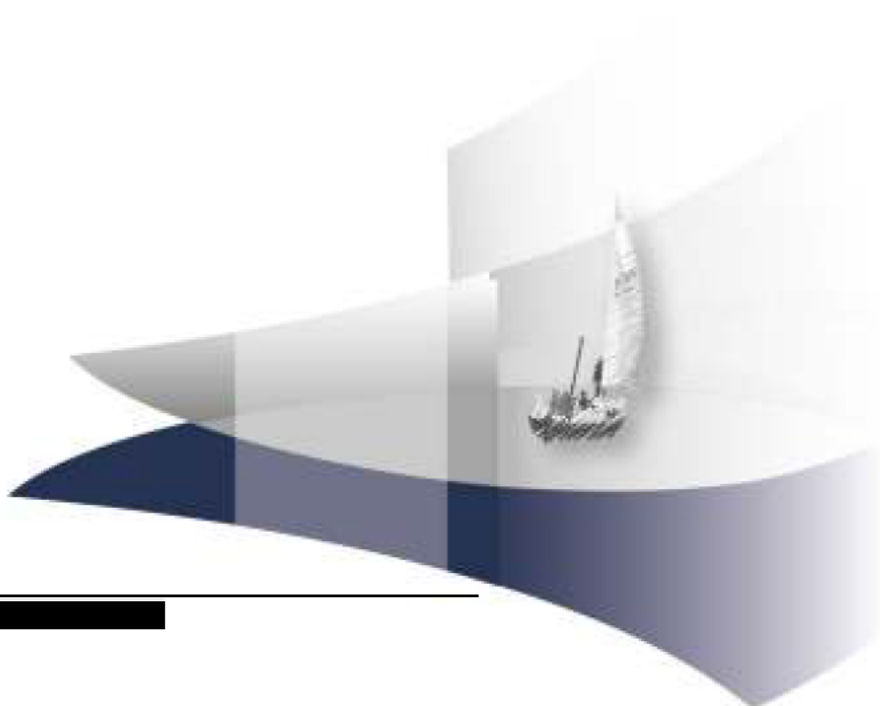


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W PIERWSZOLINIOWEJ TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 1.0



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	12
1.4. Interwencja oceniana	14
1.5. Założenia analizy	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	19
2.2. Forma analizy	20
2.3. Perspektywa analizy	20
2.4. Horyzont czasowy analizy	20
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	21
2.6. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	21
2.7. Populacja docelowa	26
2.8. Rozpowszechnienie pembrolizumabu w populacji docelowej	30
2.9. Czas trwania leczenia w kolejnych liniach terapii	31
2.10. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej	31
2.11. Dawkowanie leków	33
2.12. Charakterystyka populacji	34
2.13. Koszty	35
2.14. Instrument dzielenia ryzyka	46
2.15. Analiza wrażliwości	47
3. WYNIKI ANALIZY	49
3.1. Populacja docelowa	49
3.2. Scenariusz istniejący	50
3.3. Scenariusz prognozowany	53
3.4. Wydatki inkrementalne	56
3.5. Podsumowanie	59

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	61
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	61
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	61
5. PODSUMOWANIE	64
6. WNIOSKI	66
7. OGRANICZENIA.....	67
8. DYSKUSJA	68
9. BIBLIOGRAFIA	70
10. SPIS TABEL	74
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	76
ANEKS A.....	78
A.1. Analiza wrażliwości	78
A.2. Źródła danych	93
A.3. Analiza danych.....	95

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NDRP	Niedrobnokomórkowy Rak Płuc (<i>Non-small-cell lung carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed Death Receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed Death Protein 1 Ligand</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PL	Program lekowy
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTH	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
WHO	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 w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów na 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, przy nieobecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono horyzont czasowy wynoszący 2 lata i 10 miesięcy, począwszy od 1 lipca 2017 roku. W analizie założono, że pembrolizumab będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci kwalifikujący się do I linii leczenia zaawansowanego (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, przy nieobecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK.

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 programu lekowego,
- 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 lipca 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]

Wydatki w analizie obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia. W przypadku pembrolizumabu proponowaną umowę podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku rozważanych technologii opcjonalnych (docetaksel, pemetreksed, paklitaksel, gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna i winorelbina) w opcji analizy uwzględniającej RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczebność populacji docelowej w okresie VII-XII 2017 wynosi 335 osób, w 2018 r. 674 osób, a w 2019 r. 678 osób.

Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

Scenariusz aktualny

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

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 w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów w terapii w 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, przy nieobecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK.

1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to złośliwy nowotwór, który stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc wywodzących się z komórek nabłonkowych. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. Pozostałe 15% stanowi rak drobnokomórkowy. Rak płuc jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim najczęściej występującym u kobiet. Rak płuc występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2013 roku zachorowania na raka płuca stanowiły odpowiednio 18,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (I miejsce) oraz 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet (II miejsce za rakiem piersi). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi) [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 krwiotłucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu [3]. W stadium zaawansowania (stadium IIIB lub IV) często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem [2].

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 [2, 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 [4, 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 może być stosowana w skojarzeniu z radiochemioterapią (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 rearanzacją genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK), aktywność wykazuje kryzotynib, będący doustnym inhibitorem kinazy ALK [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

Status refundacyjny

Obecnie w Polsce leczenie I linii zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca odbywa się w ramach:

- programu lekowego (PL),
- katalogu chemioterapii.

Program lekowy B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” obejmuje finansowanie leczenia I, II lub III linii. W ramach PL możliwe jest wykorzystanie pemetreksedu (I i II linia), erlotynibu (I i II linia), gefitynibu (I i II linia) oraz kryzotylnibu (II lub III linia). Spośród wymienionych substancji jedynie pemetreksed i kryzotylnib mogą być stosowane u pacjentów bez mutacji EGFR [12].

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pemetreksed kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem nowotworu w stopniu zaawansowania IIIB (wyjątek stanowią przypadki, w których możliwe jest zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii) lub IV o typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych [12].

W ramach katalogu chemioterapii finansowana jest większość leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Tabela 1), w tym cisplatyna (CIS) i karboplatyna (CRB) oraz chemioterapeutyki zaliczane do III generacji, tj. winorelbina (WIN), gemcytabina (GEM), paklitaksel (PAC) oraz docetaksel (DCT) [12].

Tabela 1.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD 10: C34) zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 stycznia 2017 roku [12]

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Teva
Cyklofosfamid	Endoxan
Docetaksel	Docetaxel Kabi, Docetaxel Accord, Docetaxel - Ebewe, Camitotic
Dokсорubicyna	Myocet, Doxorubicinum Accord, Doxorubicin medac, Doxorubicin - Ebewe, Caelyx, Adriblastina PFS
Epirubicyna	Farmorubicin PFS, Episindan, Epirubicin Accord, Epirubicin - Ebewe, Epimedac
Etopozyd	Etopozyd Accord, Etoposid Actavis, Etoposid - Ebewe
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord, Gemcitabine Actavis, Gemcit
Izofosfamid	Holoxan
Irynotekan	Irinotecan-Ebewe, Irinotecan medac, Irinotecan Fresenius, Campto
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer, Carboplatin Accord, Carboplatin - Ebewe, Carbomedac
Metotreksat	Trexan, Methotrexat - Ebewe

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa, Mitomycin Accord
Oktreotydum	Sandostatin LAR, Sandostatin
Paklitaksel	Sindaxel, Paclitaxelum Accord, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxel Kabi
Topotekan	Topotecanum Accord, Topotecan medac, Hycamtin
Winblastyna	Vinblastin-Richter
Winkrystyna	Vincristine Teva, Vincristin-Richter
Winorelbina	Neocitec, Navirel, Navelbine

Liczebność populacji docelowej w roku 2016

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2016 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2017–2019.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.7. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2016 roku wynosi 667 osób.

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość
Rak płuca	21 496
Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)	18 271
Stadium zaawansowane (IIIB, IV)	12 285
Stadium IV	9 294
Bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK	8 268
Liczba pacjentów, u których wykonano test PDL1	3 890
Obecność ekspresji PDL1 (PS≥50%)	1 108
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	887
Ocena sprawności w stopniu 0-1 w skali ECOG	667
Liczebność populacji docelowej	667

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie zaawansowanego NDRP za pomocą pembrolizumabu oraz standardu postępowania w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2016 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe

uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie zaawansowanego NDRP za pomocą pembrolizumabu oraz standardu postępowania w populacji docelowej analizy wynoszą około 7,53 mln zł rocznie.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość
PEMBR	0,00 mln zł
SoC	1,23 mln zł
Pozostałe koszty, w tym:	6,29 mln zł
Leki dodatkowe	0,01 mln zł
Podanie leku	1,41 mln zł
Kwalifikacja do leczenia	0,00 mln zł
Monitorowanie i progresja choroby	0,57 mln zł
Opieka terminalna	2,26 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	1,24 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	0,80 mln zł
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	7,53 mln zł

1.4. Interwencja oceniana

Pembrolizumab w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji wskazany jest do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca u osób dorosłych z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, przy nieobecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK, u których nie zastosowano wcześniej leczenia systemowego,
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% tkanki 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,
- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [13].

