rozdziale 12.2.).

**Tabela 11.**  
**Oszacowanie liczby nowych przypadków raka płuca kwalifikujących się do rozważanego programu lekowego**

Rok	Odsetki	III-XII.2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków raka płuca	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym NDRP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym w stopniu zaawansowania IIIB/IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba leczonych w I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba leczonych w II linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym o sprawności 0–1 wg skali ECOG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym pacjenci, u których wykonano test na obecność ekspresji PD-L1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym z potwierdzoną ekspresją PD-L1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Finalnie liczba nowych przypadków NDRP kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego leczenia pembrolizumabem w ciągu roku wynosi od [REDACTED] w okresie od marca do grudnia 2017 roku do [REDACTED] pacjentów w roku 2019. Spora różnica między wartościami w 2017 i 2019 roku wynika głównie z faktu, iż w pierwszym roku kalendarzowym w styczniu i lutym terapia nie będzie jeszcze dostępna dla pacjenta. Dodatkowo, co widać dla lat 2018, 2019, w związku ze wzrostem ogólnej zachorowalności na raka płuca, populacja docelowa w kolejnych latach będzie nieznacznie wzrastać.

W związku z niską przeżywalnością pacjentów w populacji docelowej (szczegóły rozdz.2.6) liczebność oszacowana na podstawie zapadalności będzie równa liczebności całej populacji docelowej analizy. Odsetek osób, które będą trwały w danym stanie dłużej niż rok jest znikomy. Dodatkowo należy zauważyć, że pembrolizumab, jako lek skuteczniejszy od obecnie dostępnych terapii stosowanych wśród pacjentów z populacji docelowej będzie leczeniem preferowanym i stosowanym w pierwszej kolejności, kiedy stan pacjenta będzie pozwalał na włączenie go do wnioskowanego programu lekowego. Dlatego też roczna liczebność populacji docelowej będzie równa liczebności wyznaczonej na podstawie zapadalności.

## 2.8. Rozpowszechnienie pembrolizumabu w populacji docelowej

W analizie klinicznej [14] wykazano, że pembrolizumab jest skuteczną terapią u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, jak również jest terapią bezpieczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów. Lek jest szansą na znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów cierpiących na obecnie bardzo źle rokującą chorobę. Aktualnie w Polsce nie ma refundowanych leków skierowanych do chorych z obecnością ekspresji PD-L1. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanej populacji docelowej będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej : obecnie w Polsce w II linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1 dostępny jest jedynie docetaksel i pemetreksed.

W scenariuszu zakładającym finansowanie pembrolizumabu ze środków publicznych założono, że pembrolizumab, jako lek skuteczniejszy od obecnie dostępnych terapii stosowanych wśród pacjentów z populacji docelowej będzie leczeniem z wyboru, tzn. jego rozpowszechnienie będzie docelowo wynosiło 100%.

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie zaawansowanego NDRP rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych tygodniach, tzn. że w danym roku co tydzień leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim tygodniu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy wszyscy pacjenci będą włączani do terapii na początku roku (wariant G).

## 2.9. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

W scenariuszu istniejącym zgodnie z wyborem komparatorów w analizie klinicznej [14] uwzględniono, iż w populacji docelowej stosowany jest docetaksel i pemetreksed.

NFZ publikuje dane na temat liczby pacjentów leczonych w ramach PL, jednak dane te dotyczą terapii wszystkimi dostępnymi w PL substancjami. Dodatkowo pemetreksed jest finansowany zarówno w I, jak i II linii w ramach programu lekowego. Docetaksel w ramach chemioterapii finansowany jest również w innych jednostkach chorobowych, dlatego jego zużycie w ramach chemioterapii nie będzie

odpowiadało zużyciu wyłącznie wśród pacjentów z NDRP. Zatem na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości oszacowania jak obecnie rozkładają się udziały terapii pemetrekselem i docetakselem w populacji docelowej analizy. Również nie odnaleziono publikacji opisujących sytuację w Polsce, dlatego posłużono się danymi z innych państw. Na podstawie danych zawartych w publikacjach: Gridelli 2011 [16], Gregorc 2014 [17] oraz McKay 2016 [20] oszacowano rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP na poszczególne typy terapii.

We wszystkich odnalezionych publikacjach badaną populację stanowili pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczeni w drugiej linii. W badaniu Gregorc 2014 [17] przeprowadzonym we Włoszech uwzględniono 263 pacjentów w drugiej linii leczenia, z czego około 49% otrzymywało docetaksel lub pemetreksed. W badaniu Gridelli 2011 [16], również przeprowadzonym we Włoszech, przebadano 253 pacjentów w drugiej linii leczenia. Około 40,3% pacjentów otrzymywało CTH złożoną z docetakselu i pemetreksedu. Pozostali pacjenci stosowali erlotynib, winorelbinę, pochodne platyny lub inne. W badaniu McKay 2016 [20] przeprowadzonym w USA uwzględniono 6867 pacjentów, z czego drugą linię leczenia rozpoczęło 1889 pacjentów. 27,5% spośród nich stosowało docetaksel lub pemetreksed, zaś pozostali stosowali inne rodzaje terapii (inhibitory EGFR, pochodne platyny, schematy oparte na bewacyzumabie, karboplatynę, winorelbinę, gemcytabinę, paklitaksel; docetaksel i pemetreksed były również stosowane w skojarzeniu z innymi chemoterapeutykami).

W analizie podstawowej uwzględniono udziały leków oszacowane na podstawie danych z badania Gregorc 2014 [17], ponieważ jedynie w tym badaniu rozważane były dokładnie te same opcje terapeutyczne, które są uwzględnione w niniejszej analizie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant O) uwzględniono wartości z pozostałych badań znormalizowane do populacji pacjentów stosujących docetaksel i pemetreksed).

W tabeli poniżej (Tabela 12) przedstawiono udziały docetakselu i pemetreksedu na podstawie wymienionych wcześniej źródeł.

**Tabela 12.**  
**Udziały docetakselu i pemetreksedu uwzględnione w scenariuszu istniejącym**

Badanie	Docetaksel	Pemetreksed	Wariant analizy
Gregorc 2014 [17]	57,4% (74/129)	42,6% (55/129)	podstawowy
Gridelli 2011 [16]	45,1% (46/102)	54,9% (56/102)	dodatkowy 1
McKay 2016 [20]	52,2% (168/322)	47,8% (154/322)	dodatkowy 2

## 2.10. Charakterystyka początkowa pacjentów

Do określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w analizie niezbędne było oszacowanie średniej masy ciała i średnie powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie w tym zakresie.

### 2.10.1. Średnia masa ciała

Dane odnośnie średniej masy ciała odnaleziono w następujących źródłach:

- dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące populacji ogólnej Polski [46],
- badanie ankietowe „Waga i nadwaga Polaków” [47], w którym również oszacowana została średnia masa ciała populacji ogólnej Polski,
- analiza ekonomiczna przeprowadzona dla niwolumabu (Opdivo) [28], w której średnią masę ciała pacjentów stosujących drugą linię leczenia NDRP określono w oparciu o opinię 5 ekspertów z dziedziny onkologii w Polsce; jako jedyne spośród odnalezionych, dane te dotyczą populacji pacjentów z NDRP.

Średnia masa ciała Polaków wynosi 72,81 kg na podstawie danych GUS oraz około ■ kg na podstawie wyników badania ankietowego. Średnia masa ciała pacjentów z NDRP jest niższa i wynosi około 65 kg (na podstawie analiz Opdivo). W związku z powyższym w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości odpowiadającej populacji rozważanej w niniejszej analizie. W analizie wrażliwości (wariant M) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu minimalnej i maksymalnej wartości ze wszystkich odnalezionych źródeł danych (niezależnie od analizowanej populacji). Poniżej (Tabela 13) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

**Tabela 13.**  
Średnia masa ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	65 kg	BIA Opdivo [48]
Minimalny	55 kg	BIA Opdivo [48]
Maksymalny	■	GUS [49]

### 2.10.2. Średnia powierzchnia ciała

Dane odnośnie powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane GUS [49] dotyczące populacji ogólnej Polski,
- badanie Sacco 2010 [50] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w populacji pacjentów z rakiem płuca,
- analiza ekonomiczna przeprowadzona dla niwolumabu [28].

Średnia powierzchnia ciała Polaków wynosi około 1,86 m<sup>2</sup> na podstawie danych GUS. Średnia powierzchnia ciała pacjentów z rakiem płuc w Wielkiej Brytanii wynosi około 1,78 m<sup>2</sup>, zaś na podstawie danych dotyczących polskich pacjentów z NDRP wartość ta jest równa około 1,68 m<sup>2</sup>.

W analizie podstawowej uwzględniono dane z analiz przeprowadzonych dla Opdivo, jako jedyne źródła danych dotyczącego pacjentów z NDRP w Polsce. W analizie wrażliwości (wariant N)

przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości skrajnych ze wszystkich odnalezionych źródeł danych. Poniżej (Tabela 14) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

**Tabela 14.**  
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	1,68 m <sup>2</sup>	BIA Opdivo [48]
Minimalny	1,60 m <sup>2</sup>	BIA Opdivo [48]
Maksymalny	1,86 m <sup>2</sup>	GUS [49]

## 2.11. Dawkowanie leków

Dawkowanie dla pemetreksedu przyjęto zgodnie z aktualnie obowiązującym schematem dawkowania leków w drugiej linii leczenia w programie lekowym *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc* [27], dla docetakselu refundowanego w ramach chemioterapii na podstawie informacji zamieszczonych w ChPL [25, 26, 51]. Dawkowanie dla pembrolizumabu przyjęto zgodnie ze schematem opisanym we wnioskowanym projekcie programu lekowego (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Dawkowanie leków w leczeniu NDRP w drugiej linii.

Substancja czynna	Dawkowanie
Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> p.c. raz na 3 tygodnie
Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> p.c. w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia
Pembrolizumab	2 mg/kg m.c. co 3 tygodnie

m.c. masa ciała; p.c. – powierzchnia ciała

Dodatkowo zgodnie z ChPL dla docetakselu [25, 26, 51], w leczeniu NDRP powinna być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku pemetreksedu zgodnie z zapisem w PL *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc* [27] należy zastosować lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę w dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania i w dniu następnym. Liczbę mg przypadającą na jeden cykl terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Dawkowanie deksametazonu - terapia docetakselem i pemetreksedem**

Terapia	Dawkowanie deksametazonu	Liczba mg na jeden cykl (3 tyg.) terapii
<b>Docetaksel</b>	8 mg, 2 razy przez 3 dni w każdym cyklu (na dobę w dniu poprzedzającym oraz w dniu zastosowania i w dniu następnym)	48,0
<b>Pemetreksed</b>	4 mg, 2 razy przez 3 dni w każdym cyklu (na dobę w dniu poprzedzającym oraz w dniu zastosowania i w dniu następnym)	24,0

Dodatkowo podczas stosowania pemetreksedu w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci powinni również otrzymywać suplementację witaminową składającą się z kwasu foliowego oraz witaminy B12. Liczbę mg tych substancji przypadających na cykl terapii (3 tygodnie) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Suplementacja witaminowa – terapia pemetreksedem**

	Dawkowanie	Moment dawkowania	Liczba mg na cykl
Kwas foliowy	a) codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 m krogramów doustnie,	przed pierwszym cyklem*	■
	b) w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu - co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie	w każdym cyklu	■
Witamina B12	a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo,	przed pierwszym cyklem*	■
	b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni - 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu	w każdym cyklu	■

Przyjęto, iż średnia dawka kwasu foliowego na dobę będzie równa ■ mg, szczegóły w analizie ekonomicznej ■ [18]

## 2.12. Koszty

### 2.12.1. Koszty leków i grupa limitowa

#### Pembrolizumab

Regulacje dotyczące kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej przedstawiono w art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku:

*Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.



Obecnie preparat Keytruda® refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1143.0 - Pembrolizumab. Ponieważ w grupie tej refundowane jest to samo opakowanie, którego dotyczy niniejsza analiza, zatem kwalifikuje się ono do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. Zatem w analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama. Ponieważ w ramach grupy refundowane będzie tylko jedno opakowanie, zatem ono będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. Wyznaczona cena hurtowa jest zgodna z aktualnie obowiązującą ceną hurtową preparatu Keytruda®. (Tabela 18)

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 18.  
Koszt preparatu Keytruda®

Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	[REDACTED]
50 mg	1 fiol	5901549325003	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie schematu dawkowania przyjętego w rozdziale 2.11 oraz średniej masy ciała pacjentów (szczegóły w rozdz. 2.10.1) oszacowano koszt 3-tygodniowej terapii [REDACTED] [REDACTED] (Tabela 19)

Tabela 19.  
Koszt terapii pembrolizumabem

Opcja analizy	Cena za mg substancji	Koszt 3 tygodniowej terapii <sup>a</sup>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) zależny od masy ciała pacjenta; w analizie podstawowej przyjęto średnią masę ciała pacjenta 65 kg

### Docetaksel i pemetreksed

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty docetakselu i pemetreksedu przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. [12]), zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [29]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Koszt docetakselu i pemetreksedu**

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
<b>1013.0 Docetaxel (w ramach chemioterapii)</b>						
Camitotic	20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	71,28 zł	74,84 zł	74,84 zł
Camitotic	20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	1 474,29 zł	1 548,00 zł	1 548,00 zł
Camitotic	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	147,96 zł	155,36 zł	155,36 zł
Docetaxel Accord	20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	54,00 zł	56,70 zł	56,70 zł
Docetaxel Accord	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	147,96 zł	155,36 zł	155,36 zł
Docetaxel Accord	20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	295,92 zł	310,72 zł	310,72 zł
Docetaxel - Ebewe	160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	475,20 zł	498,96 zł	498,96 zł
Docetaxel - Ebewe	80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	237,60 zł	249,48 zł	249,48 zł
Docetaxel - Ebewe	20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	59,40 zł	62,37 zł	62,37 zł
Docetaxel Kabi	20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	54,00 zł	56,70 zł	56,70 zł
Docetaxel Kabi	180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	332,91 zł	349,56 zł	349,56 zł
Docetaxel Kabi	160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	295,92 zł	310,72 zł	310,72 zł
Docetaxel Kabi	120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	221,94 zł	233,04 zł	233,04 zł
Docetaxel Kabi	80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	147,96 zł	155,36 zł	155,36 zł
<b>1034.0 Pemetreksed (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)</b>						
Alimta 100 mg	100 mg	1 fiol.s.subs.	5909990080205	764,10 zł	802,31 zł	584,01 zł
Alimta 500 mg	500 mg	1 fiol.s.subs.	5909990009664	3 822,12 zł	4 013,23 zł	2 920,05 zł
Pemetreksed Adamed	1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5 616,00 zł	5 896,80 zł	5 840,10 zł
Pemetreksed Adamed	500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2 808,00 zł	2 948,40 zł	2 920,05 zł
Pemetreksed Adamed	100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	561,60 zł	589,68 zł	584,01 zł
Pemetrexed Accord	100 mg	1 fiol.	5055565724613	417,15 zł	438,01 zł	438,01 zł
Pemetrexed Accord	1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4 171,50 zł	4 380,08 zł	4 380,08 zł
Pemetrexed Accord	500 mg	1 fiol.	5055565724620	2 085,75 zł	2 190,04 zł	2 190,04 zł
Pemetrexed Sandoz	500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2 781,00 zł	2 920,05 zł	2 920,05 zł
Pemetrexed Sandoz	1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5 562,00 zł	5 840,10 zł	5 840,10 zł
Pemetrexed Sandoz	100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,20 zł	584,01 zł	584,01 zł

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 05.2015 – 04.2016 [29].

uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków (realne koszty leku wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych jednostek leku). W przypadku docetakselu uwzględniono średnie roczne koszty przy

zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu 05.2015 – 04.2016). W przypadku pemetreksedu w marcu 2016 roku nastąpiło obniżenie limitu finansowania. Obliczenia przeprowadzone analogicznie jak dla docetakselu dały niewiarygodne relacje cenowe – realny koszt jednostki pemetreksedu był wyższy niż aktualny koszt jednostki na podstawie wykazu leków refundowanych. W związku z tym, w celu wyznaczenia realnego kosztu jednostki pemetreksedu, wyznaczono średnioroczny koszt jednostki tego leku z okresu przed zmianą limitu finansowania (03.2015–02.2016 [29]) i porównano go do limitu finansowania ze stycznia 2016 roku [52] (przed wprowadzoną obniżką). Na tej podstawie wyznaczono, że realna cena jednostki pemetreksedu jest o [redacted]% niższa od ceny z wykazu leków refundowanych. Wyznaczoną w ten sposób procentową obniżkę ceny zastosowano do aktualnej ceny wykazowej pemetreksedu, uzyskując szukaną wartość realną.