Zalecana dawka u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w przypadku pierwszej linii leczenia to 200 mg pembrolizumabu, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie, natomiast w przypadku pacjentów, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii 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 II linii niedrobnokomórkowego raka płuca miała miejsce dnia 29 lipca 2016 roku, natomiast rejestracja we wskazaniu I linii NDRP miała miejsce 27 stycznia 2017r.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku [12], produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.59 „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 [14] stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [15].

1.5. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym równym 2 lata i 6 miesięcy (począwszy od lipca 2017 r.) (uzasadnienie rozdz. 2.4).
- Analiza obejmuje oszacowanie wydatków związanych z refundacją pembrolizumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C 34)” oraz standardu postępowania na który składają się pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina, i winorelbina występujące w monoterapii oraz w skojarzeniu z cisplatyną albo karboplatiną.
- Liczbę nowych zachorowań na NDRP w latach 2017-2019 określono korzystając z danych Krajowego Rejestru Nowotworów [16] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych dotyczących występowania NDRP pośród chorych na raka płuc (uzasadnienie rozdz. 2.7).
- Odsetek chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV przyjęto na poziomie 67,24%, w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 60% i 80% (uzasadnienie rozdz. 2.7).
- Odsetek chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IV spośród chorych w stopniu zaawansowania IIIB/IV zastosowany w analizie podstawowej wynosi 75,65%, natomiast dodatkowo przetestowano odsetki 65,71% oraz 85,10% (uzasadnienie rozdz. 2.7)..

- Odsetek pacjentów bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK przyjęto na poziomie 88,97%, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano odsetki 82,95% oraz 90,05% (uzasadnienie rozdz. 2.7).
- Odsetek osób rozpoczynających I oraz II linię leczenia przyjęto na poziomie odpowiednio 80,04% i 34,81%, w ramach analizy wrażliwości testowano odsetki 77,28% i 35,59% z publikacji McKay 2016 [17] oraz odsetki 71,40% i 51,99% z badania Reinmuth 2013 [18] (uzasadnienie rozdz. 2.6, 2.7).
- Odsetek pacjentów w stopniu sprawności 0-1 w skali ECOG wśród pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP przyjęto 75,17%, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości 73,98% i 90,17%. (uzasadnienie rozdz. 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 rozdz. 2.7).
- Odsetki pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% oraz 50% komórek nowotworu przyjęto w analizie na podstawie publikacji Herbst 2016 [19] wynoszące odpowiednio: 66,38% oraz 28,49%, zaś odsetki 56% i 23,18% z badania Philips 2015 [20] testowano w ramach analizy wrażliwości (uzasadnienie rozdz. 2.6, 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 (VII–XIII 2017, 2018, 2019).
- Rozkład stosowania poszczególnych terapii (na poszczególnych liniach terapii od pierwszej do trzeciej) oszacowano na podstawie polskich danych uzyskanych na drodze przeglądu systematycznego, w ramach analizy wrażliwości w wariantach uwzględniających efektywność skorygowaną o możliwość przejścia na pembrolizumab w drugiej linii leczenia (wariant I1) uwzględniono rozkład terapii z badania KN024 zgodnie z analizą ekonomiczną [21] (uzasadnienie rozdz. 2.8).
- Założono, że pembrolizumab przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji, jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji (uzasadnienie rozdz. 2.8).
- Założono, że w scenariuszu aktualnym, sprzedaż preparatu Keytruda® w terapii zaawansowanego NDRP będzie utrzymywać się na poziomie zerowym, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym pembrolizumab będzie refundowany w drugiej linii leczenia zaawansowanego NDRP (jest to scenariusz z efektywnością *without switching adjustment*).
- Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [21] w zakresie prawdopodobieństw pozostawiania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz śmierć a także prawdopodobieństwa pozostania w terapii w kolejnych tygodniach leczenia (prawdopodobieństwa uwzględniają korektę 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 [21]).
- 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 (warianty K1, K2).
- 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 leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej i trzeciej linii leczenia i przypisywane są pacjentom przerywającym leczenie pierwszej linii. Średni koszt kolejnych linii został oszacowany w oparciu o:
 - udziały poszczególnych terapii w obrębie drugiej oraz trzeciej linii terapii;
 - odsetki pacjentów, spośród tych, którzy zaprzestali pierwszej linii leczenia, którzy podjęli drugą i trzecią linię leczenia (na podstawie badania KN024);
 - średnią liczbę cykli trwania terapii danym schematem.
- Za średnią liczbę trzytygodniowych cykli trwania terapii w kolejnych liniach leczenia przyjęto czas trwania terapii zgodny z badaniem KN024 (uzasadnienie rozdz. 2.9).
- 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.
- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku pembrolizumabu proponowaną umowę podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku interwencji składających się na standard postępowania w opcji analizy uwzględniającej RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Zapadalność na raka płuc	KRN	[16]
	Odsetek NDRP wśród raka płuc	Barni 2015, Gridelli 2011, Ihbe-Heffinger 2013, Jassem 2014, Knetki-Wróblewska 2011, Krzakowski 2004, McKay 2016, Pan 2013, Rekomendacje AOTMiT, Schuette 2015	[17, 23–32]
	Stopień zaawansowania IIIB/IV	Barni 2015, Carrato 2014, Krzakowski 2009, Rekomendacje AOTMiT	[23, 33–36]
	Stopień zaawansowania IV	Aberle 2013, Barni 2015, Carrato 2014, Ritzwoller 2012, Salloum 2012, Schuette 2015	[23, 32, 33, 37–39]
	Stopień sprawności wg kryteriów ECOG	Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015	[23, 32, 33]
	Odsetek pacjentów bez mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK	Ellis 2013, McKay 2016, Schuette 2015	[17, 32, 40]
	Wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1	AWA Tarceva (erlotynib)	[41]
	Obecność ekspresji PD-L1	Garon 2015, Herbst 2016, Philips 2015	[19, 20, 42]
	Leczenie w I i II linii	Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013	[17, 18, 24]
	Rozpowszechnienie	SoC	Barni 2015, Gridelli 2011, Schnabel 2012
PEMBR		Założenie	Rozdz. 2.8
Zużycie zasobów	Dawkowanie CIS, DCT, GEM, PAC, VIN	Wytyczne PTOK	[22]
	Dawkowanie PMX	Program lekowy B.6.	[44]
	Dawkowanie CRB	AE dostarczona przez Zamawiającego	[45]
	Dawkowanie PEMB R	Projekt programu lekowego, ChPL	[13, 14]
	Czas trwania kolejnych linii leczenia	Wytyczne PTOK	[22]
	Masa ciała pacjentów	AE Opdivo	[46]
	Powierzchnia ciała pacjentów	AE Opdivo	[46]
Koszty	Koszty leków	Obwieszczenie MZ, Serwis IKARpro, dane dostarczone przez Zamawiającego, Medycyna Praktyczna	[12, 47, 48]
	Pozostałe koszty		[21]

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 IV z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, przy nieobecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK, bez wcześniejszego leczenia systemowego. 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, zgon oraz pozostawania w terapii w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii daną interwencją dla horyzontu czasowego analizy (2 lata i 6 miesięcy).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie lipiec 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 lipiec 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 P). 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

Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT [49], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w horyzoncie czasowym obejmującym 2 lata i 6 miesięcy przy założeniu, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)” począwszy od 1 lipca 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT [49] 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. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [50], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Założono, że preparat Keytruda® szybko osiągnie stabilność na rynku z uwagi na to, że dotychczasowe leczenie pacjentów dostępnymi terapiami 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. Podobną opinię dotyczącą m.in. pembrolizumabu wyrażają prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski oraz dr n. med. Izabela Chmielewska: „Leki immunoterapeutyczne stwarzają nadzieję na dłuższe przeżycia chorych z zaawansowanymi nowotworami. To najbardziej obiecujące leki, jakie pojawiły się w ostatnim okresie. W tym roku po raz pierwszy przedstawiono wyniki badań, które potwierdzają możliwość uzyskania korzyści po zastosowaniu immunoterapii w leczeniu pierwszej i drugiej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.” [51]. Z powyższych rozważań wynika, że przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający.

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, że liczebność populacji, w której produkt leczniczy jest obecnie stosowany wynosi od około 895 osób w 2016 roku do około 978 osób w 2019 roku (Tabela 6). Należy zaznaczyć, iż program lekowy został uruchomiony od 1 lipca 2016 roku [52], stąd w roku 2016 liczba osób stosujących preparat będzie prawdopodobnie sporo mniejsza niż wynika to z oszacowania.

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, 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 w przynajmniej 50% komórkach nowotworu, przy braku rearanżacji genu ALK oraz mutacji EGFR bez wcześniejszego leczenia systemowego albo w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% komórkach nowotworu 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 [16]. 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 2014–2019 (Tabela 5).

Tabela 5.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków czerniaka	3 025	3 125	3 224	3 324	3 423	3 522

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [53], 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 [54]. 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 6.
Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium

Rok	2016	2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego	3 224	3 324	3 423	3 522
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	2 579	2 659	2 738	2 818
w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV	645	665	685	704
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów	250	258	266	274
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów	895	923	950	978

NDRP I linia leczenia

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuca zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na ten typ nowotworu (ICD-10: C34) w latach 1999–2013 [16]. Tak jak w przypadku czerniaka, 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. Jest to założenie konserwatywne i ze względu 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 płuca	21 264	21 380	21 496	21 611	21 727	21 843

Wśród raka płuca NDRP jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym. Według różnych źródeł stanowi on około 80% do 85% zdiagnozowanych nowotworów płuc (szczegóły w rozdziale A.3). W analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto, iż odsetek pacjentów z NDRP wynosi 85%, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość 80% (wariant A1).

Zgodnie z ChPL Keytruda® do leczenia pembrolizumabem kwalifikują się pacjenci z NDRP w IV stopniu zaawansowania choroby z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórkach nowotworu, przy braku rearanżacji genu ALK oraz mutacji EGFR [13]. W celu wyznaczenia odpowiednich parametrów dokonano przeglądu epidemiologicznego, którego szczegóły zamieszczono w aneksie do niniejszej analizy (rozd. A.2).

W pierwszej kolejności wyznaczono odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (stopień IIIB/IV). W zależności od źródła danych odsetek ten wynosi od około 60% do około 80% [17, 23, 35, 36]. W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość wyznaczoną na podstawie publikacji Barni 2015 [23], Carrato 2014 [33] i Aberle 2013 [37] wynoszącą 67,24%. W wariacie minimalnym i maksymalnym analizy testowano wartości skrajne parametrów: 60% [28, 35, 36] oraz 80% [36] (wariant B1 oraz B2). Średni odsetek pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP wśród pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP (stopień IIIB/IV) oszacowano na podstawie publikacji Barni 2015, Schuette 2015, Carrato 2014, Aberle 2013, Ritzwoller 2012, Salloum 2012 [23, 32, 33, 37–39] na poziomie 75,65%. W ramach wariantu minimalnego (wariant C1) i maksymalnego (wariant C2) analizy uwzględniono najniższą i najwyższą wartość odnalezionego odsetka odpowiednio na podstawie publikacji Barni 2015 (65,71%) i Schuette 2015 (85,10%).

Odsetek pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych w pierwszej linii odnaleziono w publikacjach Gridelli 2011 [24], McKay 2016 [17] oraz Reinmunth 2013 [18]. Odsetek pacjentów stosujących leczenie I linii wynosi od 71,40% do 80,04%. W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości na podstawie badania Gridelli 2011 wynoszącej 80,04%. 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 D1 oraz D2).

Warunkiem stosowania preparatu Keytruda® w leczeniu pierwszego rzutu NDRP jest obecność ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu [13]. W wyniku przeszukania zasobów Internetu, a w szczególności danych publikowanych przez NFZ, nie odnaleziono informacji na temat odsetka wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1. Założono zatem, iż odsetek wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 będzie kształtował się na podobnym poziomie jak odsetek wykonywania testów wykrywających występowanie mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. 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. Jako podstawowe źródło danych wykorzystano odsetek przedstawiony w analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva®) [41], 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 wszystkich pacjentów zostanie wykonany test w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (wariant F1).

Wartości dotyczące odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 odnaleziono w artykułach D'Incecco 2015 [55], Philips 2015 [20], Garon 2015 [42], Gettinger 2014 [56] i Herbst 2016 [19]. Zgodnie z zapisem ChPL Keytruda® ekspresja musi dotyczyć co najmniej 50% komórek [13]. Dane takie zawarte są jedynie w publikacji Herbst 2016 (28,5%) [19] oraz Garon 2015 (23,2%) [42]. W analizie konserwatywnie przyjęto wartość z badania Herbst 2016 [19]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość parametru na poziomie 23,2% (wariant G1).

Do wyznaczenia pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK posłużono się danymi z publikacji McKay 2016, Schuette 2015 oraz Ellis 2013 [17, 32, 40]. W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość uzyskaną na podstawie wymienionych publikacji, wynoszącą 88,97%. Wartość najniższą 82,95% na podstawie Ellis 2013 oraz najwyższą 90,05% na podstawie McKay 2016 testowano w wariacie minimalnym (wariant H1) i maksymalnym analizy (wariant H2).

W poniższej tabeli (Tabela 8) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem zgodnie z zapisem ChPL.

Tabela 8.
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do I linii leczenia

Rok	2016	2017 (VII-XII)	2018	2019
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca (ICD-10: C34)	21 496	21 611 (10 806)	21 727	21 843
Liczba pacjentów z NDRP	18 271	18 370 (9 185)	18 468	18 566
Liczba pacjentów w zaawansowanym stadium NDRP (IIIB/IV)	12 285	12 351 (6 176)	12 417	12 484
Liczba pacjentów w stadium IV NDRP	9 294	9 344 (4 672)	9 394	9 444
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK	8 268	8 313 (4 156)	8 357	8 402
Liczba pacjentów, u których wykonano test na obecność PD-L1	3 890	3 911 (1 956)	3 932	3 953
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 (PS≥50%)	1 108	1 114 (557)	1 120	1 126
Liczba pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IV z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 co najmniej 50% komórek, przy braku rearanżacji genu ALK oraz mutacji EGFR kwalifikujących się do I linii leczenia	887	892 (446)	896	901

NDRP kolejne linie leczenia

Punkt wyjścia do wyznaczenia liczby osób z NDRP u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii stanowiła liczba nowych rozpoznań raka płuca w danym roku. Oszacowania liczby nowo rozpoznanych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (stopień IIIB/IV) dokonano w analogiczny sposób jak w przypadku pacjentów z NDRP wcześniej nieleczonych.

W celu określenia liczby pacjentów po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym odnaleziono odsetek osób podejmujących leczenie I linii wśród pacjentów z rozpoznaniem NDRP oraz odsetek osób podejmujących leczenie II linii wśród pacjentów podejmujących leczenie I linii. Zgodnie z publikacją Reinmunth 2013 [18] jest to około 71,40% dla I oraz 51,99% dla II linii, na podstawie publikacji Gridelli 2011 [24] to odpowiednio 80,04% i 34,81%, zaś na podstawie McKay 2016 [17] 77,28% oraz 35,59%. W wariacie podstawowym analizy przyjęto wartości z publikacji Gridelli 2011 [24]. Wartości z publikacji McKay 2016 testowano w ramach wariantu D1, zaś z publikacji Reinmunth 2013 ramach wariantu D2.

W przypadku liczby pacjentów, u których wykonywany jest test na obecność ekspresji PD-L1, założono, iż odsetek wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 będzie kształtował się na podobnym poziomie jak odsetek wykonywania testów wykrywających występowanie mutacji EGFR. Jako podstawowe źródło danych wykorzystano odsetek przedstawiony w analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva®) [41], gdzie odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR, oszacowano na poziomie 47,05%.

Zgodnie z zapisem ChPL Keytruda® ekspresja PD-L1 musi dotyczyć co najmniej 1% komórek. Dane takie odnaleziono w publikacjach Herbst 2016 [9] (66,4%), Philips 2015 [57] (56,0%) oraz Garon 2015 [5] (60,8%). Konserwatywnie do analizy podstawowej przyjęto wartość z badania Herbst 2016 [9]. W ramach analizy wrażliwości testowano z kolei wartość z publikacji Philips 2015 (wariant G1).

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach.

Tabela 9.
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia

Rok	2016	2017 (VII-XII)	2018	2019
Rak płuca	21 496	21 611 (10 806)	21 727	21 843
Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)	18 271	18 370 (9 185)	18 468	18 566
Stadium zaawansowane (IIIB, IV)	12 285	12 351 (6 176)	12 417	12 484
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	9833	9886 (4 943)	9 939	9 992

Rok	2016	2017 (VII-XII)	2018	2019
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	3423	3441 (1 721)	3 460	3 478
Liczba pacjentów, u których wykonano test PDL1	1 610	1 619 (810)	1 628	1 636
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	1 069	1 075 (537)	1 081	1 086

Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Keytruda® może mieć zastosowanie to około 1 444 pacjentów w okresie VII–XII 2017, 2 927 pacjentów w 2018 roku oraz około 2 965 pacjentów w 2019 roku (Tabela 10).

Tabela 10.
Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie

Rok	2016	2017 (VII-XII)	2018	2019
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III lub IV lub mieli progresję z niższych stanów	895	923 (461)	950	978
Liczba pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 co najmniej 50% komórek, przy braku rearanżacji genu ALK oraz mutacji EGFR kwalifikujących się do I linii leczenia	887	892 (446)	897	901
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	1 069	1 075 (537)	1 081	1 086
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	2 851	2 889 (1 444)	2 928	2 966

2.7. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Keytruda® stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem” [14]. Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego obejmują:

- rozpoznanie patomorfologiczne NDRP,
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV,
- pierwsza linia leczenia,
- potwierdzona obecność ekspresji PD-L1 - 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,
- w raku niepłaskonabłonkowym nieobecność mutacji aktywującej genu EGFR lub rearanżacji w genie ALK,
- 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,
- 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.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

Poniżej przedstawiono skrócony opis szacowania liczebności populacji docelowej. Szczegółowy opis przeszukania oraz analizy danych przedstawiono w aneksie w rozdziale A.3.

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuca zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na ten typ nowotworu (ICD-10: C34) w latach 1999–2013 [16]. 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. Jest to założenie konserwatywne i ze względu 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 11).