Poniżej (Tabela 21) przedstawiono koszty docetakselu i pemetreksedu uwzględnione w analizie.

**Tabela 21.**  
**Koszt terapii – docetaxel i pemetreksed**

Substancja	Opcja analizy	Średnia cena za mg	Koszt 3 tygodniowej terapii <sup>a</sup>
Docetaxel	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetreksed	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) zależny od powierzchni ciała pacjenta; w analizie podstawowej przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjenta 1,68 m<sup>2</sup>  
b) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

### Dodatkowe leki stosowane przy podaniu docetakselu i pemetreksedu

Na podstawie schematów dawkowania opisanych szczegółowo w rozdziale 2.11 oszacowano koszt deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12 przypadający na każdego pacjenta przyjmującego docetaxel lub pemetreksed. Koszt deksametazonu przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. [12]), zaczerpnięty z serwisu IKAR pro [29]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22)

**Tabela 22.**  
**Koszt deksametazonu**

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za mg	
				NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	8,30 zł	3,85 zł	0,83 zł	0,39 zł
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	19,79 zł	3,20 zł	0,99 zł	0,16 zł
<b>Średni koszt jednostkowy ważony wielkością sprzedaży jednostek*</b>						[redacted]	[redacted]

\*sprzedaż za okres 03.2015 – 04.2016

Na podstawie dawkowania opisanego w rozdziale 2.11 oszacowano koszt deksametazonu przypadający na jeden cykl terapii (3-tygodniowy). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
**Koszt deksametazonu w jednym cyklu terapii**

Terapia	Liczba mg na jeden cykl terapii	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Docetaksel	48 mg	47,34 zł	7,90 zł
Pemetreksed	24 mg	23,67 zł	3,95 zł

\*cykl terapii = 3 tygodnie

Ceny kwasu foliowego i witaminy B12 podawanej domięśniowo, w związku z faktem, iż nie są one refundowane we wskazaniach związanych z nowotworami, zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [30]. Do oszacowań uwzględniono tylko te opakowania kwasu foliowego, których dawka nie przekracza 1 mg, ponieważ zgodnie z dawkowaniem określonym w programie lekowym jednorazowa dawka kwasu foliowego powinna wynosić 0,35–1 mg (Tabela 24, Tabela 25).

**Tabela 24.**  
**Kwas foliowy i witamina B12 - ceny**

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Odpłatność pacjenta za mg	Średnia odpłatność pacjenta za mg
<b>Kwas foliowy</b>						
Acifolik	0,4 mg	30 tabl.	7,37 zł	7,37 zł	0,61 zł	
ActiFolin	0,8 mg	30 tabl.	bd	bd		
Folacid 0,4	0,4 mg	30 tabl.	8,43 zł	8,43 zł	0,70 zł	
FolActivin	0,4 mg	240 tabl.	bd	bd		
Folica	0,4 mg	30 tabl.	7,40 zł	7,40 zł	0,62 zł	
Folik	0,4 mg	30 tabl.	9,72 zł	9,72 zł	0,81 zł	
Folik	0,4 mg	60 tabl.	16,09 zł	16,09 zł	0,67 zł	0,55 zł
Folik	0,4 mg	90 tabl.	21,51 zł	21,51 zł	0,60 zł	
Folovit	0,4 mg	30 tabl.	6,38 zł	6,38 zł	0,53 zł	
Kwas foliowy	0,4 mg	90 tabl.	9,50 zł	9,50 zł	0,26 zł	
Kwas foliowy	0,4 mg	250 tabl.	17,99 zł	17,99 zł	0,18 zł	
Kwas foliowy 400 µg APTEO	0,4 mg	30 tabl.	bd	bd		
Pregnamed kwas foliowy	0,4 mg	60 tabl.	bd	bd		
<b>Witamina B12 domięśniowo</b>						
Vitaminum B12 WZF	0,5 mg / ml	5 amp. a 2 ml	8,24 zł	8,24 zł	1,65 zł	1,65 zł

Na podstawie schematu dawkowania (szczegóły rozdz. 2.11) oszacowano koszt zużycia leków przypadający na jeden cykl terapii (3 tygodnie). Koszty naliczane są w momencie podawania

pemetreksedu (co 3 tygodnie), a dodatkowo w pierwszym cyklu naliczane są koszty dodatkowych dawek (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Koszt kwasu foliowego i witaminy B12 w trakcie cyklu terapii pemetreksedem**

Substancja	Moment dawkowania	Liczba mg (cykl terapii)	Odpłatność pacjenta (cykl terapii)
Kwas foliowy	przed pierwszym cyklem	████	████
	w każdym cyklu	████	████
	po ostatnim cyklu	████	████
Witamina B12	przed pierwszym cyklem	████	████
	w każdym cyklu	████	████

### 2.12.2. Pozostałe koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: kwalifikacja leczenia, monitorowanie terapii, leczenie w kolejnej linii, koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji, opieka terminalna i leczenie zdarzeń niepożądanych. Koszty zostały oszacowane w przeprowadzonej analizie ekonomicznej Ziobro 2016 [18]. Szczegółowy opis danych przedstawiono w dokumencie źródłowym. Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie.

**Tabela 26.**  
**Pozostałe koszty uwzględnione w niniejszej analizie [18]**

Substancja	Wariant analizy	Wartość	
		NFZ	Pacjent
<b>Koszty podania leków</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	████	████
	Dodatkowy (wariant I1)	████	████
Pemetreksed	Podstawowy	████	████
	Dodatkowy (wariant I1)	████	████
Docetaksel	Podstawowy	████	████
	Dodatkowy(wariant I1)	████	████
<b>Koszty kwalifikacji do leczenia</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	████	████
	Dodatkowy (wariant J1)	████	████
<b>Koszty monitorowania leczenia (tygodniowy)</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	████	████
	Dodatkowy (wariant K1)	████	████
	Dodatkowy (wariant K2)	████	████
Pemetreksed	Podstawowy	████	████

Substancja	Wariant analizy	Wartość	
		NFZ	Pacjent
Docetaksel	Podstawowy	██████	██████
<b>Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji (tygodniowy)</b>			
Pembrolizumab, pemetreksed, docetaksel	Podstawowy	██████	██████
	Dodatkowy (wariant I)	██████	██████
<b>Koszty kolejnych linii leczenia (tygodniowy)</b>			
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	██████	██████
	Dodatkowy (wariant L1)	██████	██████
Pemetreksed	Podstawowy	██████	██████
	Dodatkowy (wariant L1)	██████	██████
Docetaksel	Podstawowy	██████	██████
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	██████	██████
	Dodatkowy (wariant L1)	██████	██████
Pemetreksed	Podstawowy	██████	██████
	Dodatkowy (wariant L1)	██████	██████
Docetaksel	Podstawowy	██████	██████
	Dodatkowy (wariant L1)	██████	██████
<b>Koszty opieki terminalnej (12 - tygodniowy)</b>			
Pembrolizumab, pemetreksed, docetaksel	Podstawowy	██████	██████
	Dodatkowy (wariant L1)	██████	██████
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	██████	██████
Pemetreksed	Podstawowy	██████	██████
Docetaksel	Podstawowy	██████	██████

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - wariant A: odsetek pacjentów z NDRP wśród raka płuc,
  - wariant B: odsetek pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB/IV,
  - wariant C: odsetek pacjentów leczonych w I i II linii,
  - wariant D: odsetek pacjentów o stopniu sprawności wg kryteriów ECOG,

- wariant E: odsetek pacjentów, u których wykonano test na obecność ekspresji PD-L1,
- wariant F: odsetek pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1,
- wariant G: dynamika włączania pacjentów do terapii,
- wariant H: efektywność interwencji,
- wariant I: koszt podania leków,
- wariant J: koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem,
- wariant K: tygodniowy koszt monitorowania terapii pembrolizumabem,
- wariant L: koszt i długość leczenia po progresji w kolejnej linii,
- wariant M: masa ciała pacjentów,
- wariant N: powierzchnia ciała pacjentów,
- wariant O: udziały docetakselu i pemetreksedu.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. 12.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie refundowany w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym analizy założono, że preparat Keytruda® od 1 marca 2017 roku będzie refundowany w ramach programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

#### 3.1. Populacja docelowa

##### 3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi [ ] osób w okresie III-XII.2017 i wzrasta do [ ] osób w roku 2019. Spora różnica między wartościami w 2017 i 2019 roku wynika głównie z faktu, iż w pierwszym roku kalendarzowym w styczniu i lutym terapia nie będzie jeszcze dostępna dla pacjenta. Dodatkowo, co widać dla lat 2018, 2019, w związku ze wzrostem ogólnej zachorowalności na raka płuca, populacja docelowa w kolejnych latach będzie nieznacznie wzrastać. W scenariuszu istniejącym założono, że żaden pacjent nie będzie leczony pembrolizumabem. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017–2019 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	III-XII.2017	2018	2019
Pembrolizumab	0	0	0
Docetaksel	[ ]	[ ]	[ ]
Pemetreksed	[ ]	[ ]	[ ]
Razem	[ ]	[ ]	[ ]

##### 3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi [ ] osób w okresie III-XII.2017 i wzrasta do [ ] osób w roku 2019. W scenariuszu nowym założono, że pembrolizumab będzie stosowany przez wszystkich pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).





















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

[Redacted]

**3.4.2.1. Wydatki płatnika publicznego**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

**3.4.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	III-XII.2017	2018	2019
Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy	■	■	■
Liczebność populacji docelowej			
Scenariusz istniejący	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■

### 3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 41.  
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	III-XII.2017	2018	2019
<b>Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab</b>			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy	■	■	■
<b>Liczebność populacji docelowej</b>			
Scenariusz istniejący	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■

Tabela 42.  
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	III-XII.2017	2018	2019
<b>Wydatki płatnika publicznego</b>			
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
<b>Wydatki płatnika publicznego i pacjentów</b>			
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████
██	██████	██████	██████

## 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Keytruda® podawana jest pacjentom w formie 30 minutowego wlewu dożylnego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [7] leczenie preparatem Keytruda® powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania produktu Keytruda® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (pemetreksed, gefitynib, erlotynib, afatynib). W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc będą w stanie prowadzić również terapię pembrolizumabem.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu Keytruda® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2013 roku, rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy u mężczyzn oraz drugi co do częstości u kobiet (odpowiednio 18,7% i 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe). Co więcej, rak płuca to najczęstszy nowotwór złośliwy powodujący śmierć zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). [49]

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne oraz złe rokowanie u pacjentów z zaawansowanym NDRP wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. W stadium zaawansowania IIIB lub IV często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem. Poza pogorszeniem funkcjonowania w aspekcie fizycznym dochodzi do pogorszenia sfery psychicznej i społecznej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuc często odczuwają izolację społeczną, pogorszony nastrój i problemy emocjonalne. Na problemy sfery psychicznej i społecznej duży wpływ ma pogorszenie warunków finansowych pacjentów, co jest spowodowane wydatkami związanymi z leczeniem lub też rezygnacją z pracy. Uwzględniając pogorszenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca zaleca się, poza opieką medyczną, także wsparcie psychologiczne zarówno chorych, jak i ich rodzin. [53]

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Keytruda® ze środków publicznych zwiększy spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Keytruda® w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym leczeniem farmakologicznym.

**Tabela 43.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu pembrolizumabu ze środków publicznych

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
<b>Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?</b>	Nie zidentyfikowano
<b>Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej</b>	Nie zidentyfikowano
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finansowanie pembrolizumabu dla osób z ekspresją PD-L1 zapewni możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy, upośledzony przez ekspresję PD-L1. Zatem finansowanie przedmiotowej terapii pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	Finansowanie pembrolizumabu dla osób z ekspresją PD-L1 zapewni możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy, upośledzony przez ekspresję PD-L1.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.

## 5. PODSUMOWANIE

### Populacja

Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób w okresie III-XII.2017, [REDACTED] osób w 2018 roku i [REDACTED] osób w 2019 roku.

### Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

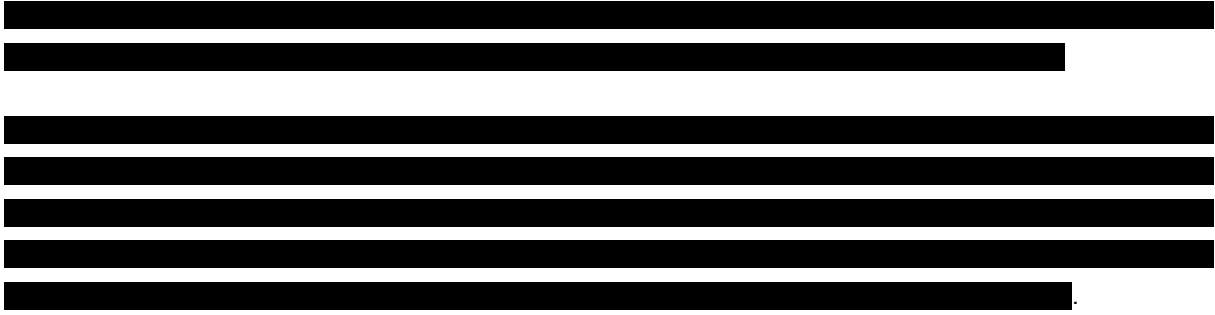
### Scenariusz istniejący

[REDACTED]

[REDACTED]

### Scenariusz nowy

[REDACTED]





## 6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych, preparatu Keytruda w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy jednak zauważyć, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też wydłużenia czasu terapii u chorych ze względu na fakt, że pembrolizumab wydłuża przeżycia pacjentów cierpiących na obecnie bardzo źle rokującą chorobę.

Finansowanie preparatu Keytruda® w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów, którzy obecnie kwalifikują się jedynie do terapii chemioterapeutykami, a dla pozostałych pacjentów, kwalifikujących się do terapii lekami w programach lekowych, będzie kolejną opcją terapeutyczną, pozwalającą na skuteczne, jak również bezpieczne i dobrze tolerowane leczenie.



## 7. OGRANICZENIA

- Ze względu na sposób prezentacji danych KRN (5-letnie przedziały wiekowe), przyjęto, że liczba nowych przypadków raka płuc w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne i ze względu na wyższą zapadalność w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.
- Założono, iż odsetek wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 będzie kształtował się na podobnym poziomie, jak odsetek wykonywania testów wykrywających występowanie mutacji EGFR. W wyniku przeszukania zasobów Internetu, a w szczególności danych publikowanych przez NFZ, nie odnaleziono informacji na ten temat odsetka wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1. Zarówno w celu wykrycia ekspresji PD-L1, jak i mutacji EGFR, należy wykonać specjalistyczne badania, aby, znając ich wynik u pacjenta z NDRP, zastosować terapię o najwyższej skuteczności. Dlatego w analizie założono, iż odsetek wykonywania badań oceny ekspresji PD-L1 będzie zbliżony do odsetka wykonywania badań na obecność mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii.
- Rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP na terapię docetakselem oraz pemetrekselem został oszacowany na podstawie danych z trzech badań: dwóch przeprowadzonych we Włoszech oraz jednego przeprowadzonego w USA. Nie istnieją polskie dane pozwalające oszacować rozkład tych terapii wśród populacji docelowej, jednak ze względu na dość zbliżone wartości we wszystkich trzech publikacjach można przypuszczać, iż również w Polsce rozkład terapii będzie podobny.
- Założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda®, wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu zostaną do niego włączeni. Założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego – pembrolizumab jest droższy od komparatorów.
- Naliczając koszty związane z leczeniem w danym roku kalendarzowym założono, że do roku kalendarzowego zalicza się każdy rozpoczęty w danym roku tydzień. Założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki analizy.
- W analizie u części pacjentów może nastąpić podwójne naliczanie kosztów leczenia (w progresji) oraz kosztów monitorowania choroby. Wynika to z trudności dokładnego określenia czasu przejścia pacjenta w stan progresji. Ograniczenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy, ze względu na stosunkowo niskie koszty progresji.
- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawania pacjentów w wyróżnionych stanach zdrowia oraz kosztów: kwalifikacja do leczenia, monitorowanie terapii i progresja choroby, leczenie w kolejnej linii i leczenie zdarzeń

niepożądanych. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.