Tabela 11.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków raka płuca	21 264	21 380	21 496	21 611	21 727	21 843

Wśród raka płuca NDRP jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym. Według różnych źródeł stanowi on około 80% do 85% zdiagnozowanych nowotworów płuc (szczegóły w rozdziale A.3). W analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto, iż odsetek pacjentów z NDRP wynosi 85%, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość 80% (wariant A1).

Zgodnie z zapisem proponowanego PL do leczenia pembrolizumabem kwalifikują się pacjenci z NDRP w IV stopniu zaawansowania choroby z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórkach nowotworu, przy braku rearanżacji genu ALK oraz mutacji EGFR. W celu wyznaczenia odpowiednich parametrów dokonano przeglądu epidemiologicznego, którego szczegóły zamieszczono w aneksie do niniejszej analizy (rozd. A.2).

W pierwszej kolejności wyznaczono odsetek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (stopień IIIB/IV). W zależności od źródła danych odsetek ten wynosi od około 60% do około 80% [17, 23, 35, 36]. W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość wyznaczoną na podstawie publikacji Barni 2015 [23], Carrato 2014 [33] i Aberle 2013 [37] wynoszącą 67,24%. W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy testowano wartości skrajne parametrów: 60% [28, 35, 36] oraz 80% [36] (wariant B1 oraz B2).

Średni odsetek pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP wśród pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP (stopień IIIB/IV) oszacowano na podstawie publikacji Barni 2015, Schuette 2015, Carrato 2014, Aberle 2013, Ritzwoller 2012, Salloum 2012 [23, 32, 33, 37–39] na poziomie 75,65%. W ramach wariantu minimalnego (wariant C1) i maksymalnego (wariant C2) analizy uwzględniono najniższą i najwyższą wartość odnalezionego odsetka odpowiednio na podstawie publikacji Barni 2015 (65,71%) i Schuette 2015 (85,10%).

Odsetek pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych w pierwszej linii odnaleziono w publikacjach Gridelli 2011 [24], McKay 2016 [17] oraz Reinmunth 2013 [18]. Odsetek pacjentów stosujących leczenie I linii wynosi od 71,40% do 80,04%. W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości na podstawie badania Gridelli 2011 wynoszącej 80,04%. 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 D1 oraz D2).

Odsetek chorych z zaawansowanym NDRP o sprawności w stopniu 0–1 wg kryteriów ECOG odnaleziono w 3 publikacjach: Barni 2015 [23], Carrato 2014 [33], Schuette 2015 [32]. Jego wartość wynosi od 73,98% (Schuette 2015 [32]) do 90,17% (Barni 2015 [23]). W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości średniej 75,17% na podstawie wspomnianych publikacji. W wariancie minimalnym i maksymalnym zastosowano wartości skrajne odnalezionych danych, tj.: 73,98% (wariant E1) oraz 90,17% (wariant E2).

Warunkiem kwalifikacji do proponowanego PL jest obecność ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu. W wyniku przeszukania zasobów Internetu, a w szczególności danych publikowanych

przez NFZ, nie odnaleziono informacji na temat odsetka wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1. Założono zatem, iż odsetek wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 będzie kształtował się na podobnym poziomie jak odsetek wykonywania testów wykrywających występowanie mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. 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. Jako podstawowe źródło danych wykorzystano odsetek przedstawiony w analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva®) [41], 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 wszystkich pacjentów zostanie wykonany test w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (wariant F1).

Wartości dotyczące odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 odnaleziono w artykułach D’Incecco 2015 [55], Philips 2015 [20], Garon 2015 [42], Gettinger 2014 [56] i Herbst 2016 [19]. Aby pacjenci zostali zakwalifikowani do rozważanego programu lekowego, ekspresja musi dotyczyć co najmniej 50% komórek. Dane takie zawarte są jedynie w publikacji Herbst 2016 (28,5%) [19] oraz Garon 2015 (23,2%) [42]. W analizie konserwatywnie przyjęto wartość z badania Herbst 2016 [19]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość parametru na poziomie 23,2% (wariant G1).

Do wyznaczenia pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK posłużono się danymi z publikacji McKay 2016, Schuette 2015 oraz Ellis 2013 [17, 32, 40]. W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość uzyskaną na podstawie wymienionych publikacji, wynoszącą 88,97%. Wartość najniższą 82,95% na podstawie Ellis 2013 oraz najwyższą 90,05% na podstawie McKay 2016 testowano w wariacie minimalnym (wariant H1) i maksymalnym analizy (wariant H2).

W poniższej tabeli (Tabela 12) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego.

Tabela 12.
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do I linii leczenia

Rok	2016	(VII-XII) 2017	2018	2019
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca (ICD-10: C34)	21 496	21 611 (10 806)	21 727	21 843
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)			85%	
Liczba pacjentów z NDRP	18 271	18 370 (9 185)	18 468	18 566
Odsetek pacjentów z NDRP w stopniu IIIB/IV			67,24%	
Liczba pacjentów w zaawansowanym stadium NDRP (IIIB/IV)	12 285	12 351 (6 176)	12 417	12 484
Odsetek pacjentów z NDRP w stopniu IV wśród pacjentów z NDRP w stopniu IIIB/IV			75,65%	

Rok	2016	(VII-XII) 2017	2018	2019
Liczba pacjentów w stadium IV NDRP	9 294	9 344 (4 672)	9 394	9 444
Odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK			88,97%	
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK	8 268	8 313 (4 156)	8 357	8 402
Odsetek pacjentów, u których wykonano test na obecność PD-L1			47,05%	
Liczba pacjentów, u których wykonano test na obecność PD-L1	3 890	3 911 (1 956)	3 932	3 953
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 (PS≥50%)			28,5%	
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 (PS≥50%)	1 108	892 (557)	1 120	1 126
Odsetek pacjentów z NDRP o sprawności w stopniu 0-1 w skali ECOG			75,17%	
Liczba pacjentów z NDRP o sprawności w stopniu 0-1 w skali ECOG	887	419	842	846
Odsetek pacjentów z NDRP leczonych w I linii			80,04%	
Liczba pacjentów z NDRP kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	667	335 (670)	674	678
Liczba pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IV o sprawności w stopniu 0-1 w skali ECOG, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 co najmniej 50% komórek, przy braku rearanżacji genu ALK oraz mutacji EGFR kwalifikujących się do I linii leczenia	667	335 (670)	674	678

2.8. Rozpowszechnienie pembrolizumabu w populacji docelowej

W analizie klinicznej [1] 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. Obecnie w Polsce w I linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1 dostępny jest w ramach PL pemetreksed oraz większość leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, w tym cisplatyna i karboplatyna oraz chemioterapeutyki zaliczane do III generacji, tj. winorelbina, gemcytabina, paklitaksel oraz docetaksel w ramach katalogu chemioterapii.

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.

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 O1).

2.9. Czas trwania leczenia w kolejnych liniach terapii

Czas trwania kolejnych linii leczenia przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [21]. Poniżej przedstawiono zastosowane w analizie wartości (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczba dni terapii w kolejnych liniach leczenia

Poprzednio stosowany schemat	Pembrolizumab	SoC bez dostosowania	SoC z dostosowaniem
Druuga linia leczenia			
Chemioterapia	127	61	61
Pembrolizumab	-	183	-
Trzecia linia leczenia			
Chemioterapia	119	21	21
Pemetreksed w monoterapii	78		

2.10. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

W scenariuszu istniejącym zgodnie z wyborem komparatorów w analizie klinicznej [1] uwzględniono, iż w populacji docelowej stosowana jest terapia standardowa.

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. Pozostałe substancje wchodzące w skład SoC, będące w katalogu chemioterapii finansowane są również w innych jednostkach chorobowych, dlatego ich zużycie w ramach chemioterapii nie będzie odpowiadało zużyciu wyłącznie wśród pacjentów z NDRP.

W związku z powyższym dokonano przeglądu literatury w celu odnalezienia danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w I i kolejnych liniach leczenia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [58]). Do analizy włączono 3 publikacje: Schnabel 2012 [43], Barni 2015 [23] i Gridelli 2011 [24]. Szczegóły wyszukiwania zamieszczono w aneksie (rozd. A.2).

W ramach analizy przyjęto następujące podejście do danych dotyczących rozpowszechnienia:

- rozpowszechnienie CTH w I linii ustalono w oparciu o polskie dane dotyczące rozpowszechnienia schematów zawierających platyny na podstawie publikacji Schnabel 2012; postępowanie takie wiąże się z założeniem, że wszyscy pacjenci w I linii stosują CTH opartą na platynach; założenie to jest zbieżne z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia NDRP,
- jako że w badaniu Schnabel 2012 nie wyróżniono poszczególnych rodzajów taksanów stosowanych u pacjentów, podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany ustalono w oparciu o dane z badania Barni 2015 [23] (badanie włoskie przeprowadzone w 2010 roku),
- ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie włoskiego badania Gridelli 2011 [24], jedynego badania, w którym raportowano dane dla trzech kolejnych linii leczenia NDRP.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w zależności od opcji analizy.

Tabela 14.
Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach

CTH	Analiza podstawowa	Analiza bez dostosowania SoC	Analiza podstawowa	Analiza bez dostosowania SoC
	Pembrolizumab		SoC	
I linia	100%	100%	100%	100%
PEMBR	100%	100%		
PMX+CIS			19,64%	68,00%
GEM+CIS			8,04%	7,33%
GEM+CARBO			4,46%	13,33%
DCT+CIS			2,34%	
PACL+CIS			0,33%	11,33%
VIN+CIS			40,18%	
VIN+CARBO			25,00%	
II linia ^a , w tym	43,75%	43,75%	59,26%	59,26%
GEM+CIS	8,04%			
GEM+CARBO	4,46%	20,00%		
DCT+CIS	2,34%			
PACL+CIS	0,33%			
VIN+CIS	40,18%			
VIN+CARBO	25,00%			
PMX	19,64%	80,00%	40,00%	2,78%
DCT			32,86%	1,39%
GEM			13,57%	

CTH	Analiza podstawowa	Analiza bez dostosowania SoC	Analiza podstawowa	Analiza bez dostosowania SoC
	Pembrolizumab		SoC	
VIN			13,57%	
PEMBR				95,83%
III linia ^a , w tym	5,71%	5,71%	15,00%	15,00%
DCT	33,33%	100%	33,33%	100%
GEM	22,22%		22,22%	
VIN	33,33%		33,33%	
PACL	11,11%		11,11%	

a) odsetek pacjentów spośród przerywających terapię I linii

2.11. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków składających się na standard postępowania w niniejszej analizie określono bazując głównie na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013 [22], ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania, co najlepiej odpowiada definicji populacji docelowej. W przypadku karboplatyny dawkę można obliczyć z zastosowaniem tzw. wzoru Calverta jako iloczyn docelowego poziomu AUC oraz poziomu GFR (ang. *glomerular filtration rate*) pacjenta. Zalecenia PTOK 2013 [22] wskazują docelowo AUC6, jednak z uwagi na brak danych o poziomie GFR w populacji docelowej, nie można ustalić jednoznacznie dawki karboplatyny. Przyjęto zatem dawkę 512 mg za autorami oryginalnego modelu. Należy zaznaczyć, że wartość ta mieści się w oczekiwanym zakresie. Dawkowanie pembrolizumabu określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [13] oraz projektu programu lekowego [14]. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 15).

Tabela 15. Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
Pembrolizumab	IV	200	mg	Raz na 3 tygodnie
Pembrolizumab w II linii leczenia	IV	2	mg/kg	Raz na 3 tygodnie
Gemcytabina	IV	1250	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu
Paklitaksel	IV	200	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Pemetrexed	IV	500	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Cisplatyna*	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Karboplatyna	IV	512	mg	Raz na 3 tygodnie
Docetaksel	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Winorelbina (w monoterapii)	IV	25	mg/m ²	Raz na tydzień
Winorelbina (w skojarzeniu)	IV	25	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu

* Zalecany zakres to 75-100 mg/m², przyjęto konserwatywnie 75 mg/m²

W przypadku stosowania DCT oraz PMX zaleca się podanie dodatkowej premedykacji. W terapii DCT stosuje się dodatkowo doustny kortykosteroid w dawce 16 mg na dobę, zaś w przypadku PMX w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę. Podanie deksametazonu powinno nastąpić w dniu poprzedzającym zastosowanie DCT lub PMX, w dniu zastosowania leku oraz w dniu następnym [44, 59]. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci przyjmujący PMX powinni również otrzymać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i witaminę B12. Zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego kwas foliowy i witamina B12 powinny być przyjmowane nie tylko podczas stosowania PMX, ale również przed pierwszą dawką i po podaniu ostatniej dawki PMX [44]. Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego w analizie uwzględniono dodatkowe dawkowanie kwasu foliowego i witaminy B12 przed rozpoczęciem terapii PMX, zaś nie uwzględniono dodatkowego dawkowania tych leków po zakończeniu leczenia PMX. Ze względu na znikome koszty dodatkowej premedykacji założenie to nie wpływa na wyniki przeprowadzonej analizy.

Schematy dawkowania substancji pomocniczych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania
Deksametazon	16 mg w przypadku stosowania DCT 8 mg przypadku stosowania PMX	przez 3 dni co 3 tyg.
Kwas foliowy	0,8 mga	1 raz na dobę przez cały cykl leczenia PMX
Witamina B12	1 mg	1 raz na dobę co 9 tygodni, dodatkowo 1 mg przed rozpoczęciem leczenia PMX

a) średnia dawka przy uwzględnieniu dostępnych opakowań leku (dawka dzienna od 0,35 do 1 mg dziennie)

2.12. Charakterystyka populacji

Średnia powierzchnia ciała

Dane odnośnie powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane GUS [60] dotyczące populacji ogólnej Polski,
- badanie Sacco 2010 [61] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w populacji pacjentów z rakiem płuc,
- analiza ekonomiczna przeprowadzona dla Opdivo® [46].

Średnia powierzchnia ciała Polaków wynosi około 1,86 m² na podstawie danych GUS. Średnia powierzchnia ciała pacjentów z rakiem płuc w Wielkiej Brytanii wynosi około 1,78 m², zaś na podstawie danych dotyczących polskich pacjentów z NDRP wartość ta jest równa około 1,68 m².

W analizie podstawowej uwzględniono dane z analizy przeprowadzonej dla Opdivo®, jako jedyne źródła danych dotyczącego pacjentów z NDRP w Polsce. W analizie wrażliwości (wariant M) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości skrajnych ze wszystkich odnalezionych

źródeł danych. W tabeli poniżej (Tabela 17) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Tabela 17.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	1,68 m ²	Analiza Opdivo® [46]
Minimalny (wariant M1)	1,60 m ²	Analiza Opdivo®[46]
Maksymalny (wariant M2)	1,86 m ²	GUS[60]

2.13. Koszty

2.13.1. Koszty leków i grupa limitowa

Pembrolizumab

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „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.”[50]

Pembrolizumab jest obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych” [12]. Jedyne aktualnie refundowane opakowanie tego leku (Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg) ujęte jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1143.0 *Pembrolizumab*, a limit finansowania w tej grupie wyznaczony jest na poziomie ceny hurtowej brutto tego opakowania.

W grupie 1143.0 *Pembrolizumab* refundowane jest dwa razy mniejsze opakowanie pembrolizumabu, niż to którego dotyczy niniejsza analiza, jednakże cena 1 mg substancji jest taka sama. Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla pembrolizumabu (refundacja zgodnie z projektem programu lekowego), lek ten kwalifikował się będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu w leczeniu I linii NDRP odbywać się ono będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1143.0 *Pembrolizumab*.

Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy pembrolizumab, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Koszty komparatorów

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty komparatorów przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [47]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszty jednostkowe terapii standardowej

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016	Kwota refundacji 11.2015-10.2016*	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
1020.0 Gemcitabinum						
GEMCIT	5909990775200	19,28 zł	500 012	6 375,25 zł		
GEMCIT	5909990775224	70,88 zł	1 549 621	31 114,94 zł		
GEMCIT	5909990818143	130,41 zł	5 685 200	2 680,58 zł		
Gemsol	5909990870998	20,41 zł	613 646	149 302,27 zł		
Gemsol	5909990871032	102,06 zł	308 060	657 766,37 zł		
Gemsol	5909990871049	204,12 zł	38 430 580	1 093 707,51 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976102	176,90 zł	9 449 800	508 102,58 zł	0,09	0,07
Gemcitabinum Accord	5909990976089	88,45 zł	10 663 650	1 023 539,31 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976072	18,71 zł	1 677 460	171 050,32 zł		
Gemcitabine Accord	5909990976096	124,74 zł	0	145 533,26 zł		
Gemcitabine Actavis	5909990932603	204,12 zł	50 040	762 667,78 zł		
Gemcitabine Actavis	5909990932597	102,06 zł	54 050	561 419,94 zł		
Gemcitabine Actavis	5909990932580	20,41 zł	0	57 849,76 zł		
1032.0 Paclitaxelum						
PACLITAXEL KABI	5909990874347	28,35 zł	400 234	193,89 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874361	55,57 zł	282 340	134 994,42 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874385	79,38 zł	957 593	10 833,78 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874408	158,76 zł	2 221 671	708 724,36 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874446	317,52 zł	7 736 484	447 797,21 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018383	34,02 zł	437 190	39 233,39 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018390	113,40 zł	2 687 226	478 079,47 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018406	170,10 zł	2 150 658	78 747,38 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018420	340,20 zł	4 868 778	1 747 657,66 zł	1,30	0,20
Sindaxel	5909990668878	309,58 zł	132 189	1 115 354,31 zł		
Sindaxel	5909990976010	42,78 zł	353 780	44 554,03 zł		
Sindaxel	5909990976027	104,78 zł	3 183 053	321 088,25 zł		
Sindaxel	5909990976034	885,65 zł	7 299 648	298 002,64 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840267	28,35 zł	191 713	72 084,24 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840274	55,57 zł	681 687	521 772,87 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840281	158,76 zł	2 996 445	1 171 062,53 zł		
Paclitaxelum Accord	5909991037093	272,16 zł	922 392	346 540,05 zł		
Paclitaxelum Accord	5909991037086	79,38 zł	724 860	60 922,72 zł		
1034.0 Pemetreksed						