## 8. DYSKUSJA

Niniejsza analiza dotyczy analizy wpływu na budżet płatnika finansowania pembrolizumabu (preparat Keytruda®) stosowanego w ramach programu lekowego w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stadium IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

W leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) uwzględnia się możliwość stosowania immunoterapii przez zastosowanie obecnie nierefundowanych preparatów – pembrolizumabu oraz niwolumabu. Obydwa leki działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T. Po połączeniu z ligandem (PD-L1) cząsteczki PD-1 przekazują sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T. W efekcie dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T i aktywujące do walki z nowotworem układ odpornościowy pacjenta. [14]

Wielkość populacji docelowej oszacowano kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów [15] oraz dane z odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego dowodów naukowych. Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy w danym roku będą spełniać kryteria włączenia do programu, ze względu na wiarygodność źródeł danych wydaje się być mocnym punktem analizy, a przyjęte założenia mogą skutkować jedynie niewielkim przeszacowaniem tej wartości. W analizie w większości przypadków do odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji wybierano wartości średnie lub środkowe, zaś każdą wartość testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości. Pomimo, iż wielkość populacji docelowej zależy od wielu niepewnych parametrów, szeroka analiza wrażliwości pozwala na oszacowanie wszelkich niepewności związanych z wielkością populacji.

Jednym z kryteriów włączenia do programu leczenia NDRP pembrolizumabem jest obecność ekspresji PD-L1. Nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów, u których przeprowadzane jest badanie potwierdzające obecność ekspresji PD-L1. Zarówno w celu wykrycia ekspresji PD-L1, jak i mutacji EGFR, należy wykonać specjalistyczne badania, a znając ich wynik u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca można zastosować terapię o najwyższej skuteczności. Dlatego założono, iż odsetek wykonywania badań oceny ekspresji PD-L1 będzie zbliżony do odsetka wykonywania badań na obecność mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. Jako podstawowe źródło danych wykorzystano odsetek przedstawiony w analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva®) [24].

W związku z niską przeżywalnością pacjentów w populacji docelowej (szczegóły rozdz.2.6) liczebność oszacowana na podstawie zapadalności będzie równa liczebności całej populacji docelowej analizy. Odsetek osób, które będą trwały w danym stanie dłużej niż rok jest znikomy. Dodatkowo należy zauważyć, że pembrolizumab, jako lek skuteczniejszy od obecnie dostępnych terapii stosowanych wśród pacjentów z populacji docelowej będzie leczeniem preferowanym i stosowanym w pierwszej kolejności, kiedy stan pacjenta będzie pozwalał na włączenie go do wnioskowanego programu lekowego. Dlatego też roczna liczebność populacji docelowej będzie równa liczebności wyznaczonej na podstawie zapadalności.

Rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP na terapię docetakselem został oszacowany na podstawie danych zawartych w publikacji Gregorc 2014. Podkreślić należy, że dane zastosowane w analizie maksymalizują możliwe wydatki inkrementalne analizy – w badaniu uwzględnionym w analizie odsetek pacjentów stosujących docetaksel, który jest terapią tańszą niż pemetreksed, jest największy spośród wszystkich odnalezionych. Nie odnaleziono polskich danych pozwalających oszacować rozkład pemetreksedu i docetakselu w populacji docelowej, jednak ze względu na zbliżone wartości we wszystkich trzech publikacjach można przypuszczać, iż również w Polsce rozkład terapii będzie podobny.

Pembrolizumab w porównaniu z komparatorami cechuje innowacyjny mechanizm działania polegający na zapobieganiu hamowania aktywności limfocytów T poprzez blokowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. Zgodnie z analizą kliniczną [14] pembrolizumab w porównaniu do monoterapii docetakselem lub pemetreksedem przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, istotnie statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby, pozwala uzyskać odpowiedź u większego odsetka pacjentów oraz wydaje się być mniej toksyczną terapią. Stąd założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda®, wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu zostaną do niego włączeni. Założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego – pembrolizumab jest droższy od komparatorów.

W ostatnim czasie analitycy AOTM oceniali wniosek o refundację dla preparatu Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych [54]. Populacja docelowej analizy nie pokrywa się w pełni z populacją docelową wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo®, dlatego nie sposób na jej podstawie odnieść się do poprawności oszacowania liczebności populacji docelowej w niniejszej analizie. Oba leki działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T. Założenie, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem zostaną włączeni do programu lekowego zostało ocenione za prawidłowe, co potwierdza słuszność przyjęcia tego samego założenia dla leku Keytruda®.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy jednak zauważyć, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też wydłużenia czasu terapii u chorych ze względu na fakt, że pembrolizumab wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite. Dodatkowo spora część spośród przyjętych w analizie założeń to założenia konserwatywne, przy których wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu są wyższe, niż w przypadku zmiany założeń.

Pembrolizumab (Keytruda®) jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, w tym w zaawansowanym raku płuca z ekspresją PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy rozwinęli progresję po wcześniejszych liniach leczenia z zastosowaniem standardowej chemioterapii. Należy zaznaczyć, iż osoby z ekspresją PD-L1 nie mają obecnie możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych*.
2. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: [http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje\\_podstawowe](http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe) (7.6.2016).
3. Koszty leczenia raka płuc. Dostęp: [http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205\\_3\\_44\\_2015.pdf](http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf) (3.8.2016).
4. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: [http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje\\_podstawowe](http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe) (3.8.2016).
5. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 372(21):2018–2028.
6. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej\\_internet2014.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf) (3.8.2016).
7. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx\\_132284\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_pl.pdf) (3.8.2016).
8. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx\\_132099\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf) (3.8.2016).
9. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 387(10027):1540–1550.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359–386.
11. Omori S. Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. *J. Clin. Oncol.*
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2016&act=68> (20.7.2016).
13. Projekt programu lekowego - LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA PEMBROLIZUMABEM.
14. [REDACTED]
15. Raporty | KRN. Dostęp: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_rok](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok) (5.7.2016).
16. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the IUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.
17. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, Pas TD, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, Cattaneo A, Grigorieva J, i in. (2014) Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15(7):713–721.
18. [REDACTED]
19. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
20. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer*.

21. Pan IW, Mallick R, Dhanda R, Nadler E. (2013) Treatment patterns and outcomes in patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network. *Lung Cancer* 82(3):469–476.
22. Krzakowski M. (2004) Postępy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostęp: <http://docplayer.pl/1938977-Postepy-w-leczeniu-niedrobnokomorkowego-raka-pluca-advances-in-management-of-non-small-cell-lung-cancer.html> (20.7.2016).
23. Jassem J. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów | Jassem | Nowotwory. *Journal of Oncology*. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/nowotwory\\_journal\\_of\\_oncology/article/view/NJO.2014.0008/33842](https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0008/33842) (20.7.2016).
24. Tarceva (erlotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD - 10 C 34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/062/AWA/062\\_15\\_OT\\_4351\\_18\\_Tarceva\\_ndrp\\_15.06.12\\_AWA.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf) (20.7.2016).
25. ChPL Docetaxel Accord. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf) (19.7.2016).
26. ChPL Docetaxel Kabi. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) (19.7.2016).
27. Programy lekowe | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (19.7.2016).
28. Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AW/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_Opdivo\\_rak\\_pluc\\_AE\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf) (11.8.2016).
29. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (21.7.2016).
30. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/> (5.8.2016).
31. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (20.7.2016).
32. Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
33. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniaki skory. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_09\\_Czerniaki%20skory.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf) (1.7.2015).
34. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniaki skory. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_09\\_Czerniaki%20skory.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf) (5.7.2016).
35. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/viewFile/9272/7892](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9272/7892) (20.7.2016).
36. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum\\_1L/R\\_31\\_2011\\_Docetaxel\\_I.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum_1L/R_31_2011_Docetaxel_I.pdf) (20.7.2016).
37. Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R\\_38\\_2011\\_Iressa\\_II.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R_38_2011_Iressa_II.pdf) (20.7.2016).
38. Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, Thomas M. (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res* 14(1):139.
39. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, Cogswell J, Novotny J, Taylor C, Zhang X. (2015) Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 23(8):541–549.
40. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt E-W, Dittrich I, Schweisfurth H, von Weikersthal LF, Raghavachar A, Reissig A, Serke M. (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J. Clin. Oncol.* 23(33):8389–8395.
41. Ihbe-Heffinger A, Paessens B, Berger K, Shlaen M, Bernard R, von Schilling C, Peschel C. (2013) The impact of chemotherapy-induced side effects on medical care usage and cost in German hospital care—an observational analysis on non-small-cell lung cancer patients. *Support Care Cancer* 21(6):1665–1675.
42. Knetki-Wróblewska M, Płużański A, Krzakowski M. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych | Knetki-Wróblewska | Medycyna Wieku Podeszłego. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/medycyna\\_wieku\\_podeszlego/article/view/19210](https://journals.viamedica.pl/medycyna_wieku_podeszlego/article/view/19210) (20.7.2016).
43. Murillo JR, Koeller J. (2006) Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 11(10):1095–1099.



44. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, i in. (2015) PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br. J. Cancer* 112(1):95–102.
45. Gettinger SN. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. *J. Clin. Oncol.*
46. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/> (19.7.2016).
47. DIETY - WAGA\_I\_NADWAGA\_POLAKOW\_\_raport.pdf. Dostęp: [http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_\\_raport.pdf](http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf) (19.7.2016).
48. Analiza wpływu na budżet płatnika. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AW/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_Opdivo\\_rak\\_pluc\\_BIA\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_BIA_2016.07.01.pdf) (19.7.2016).
49. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (19.7.2016).
50. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. (2010) The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS ONE* 5(1):e8933.
51. ChPL Camitotic. Dostęp: <http://www.actavispolska.pl/NR/rdonlyres/281F0514-1A7B-4AC3-9E6D-02ABFF1892B6/0/Camitoticulołka042011.pdf> (19.7.2016).
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2015&act=86> (5.8.2016).
53. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową płuc. Przedsiębiorczość i zarządzanie. Organizacja i zarządzanie wyzwaniem dla pielęgniarek i położnych w nowoczesnej Europie- część II. Dostęp: <http://piz.san.edu.pl/docs/e-XV-12-2.pdf> (3.8.2016).
54. Analiza weryfikacyjna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AWA/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_%20Opdivo\\_AWA\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_16_%20Opdivo_AWA_2016.07.01.pdf) (11.8.2016).
55. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/REK/RP\\_116\\_2013\\_lressa.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_lressa.pdf) (20.7.2016).
56. Rekomendacja nr 227 /2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/111/RP\\_227\\_2014\\_Alimta.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/111/RP_227_2014_Alimta.pdf) (6.7.2016).
57. Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, Bradley KL, Lwin MT. (2011) Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 3(4):163–170.
58. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J, Velcheti V, Herbst R, LoRusso P, Rimm DL. (2016) Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2(1):46–54.
59. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. (2014) Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest* 94(1):107–116.

## 10. SPIS ELEMENTÓW

### 10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [12].....	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w okresie od maja 2015 roku do kwietnia 2016 roku .....	13
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	16
Tabela 4.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) .....	19
Tabela 5.	Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium.....	20
Tabela 6.	Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ [35] .....	20
Tabela 7.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	21
Tabela 8.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu .....	21
Tabela 9.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie .....	23
Tabela 10.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	25
Tabela 11.	Oszacowanie liczby nowych przypadków raka płuca kwalifikujących się do rozważanego programu lekowego.....	27
Tabela 12.	Udziały docetakselu i pemetreksedu uwzględnione w scenariuszu istniejącym .....	29
Tabela 13.	Średnia masa ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie .....	30
Tabela 14.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie .....	31
Tabela 15.	Dawkowanie leków w leczeniu NDRP w drugiej linii.....	31
Tabela 16.	Dawkowanie deksametazonu - terapia docetaksemem i pemetreksedem .....	32
Tabela 17.	Suplementacja witaminowa – terapia pemetreksedem .....	32
Tabela 18.	Koszt preparatu Keytruda®.....	33
Tabela 19.	Koszt terapii pembrolizumabem .....	33
Tabela 20.	Koszt docetakselu i pemetreksedu.....	34
Tabela 21.	Koszt terapii – docetaksel i pemetreksed .....	35
Tabela 22.	Koszt deksametazonu .....	35
Tabela 23.	Koszt deksametazonu w jednym cyklu terapii .....	36
Tabela 24.	Kwas foliowy i witamina B12 - ceny.....	36
Tabela 25.	Koszt kwasu foliowego i witaminy B12 w trakcie cyklu terapii pemetreksedem.....	37
Tabela 26.	Pozostałe koszty uwzględnione w niniejszej analizie [18] .....	37
Tabela 27.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017–2019 – scenariusz istniejący .....	40
Tabela 28.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017–2019 – scenariusz nowy.....	41
	.....	41
	.....	42
	.....	43
	.....	43
	.....	44
	.....	45
	.....	46
	.....	47



## 11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 44.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>		
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.6	str. 19
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.7	str. 23
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	str. 18
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	str. 40
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.2	str. 12
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz. 3.2	str. 41
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz. 3.2.1	str. 41
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 0	str. 44
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1	str. 70
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5	str. 14

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5	str. 14
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono	
<b>§ 6.2</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 18
<b>§ 6.3</b>		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 12.1	str. 70
<b>§ 6.4</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3 str. 40
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3 str. 40
<b>§ 6.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy	
<b>§ 6.6</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.12.1	str. 32
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>		
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 8	str. 58
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 1.5	str. 14

## 12. ANEKS

### 12.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem. (Tabela 45)

**Tabela 45.**  
**Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości**

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
<b>NDRP</b>	Wariant A0	85%	Rozdział 12.2.2.1 strona 85
	Wariant A1	80%	
<b>Stopień zaawansowania IIIB/IV</b>	Wariant B0	70%	Rozdział 12.2.2.2 strona 86
	Wariant B1	60%	
	Wariant B2	80%	
<b>Leczenie w I i II linii</b>	Wariant C0	Linia I: 80,0% Linia II: 34,8%	Rozdział 12.2.2.3 strona 87
	Wariant C1	Linia I: 77,3% Linia II: 35,6%	
	Wariant C2	Linia I: 71,4% Linia II: 52,0%	
<b>ECOG 0-1</b>	Wariant D0	84,0%	Rozdział 12.2.2.4 strona 87
	Wariant D1	65,0%	
	Wariant D2	93,9%	
<b>Test PD-L1</b>	Wariant E0	47,1%	Rozdział 12.2.2.5 strona 88
	Wariant E1	100,0%	
<b>Ekspresja PD-L1 (&gt;=50%)</b>	Wariant F0	28,5%	Rozdział 12.2.2.6 strona 89
	Wariant F1	23,2%	
<b>Włączanie pacjentów do terapii</b>	Wariant G0	Równomiernie w każdym roku, co tydzień	Rozdział 2.8 strona 28
	Wariant G1	Na początku każdego roku	
<b>Efektywność interwencji</b>	Wariant H0	Podstawowy	Rozdział 12.3 strona 90
	Wariant H1	Minimalny	
	Wariant H2	Maksymalny	
<b>Koszt podania leków</b>	Wariant I0	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Rozdział 2.12.2 strona 37
	Wariant I1	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem	Wariant J0	Test PD-L1	Rozdział 2.12.2 strona 37
	Wariant J1	Test PD-L1 + PET	
Tygodniowy koszt monitorowania terapii pembrolizumabem	Wariant K0	Pembrolizumab tak jak pemetreksed	Rozdział 2.12.2 strona 37
	Wariant K1	Pembrolizumab tak jak pemetreksed + PET	
	Wariant K2	Średnia z PL dot. NDRP	
Koszty po wystąpieniu progresji	Wariant L0	Badanie KN010	Rozdział 2.12.2 strona 37
	Wariant L1	AE Opdivo	
Masa ciała pacjentów	Wariant M0	65 kg	Rozdział 2.10.1 strona 30
	Wariant M1	55 kg	
	Wariant M2	72,81 kg	
Powierzchnia ciała pacjentów	Wariant N0	1,68 m <sup>2</sup>	Rozdział 2.10.2 strona 30
	Wariant N1	1,60 m <sup>2</sup>	
	Wariant N2	1,86 m <sup>2</sup>	
Udziały docetakselu i pemetreksedu	Wariant O0	Docetaksel: 57,4% Pemetreksed: 42,6%	Rozdział 2.9 strona 28
	Wariant O1	Docetaksel: 45,1% Pemetreksed: 54,9%	
	Wariant O2	Docetaksel: 52,2% Pemetreksed: 47,8%	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted content]

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



















Kod	Nazwa	Cena		
		Wzrost	Waga	Wiek
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

Kod	Nazwa	Cena		
		Wzrost	Waga	Wiek
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







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

### 12.1.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 12.2. Populacja docelowa

### 12.2.1. Źródła danych

W celu wyszukania doniesień naukowych pozwalających wyznaczyć liczebność populacji docelowej, dokonano systematycznego oraz niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu.