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016	Kwota refundacji 11.2015-10.2016*	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
Alimta 100 mg	5909990080205	584,01 zł	638 785	5 446 457,11 zł		
Alimta 500 mg	5909990009664	2 920,05 zł	3 150 345	16 771 092,42 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253820	5 840,10 zł	6 721 520	0,00 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253813	2 920,05 zł	1 865 320	2 397 668,57 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253806	584,01 zł	0	834 219,20 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706086	2 920,05 zł	0	429 643,62 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706093	5 840,10 zł	17 790	258 289,11 zł	5,80	1,91
Pemetrexed Sandoz	5907626706079	584,01 zł	0	98 045,92 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724736	4 380,08 zł	5 000	0,00 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724620	2 190,04 zł	313 500	91 496,36 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724613	438,01 zł	2 091	57 748,45 zł		
Pemetrexed Alvogen	5909991258597	2 920,05 zł	163 335	0,00 zł		
Pemetrexed Alvogen	5909991258573	584,01 zł	191 736	0,00 zł		
1008.0 Cisplatinum						
Cisplatin Teva	5909990722600	9,07 zł	33 499	188 047,50 zł		
Cisplatin Teva	5909990722631	34,02 zł	516 314	640 588,80 zł		
Cisplatin Teva	5909990722648	68,04 zł	593 035	1 067 853,00 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838745	6,80 zł	190 295	80 226,54 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838769	36,29 zł	571 431	629 340,60 zł	0,76	0,49
Cisplatinum Accord	5909990894772	68,04 zł	470 015	1 093 168,00 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838752	21,55 zł	254 281	7 458,33 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	44,23 zł	699 632	347 351,00 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	9,48 zł	112 445	52 752,44 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	79,38 zł	1 404 691	401 809,00 zł		
1005.0 Carboplatinum						
Carboplatin - Ebewe	5909990450022	48,76 zł	350 571	1 043,17 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450039	147,42 zł	4 897 764	6 170,29 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990662753	197,32 zł	763 758	0,00 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990662760	283,50 zł	2 568 470	0,00 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477418	26,08 zł	349	38 698,34 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477425	44,01 zł	424 179	249 803,87 zł	0,28	0,26
Carboplatin Pfizer	5909990477432	107,40 zł	102 101	1 383 391,40 zł		
Carboplatin Accord	5909990776733	45,36 zł	1 062 890	394 281,10 zł		
Carboplatin Accord	5909990776740	113,40 zł	5 426 951	1 990 102,60 zł		
Carbomedac	5909990816156	19,28 zł	513 066	15 012,00 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016	Kwota refundacji 11.2015-10.2016*	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
Carbomedac	5909990816163	42,53 zł	126 879	65 157,32 zł		
Carbomedac	5909990816170	107,16 zł	1 662 647	365 070,34 zł		
Carbomedac	5909990816187	183,71 zł	770 610	545 595,87 zł		
Carbomedac	5909990816194	273,29 zł	1 816 500	102 024,83 zł		
Carboplatin Accord	5909990776726	13,61 zł	361 145	64 895,62 zł		
Carboplatin Accord	5909990851058	138,35 zł	3 406 032	1 181 695,76 zł		
1013.0 Docetaxelum						
Camitotic	5909990810987	74,84 zł	49 937	199 203,57 zł		
Camitotic	5909990810994	155,36 zł	621 642	550 037,54 zł		
Camitotic	5909990811007	1 548,00 zł	672 571	1 685 469,02 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777006	62,37 zł	14 783	136 486,56 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777020	249,48 zł	0	521 411,61 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990850280	498,96 zł	227 310	483 786,59 zł		
Docetaxel Accord	5909990994557	56,70 zł	1 015	96 436,33 zł	5,91	2,23
Docetaxel Accord	5909990994564	155,36 zł	1 506	501 440,30 zł		
Docetaxel Accord	5909990994601	310,72 zł	0	211 334,32 zł		
Docetaxel Kabi	5909991030001	56,70 zł	0	158,75 zł		
Docetaxel Kabi	5909990994366	349,56 zł	0	0,00 zł		
Docetaxel Kabi	5909990994359	310,72 zł	12 427	2 453,41 zł		
Docetaxel Kabi	5909990994342	233,04 zł	25 194	0,00 zł		
Docetaxel Kabi	5909990994328	155,36 zł	13 451	0,00 zł		
1042.1 Vinorelbinum inj						
Navelbine	5909990173617	555,66 zł	0	267 501,68 zł		
Navelbine	5909990173624	2 778,30 zł	0	1 583 201,33 zł		
Navelbine	5909990945016	183,32 zł	29 952	97 879,49 zł		
Navelbine	5909990945115	274,97 zł	481 535	1 063 274,82 zł	4,09	2,51
Navirel	5909990573325	567,00 zł	79 710	178 986,89 zł		
Navirel	5909990573349	1 360,80 zł	308 977	920 730,72 zł		
Neocitec	5909990668045	56,70 zł	500 012	6 375,25 zł		
Neocitec	5909990668052	283,50 zł	1 549 621	31 114,94 zł		

*W przypadku CIS uwzględniono sprzedaż za okres 07.2015-06.2016 oraz wysokości limitów finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ obowiązujące na dzień 01 maja 2016r., ze względu na zmianę limitu finansowania CIS w lipcu 2016 r.

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 11.2015 – 10.2016 [62, 63].

W opcji z uwzględnieniem RSS 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 DCT, PMX, GEM, VIN, CARBO i PACL uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu 11.2015 – 10.2016). W przypadku cisplatyny w lipcu 2016 roku nastąpiło obniżenie limitu finansowania. Obliczenia przeprowadzone analogicznie jak dla pozostałych substancji dały niewiarygodne relacje cenowe – realny koszt jednostki cisplatyny był wyższy niż aktualny koszt jednostki na podstawie wykazu leków refundowanych. W związku z tym, w celu wyznaczenia realnego kosztu jednostki cisplatyny, wyznaczono średnioroczny koszt jednostki tego leku z okresu przed zmianą limitu finansowania (07.2015–06.2016 [62, 63]) i porównano go do limitu finansowania ze maj 2016 roku [64] (przed wprowadzoną obniżką). Na tej podstawie wyznaczono, że realna cena jednostki cisplatyny jest o 35,98% niższa od ceny z wykazu leków refundowanych. Wyznaczoną w ten sposób procentową obniżkę ceny zastosowano do aktualnej ceny wykazowej cisplatyny, uzyskując szukaną wartość realną.

Poniżej (Tabela 21) przedstawiono koszty substancji stosowanych w ramach terapii standardowej uwzględnione w analizie.

Tabela 21.
Koszt terapii SoC

Substancja czynna	Średnia cena za mg	
	Bez uwzględnienia RSS	Z uwzględnieniem RSS ^b
Gemcytabina	0,09 zł	0,07 zł
Paklitaksel	1,30 zł	0,20 zł
Pemetreksed	5,80 zł	1,91 zł
Cisplatyna	0,76 zł	0,49 zł
Karboplatyna	0,28 zł	0,26 zł
Docetaksel	5,91 zł	2,23 zł
Winore bina	4,09 zł	2,51 zł

a) zależny od powierzchni ciała pacjenta; w analizie podstawowej przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjenta 1,68 m²

b) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

2.13.2. Koszty podania leku

W analizie przyjęto, iż zarówno podanie PEMBR i PMX odbywa się w ramach świadczenia: *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. W ramach analizy wrażliwości (wariant J1) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie tych leków odbywa się w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. w sprawie

określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [65].

Tabela 22.
Koszt podania leków w programach lekowych [65]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00 zł	104,00 zł

Koszt podania leków z katalogu chemioterapii (wchodzących w zakres SoC) przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 75/2016/DGL z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [66]. W analizie podstawowej założono, że podanie SoC odbywa się w ramach świadczenia: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. W ramach analizy wrażliwości (wariant J1) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie SoC odbywa się w ramach świadczenia: *porada ambulatoryjna związana z chemioterapią* (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszt podania SoC (leków z katalogu chemioterapii)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00 zł	364,00 zł
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52,00 zł	104,00 zł

W tabeli poniżej zestawiono koszty związane z podaniem analizowanych interwencji uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie

Substancja	Wariant analizy	Wartość
PEMBR	Analiza podstawowa	468,00 zł
	Wariant J1	104,00 zł
PMX	Analiza podstawowa	468,00 zł
	Wariant J1	104,00 zł
SoC	Analiza podstawowa	364,00 zł
	Wariant J1	104,00 zł

2.13.3. Koszty kwalifikacji do leczenia

Koszt kwalifikacji do programu lekowego zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla analizowanego leku [21] — przyjęte w niej założenia przy oszacowaniu tych wydatków są również założeniami tej analizy.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt wykonania testu na obecność ekspresji PD-L1, którego koszt został dostarczony przez Zamawiającego (szczegóły w AE [21]). Od stycznia 2017 roku, zgodnie z zarządzeniem nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 r., istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [67]. W testowanym w ramach analizy wrażliwości scenariuszu (wariant K1) przyjęto, iż test na obecność ekspresji PD-L1 rozliczany jest w ramach świadczenia: *Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*. Przyjęto, iż badanie to wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: *D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej - hospitalizacja < 2 dni*. Do obliczeń nie wykorzystano danych zawartych w Statystykach JGP, gdyż koszt w nich zawarty dotyczy hospitalizacji zwykłej (planowej), nie zaś hospitalizacji rozliczonej w trybie „< 2 dni”. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego

Wariant K1	5 099,67 zł

2.13.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

Koszt monitorowania terapii PEMBR oraz SoC zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla analizowanego leku – [21] (Tabela 26) — przyjęte w niej założenia przy oszacowaniu tych wydatków są również założeniami tej analizy.

W wariacie K1 analizy uwzględniono dodatkowo koszt wykonania pozytonowej tomografii emisyjnej (analogicznie jak dla kwalifikacji pacjentów do programu lekowego). Natomiast w wariacie K2 koszt monitorowania oszacowano na podstawie średniej z wycen punktowych dla obecnie obowiązujących PL dotyczących leczenia NDRP, ze względu na fakt, iż zapisy programów w zakresie monitorowanie poszczególnych terapii są zbliżone (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszty monitorowania terapii

Terapia	Wariant analizy	Tygodniowy koszt NFZ
PEMBR	Wariant podstawowy	45,88 zł
	Wariant K1	358,23 zł
	Wariant K2	51,68 zł
SoC	Wariant podstawowy	29,90 zł
PMX	Wariant podstawowy	45,88 zł

Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji choroby przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [21] (Tabela 27). W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (wariant L1) szacowano wyniki przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z analizy Opdivo [46], który wynosi 0,00 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 27.
Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy
Świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym	14.5160.026.04	75,42 zł	527,91 zł

Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

2.13.5. Koszty leków dodatkowych

W przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX przez 3 dni, począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania DCT lub PMX, należy dodatkowo zastosować lek z grupy kortykosteroidów. W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymują deksametazon (szczegóły dotyczące dawkowania deksametazonu zamieszczono w rozdziale 2.11). Ponadto w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci otrzymujący PMX powinni również otrzymywać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i podawaną domięśniowo witaminę B12.

Koszt jednostkowy deksametazonu oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [12], jako średni koszt jednostek zawartych w poszczególnych opakowaniach, ważony wielkością sprzedaży za okres 11.2015-10.2016 [62, 63] (Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 28.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
PABI-DEXAMETHASON	500 mcg	20 tabl.	5909990170418	11,47 zł	4,36 zł	7,11 zł

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	22,09 zł	11,91 zł	10,18 zł
Dexamethasone KRKA	20 mg	20 szt.	5909991297763	286,81 zł	258,37 zł	28,44 zł
Dexamethasone KRKA	8 mg	20 szt.	5909991297633	120,90 zł	109,52 zł	11,38 zł
Dexamethasone KRKA	4 mg	20 szt.	5909991297480	63,37 zł	54,76 zł	8,61 zł

Tabela 29.
Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016	Koszt NFZ/mg	Koszt pacjenta/mg
PABI-DEXAMETHASON	500 mcg	20 tabl.	5909990170418	272 590		
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	13 589 859		
Dexamethasone KRKA	20 mg	20 szt.	5909991297763	-	0,59 zł	0,52 zł
Dexamethasone KRKA	8 mg	20 szt.	5909991297633	-		
Dexamethasone KRKA	4 mg	20 szt.	5909991297480	-		

Koszt kwasu foliowego oraz witaminy B12 zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [48], ze względu na fakt, iż substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP. W związku z dopuszczalną dawką kwasu foliowego określoną w programie lekowym B.6, do wyznaczenia kosztu jednostkowego wybrano tylko te opakowania leku, w których dawka nie przekracza 1 mg. Z danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [48] wynika, że poza opakowaniem witaminy B12 zawierającym 5 ampulek po 1 mg dostępne jest również opakowanie zawierające 10 ampulek po 0,1 mg, co oznacza że pacjent musiałby otrzymać 10 zastrzyków celem zapewnienia mu zalecanej dawki leku. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt opakowania zawierającego 5 ampulek. Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ/mg	Koszt pacjenta/mg
Kwas foliowy					
Acifolik	0,4 mg	30 tabl.	5,75 zł		
Folacid 0,4	0,4 mg	30 tabl.	8,43 zł	0,00 zł	0,54 zł
Folica	0,4 mg	30 tabl.	7,40 zł		

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ/mg	Koszt pacjenta/mg
Fol k	0,4 mg	30 tabl.	9,72 zł		
Fol k	0,4 mg	60 tabl.	16,09 zł		
Fol k	0,4 mg	90 tabl.	21,51 zł		
Kwas foliowy	0,4 mg	90 tabl.	9,50 zł		
Kwas foliowy	0,4 mg	250 tabl.	17,99 zł		
Witamina B12					
Vitaminum B12 WZF	500 mcg / ml	5 amp. 2 ml	8,24 zł	0,00 zł	1,65 zł

2.13.6. Koszty kolejnych linii leczenia

Koszt kolejnych linii leczenia zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla preparatu Keytruda [21] — przyjęte w niej założenia przy oszacowaniu tych wydatków są również założeniami tej analizy.

Na potrzeby analizy wrażliwości koszty leczenia kolejnych linii przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla produktu Opdivo® (niwolumab) – wariant L1 [46]. Z analizy dla Opdivo zaczerpnięto także czas naliczania tych kosztów, częstość stosowania leków w kolejnych liniach oraz koszty BSC. Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

Interwencja	Analiza podstawowa		Wariant L1	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
PEMBR	272,22 zł	341,46 zł	593,42 zł	728,05 zł
SoC	364,15 zł	431,87 zł	797,88 zł	895,49 zł

Koszty z perspektywy NFZ

2.13.7. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla analizowanego leku [21] — przyjęte w niej założenia przy oszacowaniu tych wydatków są również założeniami tej analizy.

Tabela 32.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy	Koszt trzymiesięczny
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarym	5.15.00.0000075	218,01 zł	1 526,04 zł	19 906,59 zł

Do analizy wrażliwości przyjęto koszt opieki terminalnej na podstawie analizy dla Opdivo® (niwolumab) [46] – wariant L1 (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie wrażliwości – wariant L1

Perspektywa analizy	Koszt trzymiesięczny
Perspektywa NFZ	9 441,55 zł
Perspektywa NFZ+pacjent	9 548,87 zł

2.13.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

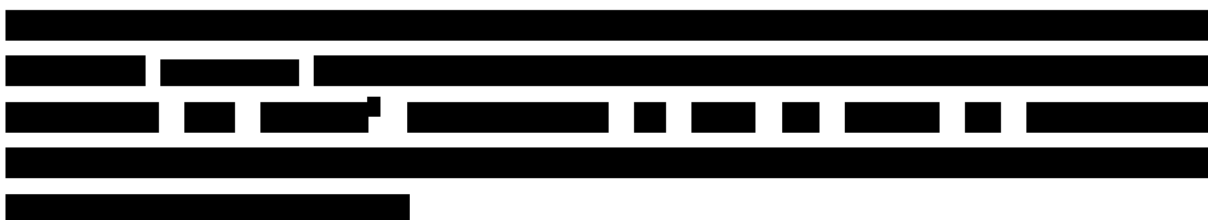
- anemia,
- trombocytopenia,
- zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*),
- ogólne zapalenie płuc (*pneumonitis*),
- neutropenia.

Koszty leczenia pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla leku Keytruda [21] — założenia przyjęte przy szacowaniu ów wydatków w AE są również założeniami tej analizy. W tabeli poniżej (Tabela 34) zestawiono przyjęte w analizie koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 34.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenia niepożądane	Koszt
Anemia	2 102,20 zł
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1 721,58 zł
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	4 443,62 zł
Neutropenia	5 736,20 zł
Trombocytopenia	2 102,20 zł

2.14. Instrument dzielenia ryzyka



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 (Aneks A.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 wariantcie podstawowym analizy. 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 lipca 2017 roku.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 335 osoby w okresie VII-XII roku 2017 i wzrasta do 678 osób w roku 2019. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących pembrolizumab wynosi 0 pacjentów scenariuszu istniejącym. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w okresie VII-XII 2017 - 2019 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	VII-XII 2017	2018	2019
PEMBR	0	0	0
SoC	335	674	678
Razem	335	674	678

3.1.2. Scenariusz prognozowany

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 335 osoby w okresie VII-XII roku 2017 i wzrasta do 678 osób w roku 2019. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących pembrolizumab wynosi 335 pacjentów w okresie VII-XII roku 2017, 674 pacjentów w 2018 roku oraz 678 osób w 2019 roku. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania xxx przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017 VII-XII - 2019 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	VII-XII 2017	2018	2019
PEMBR	335	674	678
SoC	0	0	0
Razem	335	674	678

3.2. Scenariusz istniejący

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	0,62 mln zł	2,29 mln zł	2,41 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki dodatkowe	0,00 mln zł	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Podanie leku	0,71 mln zł	2,63 mln zł	2,77 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie i progresja choroby	0,29 mln zł	4,46 mln zł	9,54 mln zł
Opieka terminalna	1,14 mln zł	6,90 mln zł	10,16 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,63 mln zł	1,26 mln zł	1,27 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	0,40 mln zł	1,60 mln zł	1,72 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	0,40 mln zł	1,60 mln zł	1,72 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