Badania w internetowej bazie PubMed [52] zostały wyszukane za pomocą strategii przedstawionej w poniższej tabeli. (Tabela 54)

**Tabela 54.**  
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	lung	745 917
#2	lungs	773 032
#3	#1 OR #2	773 032
#4	cancer	3 310 367
#5	cancers	2 854 847
#6	carcinoma	791 956
#7	tumor	3 262 923
#8	tumors	2 900 794
#9	tumour	3 262 923
#10	tumours	2 900 794
#11	neoplasm	2 852 389
#12	neoplasms	2 814 620
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3 697 603
#14	#3 AND #13	301 033
#15	"Lung Neoplasms"[Mesh]	190 405
#16	#14 OR #15	308 423
#17	"non-small cell lung cancer"	36 257
#18	"non-small cell lung carcinoma"	38 553
#19	NDRP	47 205
#20	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	37 427
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	51 128
#22	#16 OR #21	308 803
#23	"second line"	15 446

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#24	"2nd line"	207
#25	"2 line"	535
#26	"II line"	49
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	16 185
#28	stage	596 165
#29	degree	457 664
#30	level	1 527 061
#31	#28 OR #29 OR #30	2 442 625
#32	IIIB	10 314
#33	IV	305 915
#34	IIIB/IV	538
#35	IIIB-IV	798
#36	#32 OR #33 OR #34 OR #35	312 855
#37	#31 AND #36	81 227
#38	#22 AND #37	7 286
#39	#38 AND #27	334
<b>Data przeszukania 13 czerwiec 2016</b>		

W wyniku wyszukania odnaleziono 334 publikacje, z czego 17 zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów. Dodatkowo w wyniku niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu do analizy pełnych tekstów włączono 12 publikacji, 4 rekomendacje Prezesa AOTMiT i 1 analizę weryfikacyjną AOTMiT.

## 12.2.2. Analiza danych

### 12.2.2.1. Niedrobnokomórkowy rak płuca

Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów, w 6 wskazano odsetek pacjentów z NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuca: Schuette 2005 [40], Gridelli 2011 [16], Ihbe-Heffinger 2013 [41], Pan 2013 [21], Barni 2015 [19], McKay 2016 [20]. W publikacjach Schuette 2005 [40] i Ihbe-Heffinger 2013 [41] przytoczono informacje, że NDRP stanowi 80% wszystkich przypadków raka płuca, natomiast w pozostałych badaniach wartość ta wynosiła 85%.

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo publikacje: Krzakowski 2004 [22], Knetki-Wróblewska 2011 [42] oraz Jassem 2014 [23]. Podany w wymienionych publikacjach odsetek osób z NDRP wynosi 80% (Knetki-Wróblewska 2011 [42]) oraz 85% (Krzakowski 2004 [22], Jassem 2014 [23]). Dodatkowo odnaleziono dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT [55, 56], w których podano, iż NDRP stanowi ok. 80% wszystkich przypadków raka płuca.

W niniejszej analizie konserwatywnie założono, że NDRP stanowi ok. 85% wszystkich zachorowań na raka płuc. W ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy parametr ten jest równy 80%.

### 12.2.2.2. Stadium zaawansowania choroby

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 2 badania, w których raportowano dane na temat odsetka pacjentów z NDRP w zaawansowanym stadium choroby, tj. publikacja Barni 2015 [19] oraz publikacja McKay 2016 [20]. W publikacji Barni 2015 [19] przedstawione zostały wyniki badania RIGHT-3, w którym udział brało 680 pacjentów z 53 ośrodków leczących raka płuc we Włoszech. Byli to pacjenci ze zdiagnozowanym NDRP, którzy odbyli pierwszą wizytę w jednym z ośrodków w 2010 roku. Pacjenci w stadium zaawansowania IIIB lub IV stanowili ██████████ (455/680) badanej populacji. Publikacja McKay 2016 [20] dotyczyła 6687 dorosłych pacjentów z NDRP w USA (dane pacjentów uzyskano z bazy onkologicznej Flatiron Health, zdiagnozowanych w okresie od 1.01.2011 do 30.04.2015). Drugą linię terapii w okresie od listopada 2012 do października 2014 otrzymało 1173 osób. Na podstawie danych z publikacji oszacowano, że ██████████ (952/1173) osób leczonych w drugiej linii miało IIIB/IV stopień zaawansowania choroby (stopień zaawansowania sprawdzany tylko u pacjentów w drugiej linii).

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT [36, 37], w których został przytoczony odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w Polsce (stadium IIIB i IV). W pierwszej wspomniany odsetek określono na poziomie 60–70%, a w drugiej 60–80%. Dodatkowo odnaleziono publikację Krzakowski 2009 [35] zgodnie, z którą zaawansowane stadium (stadium IIIB i IV) w momencie diagnozy stwierdza się u przynajmniej 60% pacjentów z NDRP.

**Tabela 55.**  
**Odsetek pacjentów w zaawansowanym stopniu NDRP**

Badanie	Państwo	Liczba osób	Populacja	Wartość
Barni 2015 [19]	Włochy	680	Pacjenci ze zdiagnozowanym NDRP, którzy mieli pierwszą wizytę w ośrodku w 2010 roku, podzieleni na grupy według stopnia zaawansowania. Badanie RIGHT-3 (dane z 53 ośrodków leczących raka płuc we Włoszech)	██████████
McKay 2016 [20]	USA	6867	Pacjenci dorośli z NDRP w st. IIIB/IV, w drugiej linii terapii (dane z onkologicznego systemu EHR w USA od stycznia 2011 do kwietnia 2015)	██████████ (odsetek w momencie diagnozy dotyczy tylko pacjentów w II linii)
Rekomendacja 31/2011 Prezesa AOTMiT [36]	-	-	-	60–70%
Rekomendacja 38/2011 Prezesa AOTMiT [37]	-	-	-	60–80%
Krzakowski 2009 [35]	-	-	Pacjenci w momencie diagnozy NDRP	60,0%

Z dalszej analizy odrzucono badanie McKay 2016 [20] ze względu na fakt, że odsetek dotyczy tylko grupy pacjentów kwalifikujących się do drugiej linii leczenia.

W pozostałych źródłach odsetek chorych na NDRP w zaawansowanym stopniu wynosi od ok. 60% do ok. 80%. W związku z tym w wariantcie podstawowym analizy przyjęto 70% (ze względu na fakt, że wartość ta średnią z przedziału wartości 60%-80%). Natomiast w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano niepewność parametru przyjmując wartość 60% i 80%.

### 12.2.2.3. Leczenie NDRP w I i II linii

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 3 publikacje, w których raportowano dane na temat liczby leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP w kolejnych liniach terapii: Gridelli 2011 [16], Reinmunth 2013 [38] oraz McKay 2016 [20]. (Tabela 56)

**Tabela 56.**  
Odsetek osób leczonych w I i II linii

Autor badania	Populacja badania	Liczba badanych	Linia leczenia	Liczba osób (%)
Reinmunth 2013 [38]	Pacjenci, u których rozpoznano raka (NDRP w stopniu IIIB/IV) w jednym z ośrodków w Niemczech w okresie od stycznia 2004 do grudnia 2006	493	I linia	352 (██████)
			II linia	183 (██████)
Gridelli 2011 [16]	Pacjenci powyżej 18 roku życia z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB i IV. Badanie SUN od stycznia 2007 do marca 2008 w 74 ośrodkach we Włoszech	987	I linia	790 (██████)
			II linia	275 (██████)
McKay 2016 [20]	Dorośli z NDRP w st. IIIB/IV (dane z onkologicznego systemu EHR w USA od stycznia 2011 do kwietnia 2015)	6867	I linia	5307 (██████)
			II linia	1889 (██████)

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej, liczbę osób z rozpoznaniem NDRP należy przemnożyć przez odsetek osób, które podejmują pierwszą linię leczenia, następnie przez odsetek osób, które po podjęciu pierwszej linii podejmują również leczenie II linii. Stąd odsetek osób podejmujących leczenie II linii wśród pacjentów z rozpoznaniem NDRP to około ██████ zgodnie z publikacją Reinmunth 2013 [38], na podstawie publikacji Gridelli 2011 [16] około ██████ i na podstawie McKay 2016 [20] około ██████. W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości środkowej wynoszącej ██████ na podstawie badania Gridelli 2011. Dodatkowo jest to badanie europejskiej populacji na sporej próbie, co potwierdza zasadność wyboru tej opcji. Wartości z dwóch pozostałych badań testowano w ramach analizy wrażliwości.

### 12.2.2.4. Ocena sprawności w skali ECOG

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 6 publikacji, w których odnaleziono informacje na temat odsetka pacjentów z zaawansowanym NDRP o stopniu sprawności 0–1 według klasyfikacji ECOG: Schuette 2005 [40], Murillo 2006 [43], Eccles 2011 [57], Gridelli 2011 [16], Pan 2013 [21], Barni 2015 [19]. (Tabela 57)

**Tabela 57.**  
**Odsetek pacjentów o stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG**

Autor badania	Populacja badania	Liczba osób badanych	Wartość	Czy wykorzystano w analizie
Schuette 2005 [40]	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, wiek 18–75 lat, którzy otrzymali więcej niż jedną chemioterapię od kwietnia 2000 do września 2003, z 19 ośrodków w Niemczech.	215	■	NIE
Murillo 2006 [43]	Pacjenci (NDRP stopień IIIb/IV) z 10 klinik onkologicznych w USA, którzy otrzymywali chemioterapię w latach 2000–2003.	417	■	TAK
Eccles 2011 [57]	Pacjenci z zaawansowanym NDRP leczeni terapią systemową w dwóch szpitalach w Wielkiej Brytanii.	110	■	NIE
Gridelli 2011 [16]	Pacjenci powyżej 18 roku życia z NDRP w stopniu zaawansowania IIIb i IV. Badanie SUN od stycznia 2007 do marca 2008 w 74 ośrodkach we Włoszech	987	■ (dotyczy tylko pacjentów leczonych w II linii)	TAK
Pan 2013 [21]	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (dane z onkologicznego systemu iKM EHR w USA). Kryteria kwalifikacji do badania: dorośli z niepłaskonabłonkowym NDRP, stopień IIIb/IV, ECOG<3, rozpoczęcie leczenia w drugiej linii od 01.01.2007 do 30.06.2011	1168	■	NIE
Gregorc 2014 [17]	Pacjenci z zaawansowanym NSCLC (IIIb/IV) powyżej 18 roku życia, druga linia leczenia; badanie od 26.02.2008 do 11.04.2012 w 14 ośrodkach we Włoszech	263	■	TAK
Barni 2015 [19]	Pacjenci ze zdiagnozowanym NDRP, którzy mieli pierwszą wizytę w ośrodku w 2010 roku, podzieleni na grupy według stopnia zaawansowania. Badanie RIGHT-3 (dane z 53 włoskich ośrodków leczących raka płuc)	680	■	NIE

W zależności od źródła odsetek osób z zaawansowanym NDRP o stopniu sprawności w skali ECOG równym 0 lub 1 waha się od ■ do ■. W wariancie podstawowym wybrano odsetek z publikacji Gridelli 2011 [16], ponieważ badana populacja najbardziej odpowiada populacji niniejszej analizy (pacjenci z NDRP w stopniu IIIb/IV w drugiej linii leczenia), jak również ze względu na dużą próbę uwzględnioną w badaniu. Badani Pan 2013 [21] oparte było na większej próbie, ale dotyczyło populacji pacjentów z USA, w związku z tym nie wybrano tej opcji do dalszej analizy. Jako wariant minimalny wybrano najmniejszą wartość, równą ■ (publikacja Murillo 2006 [43]), a jako wariant maksymalny – największą wartość – ■ (publikacja Gregorc 2014 [17]).

#### 12.2.2.5. Wykonanie testu PD-L1

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono informacji na temat odsetka pacjentów z NDRP, u których wykonywany jest test na obecność ekspresji PD-L1. Zarówno w celu wykrycia ekspresji PD-L1, jak i mutacji EGFR należy wykonać specjalistyczne badania, a znając ich wynik u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca można zastosować terapię o najwyższej skuteczności. Dlatego założono, iż odsetek wykonywania badań oceny ekspresji PD-L1 będzie zbliżony do odsetka wykonywania badań na obecność mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. Informacje na temat wykonywania testów na obecność mutacji EGFR w Polsce znaleziono w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla erlotynibu



(Tarceva®) [24]. We wspomnianej analizie przedstawiono informacje, że test na obecność genu EGFR wykonuje się u 47,05% chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP.

W wyniku przeprowadzonej analizy danych odnaleziono jedną publikację (McKay 2016 [20]), w której raportowano dane na temat liczby pacjentów, u których nie było znane EGFR/ALK (216 pacjentów na grupę liczącą 844 osób). Można przypuszczać, iż u pozostałych pacjentów, stanowiących [REDACTED] populacji badanej, przeprowadzono test diagnostyczny dotyczący ekspresji EGFR/ALK. Danej tej nie wykorzystano w obliczeniach analizy ze względu na fakt, iż badania przeprowadzone zostało w populacji pacjentów z USA, gdzie praktyka kliniczna w zakresie wykonywania testów diagnostycznych może znacząco odbiegać od sytuacji w Polsce.

Jako podstawowe źródło danych w analizie wykorzystano odsetek przedstawiony w analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva®) [24], gdzie odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR, oszacowano na poziomie 47,05%. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant maksymalny, w którym założono wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1 u [REDACTED] pacjentów.

#### 12.2.2.6. Ekspresja PD-L1

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono informacji na temat pacjentów z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1.

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono publikacje: McLaughlin 2016 [58], D’Incecco 2015 [44], Philips 2015 [39], Garon 2015 [5], ASCO Annual Meeting 2015 [11], Gettinger 2014 [45], Velcheti 2014 [59] oraz Herbst 2016 [9]. Dostępne dane odnoszące się do poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach NDRP, będącego czynnikiem predykcyjnym leczenia opartego na przeciwciałach anti-PD1 i anti-PD-L1 są zróżnicowane. Analiza poziomu ekspresji białka PD-L1 wykonywana poprzez metody immunohistochemiczne ma ograniczenia, do których należy mnogość istniejących sposobów określania ekspresji (stosowanie różnych przeciwciał, brak porównania metod z zastosowaniem tych przeciwciał), a także brak jasnej definicji „pozytywnego” wyniku testu immunohistochemicznego (PD-L1(+)) [14]. Opublikowane dotąd badania przedstawiają różne punkty odcięcia (minimalny odsetek wybarwionych komórek nowotworu wykazującą ekspresję PD-L1), świadczące o wyniku pozytywnym lub negatywnym ekspresji PD-L1. (Tabela 58)

Tabela 58.  
Poziom ekspresji PD-L1 w NDRP

Autor badania	Populacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
		≥1% komórek	≥5% komórek	≥50% komórek
McLaughlin 2016 [58]	NDRP.		Ogółem: [REDACTED]	
D’Incecco 2015 [44]	Pacjenci z NDRP z trzech ośrodków we Włoszech.		Ogółem: [REDACTED]	

Autor badania	Populacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
		≥1% komórek	≥5% komórek	≥50% komórek
Philips 2015 [39]	Pacjenci z NDRP, u których wykonano test na obecność PD-L1.	■	■	■
Garon 2015 [5]	Pacjenci z zaawansowanym NDRP powyżej 18 roku życia, o sprawności ECOG 0–1.	■	■	■
ASCO Annual Meeting 2015 [11]	NDRP w stopniu zaawansowania I/III/III/IV.		Ogółem: ■	
Gettinger 2014 [45]	Pacjenci w pierwszej linii leczenia niwolumabem, 15 pacjentów oceniano pod względem obecności PD-L1.	bd	■	bd
Velcheti 2014 [59]	Pacjenci z NDRP ze szpitali w Grecji (340 osób) oraz Uniwersytetu Yale (204 osoby).		Ogółem: ■	
Herbst 2016 [9]	Dorośli z NDRP po progresji (wg RECIST) z 202 akademickich ośrodków medycznych w 24 krajach na całym świecie.	■	bd	■

Aby pacjenci zostali zakwalifikowani do rozważanego programu lekowego, ekspresja PD-L1 musi dotyczyć co najmniej 50% komórek. Dane takie zawarte są w dwóch publikacjach: Herbst 2016 [9] (■) oraz Garon 2015 [5] (■). Konserwatywnie w analizie podstawowej przyjęto wartość z badania Herbst 2016, a w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość parametru na poziomie ■ na podstawie publikacji Garon 2015.

### 12.3. Prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w rozważanych stanach

Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej Ziobro 2016 [18] dotyczących prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz śmierć w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem (pembrolizumab, docetaksel, pemetreksed) dla horyzontu trzyletniego (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu). Poniżej w tabeli przedstawiamy wartości prawdopodobieństwa uwzględnione w wariacie podstawowym niniejszej analizy, wygenerowane w analizie ekonomicznej przy głównych ustawieniach (Tabela 59). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (wariant H) testowano wartości prawdopodobieństw dwóch skrajnych scenariuszy analizy ekonomicznej wpływających na koszty (dane zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym załączonym do niniejszej analizy).

Tabela 59.  
Prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w rozważanych stanach.

■				■				■			
+	■	■	■	+	■	■	■	+	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■