Kategoria	VII-XII 2017	2018	2019
Monitorowanie i progresja choroby	0,29 mln zł	4,46 mln zł	9,54 mln zł
Opieka terminalna	1,14 mln zł	6,90 mln zł	10,16 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,63 mln zł	1,26 mln zł	1,27 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	0,82 mln zł	3,24 mln zł	3,51 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	0,82 mln zł	3,24 mln zł	3,51 mln zł

3.2.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

SoC	1,46 mln zł	5,36 mln zł	5,64 mln zł
Leki dodatkowe	0,01 mln zł	0,03 mln zł	0,04 mln zł
Podanie leku	0,71 mln zł	2,63 mln zł	2,77 mln zł
Monitorowanie i progresja choroby	0,29 mln zł	4,46 mln zł	9,54 mln zł
Opieka terminalna	1,14 mln zł	6,90 mln zł	10,16 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,63 mln zł	1,26 mln zł	1,27 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	0,83 mln zł	3,26 mln zł	3,53 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	0,83 mln zł	3,26 mln zł	3,53 mln zł

3.3. Scenariusz prognozowany

[Redacted text block]

Tabela 41.
Wydatki płatnika publicznego (z RSS) – analiza podstawowa, scenariusz nowy

SoC	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Leki dodatkowe	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Podanie leku	0,60 mln zł	3,42 mln zł	5,48 mln zł
Monitorowanie i progresja choroby	0,41 mln zł	4,38 mln zł	9,06 mln zł
Opieka terminalna	0,65 mln zł	4,03 mln zł	6,16 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,08 mln zł	0,16 mln zł	0,16 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	0,30 mln zł	1,16 mln zł	1,48 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	0,30 mln zł	1,16 mln zł	1,48 mln zł

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki dodatkowe	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Podanie leku	0,60 mln zł	3,42 mln zł	5,48 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie i progresja choroby	0,41 mln zł	4,38 mln zł	9,06 mln zł
Opieka terminalna	0,65 mln zł	4,03 mln zł	6,16 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,08 mln zł	0,16 mln zł	0,16 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	0,30 mln zł	1,16 mln zł	1,49 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	0,30 mln zł	1,16 mln zł	1,49 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SoC	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Leki dodatkowe	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Podanie leku	0,60 mln zł	3,42 mln zł	5,48 mln zł
Monitorowanie i progresja choroby	0,41 mln zł	4,38 mln zł	9,06 mln zł
Opieka terminalna	0,65 mln zł	4,03 mln zł	6,16 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,08 mln zł	0,16 mln zł	0,16 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	0,44 mln zł	1,70 mln zł	2,18 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	0,44 mln zł	1,70 mln zł	2,18 mln zł

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SoC	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Leki dodatkowe	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Podanie leku	0,60 mln zł	3,42 mln zł	5,48 mln zł
Monitorowanie i progresja choroby	0,41 mln zł	4,38 mln zł	9,06 mln zł

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SoC	-0,62 mln zł	-2,29 mln zł	-2,41 mln zł
Pozostałe koszty	-0,97 mln zł	-3,38 mln zł	-2,80 mln zł
Leki dodatkowe	0,00 mln zł	-0,01 mln zł	-0,01 mln zł
Podanie leku	-0,12 mln zł	0,80 mln zł	2,71 mln zł
Monitorowanie i progresja choroby	0,12 mln zł	-0,09 mln zł	-0,48 mln zł
Opieka terminalna	-0,49 mln zł	-2,88 mln zł	-4,00 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-0,55 mln zł	-1,10 mln zł	-1,11 mln zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	-1,46 mln zł	-5,36 mln zł	-5,64 mln zł
Pozostałe koszty	-1,25 mln zł	-4,49 mln zł	-3,89 mln zł
Leki dodatkowe	0,00 mln zł	-0,01 mln zł	-0,01 mln zł
Podanie leku	-0,12 mln zł	0,80 mln zł	2,71 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie i progresja choroby	0,12 mln zł	-0,09 mln zł	-0,48 mln zł
Opieka terminalna	-0,49 mln zł	-2,88 mln zł	-4,00 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-0,55 mln zł	-1,10 mln zł	-1,11 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	-0,38 mln zł	-1,54 mln zł	-1,33 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	-0,38 mln zł	-1,54 mln zł	-1,33 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4.2.2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kategoria	VII-XII 2017	2018	2019
SoC	-1,46 mln zł	-5,36 mln zł	-5,64 mln zł
Leki dodatkowe	-0,01 mln zł	-0,03 mln zł	-0,04 mln zł
Podanie leku	-0,12 mln zł	0,80 mln zł	2,71 mln zł
Monitorowanie i progresja choroby	0,12 mln zł	-0,09 mln zł	-0,48 mln zł
Opieka terminalna	-0,49 mln zł	-2,88 mln zł	-4,00 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-0,55 mln zł	-1,10 mln zł	-1,11 mln zł
Leczenie w kolejnych liniach	-0,38 mln zł	-1,56 mln zł	-1,35 mln zł
Leczenie w kolejnej linii - SoC	-0,38 mln zł	-1,56 mln zł	-1,35 mln zł

3.5. Podsumowanie

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

Tabela 49.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	VII-XII.2017	2018	2019
Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy	335	674	678
Liczebność populacji docelowej			
Scenariusz istniejący	335	674	678
Scenariusz nowy	335	674	678

Tabela 50.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	VII-XII.2017	2018	2019
Wydatki płatnika publicznego			

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	VII-XII.2017	2018	2019
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 [13] 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 przeprowadzano 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) [60].

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 [46].

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 51.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu pembrolizumabu ze środków publicznych

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

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

5. PODSUMOWANIE

Populacja

Prognozowana liczebność populacji docelowej w okresie VII-XII 2017 wynosi 335 osób, w 2018 r. 674 osób, a w 2019 r. 678 osób.

Wydatki inkrementalne

[Redacted content]

[Redacted content]

Scenariusz aktualny

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Keytruda w ramach programu lekowego stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii w I 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 (PD-L1 TPS \geq 50%), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK, 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 przeżycie pacjentów poddanych terapii 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.
- 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 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 stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów [16] 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®) [68].

Pembrolizumab w porównaniu z komparatorami cechuje innowacyjny mechanizm działania polegający na zapobieganiu hamowaniu 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 [15] pembrolizumab w porównaniu do SoC przyczynia się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, 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 [46]. Populacja docelowej analizy nie pokrywa się 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 immuno-onkologiczną 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. ██████████ Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2017.
2. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: 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 (3.8.2016).
4. Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych*.
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 (3.8.2016).
7. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf (3.8.2016).
8. Charakterystyka produktu leczniczego - Keytruda. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (18.7.2016).
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 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2016/133/> (24.1.2017).
13. Charakterystyka produktu leczniczego - Keytruda. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136888/anx_136888_pl.pdf (18.7.2016).
14. Projekt programu lekowego - LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA PEMBROLIZUMABEM.
15. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2017.
16. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (5.7.2016).
17. 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*.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. ██████████ (2017) Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.
22. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) 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 (15.4.2016).
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(1):61–75.
27. Knetki-Wróblewska M, Płużański A, Krzakowski M. (2011) Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 7(1):1–8.
28. 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).
29. 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.
30. AOTMiT. (2013) Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_Iressa.pdf (8.2.2017).
31. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg; Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/190/REK/RP_227_2014_Alimta.pdf (8.2.2017).
32. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, von der Schulenburg J-MG, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24(8):1254–1261.
33. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 30(3):447–461.
34. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9272/7892 (20.7.2016).
35. AOTMiT. (2011) Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum*” w I linii leczenia. Dostęp: http://www.onkologia-online.pl/upload/12/27/R_31_2011_Docetaksel_I.pdf.
36. AOTMiT. (2011) Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R_38_2011_Iressa_II.pdf.
37. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Greening IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, i in. (2013) Results of the two incidence screening in the National Lung Screening Trial. *N. Engl. J. Med.* 369(10):920–931.

38. Ritzwoller DP, Carroll NM, Delate T, Hornbrook MC, Kushi L, Aiello Bowles EJ, Fremi JM, Huang K, Loggers ET. (2012) Patterns and predictors of first-line chemotherapy use among adults with advanced non-small cell lung cancer in the cancer research network. *Lung Cancer* 78(3):245–252.
39. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. (2012) Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. *Lung Cancer* 77(3):545–549.
40. Ellis PM, Verma S, Sehdev S, Younus J, Leighl NB. (2013) Challenges to implementation of an epidermal growth factor receptor testing strategy for non-small-cell lung cancer in a publicly funded health care system. *J Thorac Oncol* 8(9):1136–1141.
41. AOTMiT. (2015) Analiza weryfikacyjna. Tarceva (erlotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf (16.1.2017).
42. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl 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.
43. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
44. Program lekowy - B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).
45. (2016) Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab in 1L Metastatic NSCLC that Express High Levels of PD-L1. Merck CORE-PEM.
46. *Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna.* 2015.
47. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (21.7.2016).
48. Indeks Leków MP. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/> (31.1.2017).
49. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (26.9.2016).
50. 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).
51. Immunoonkologia a przełom w leczeniu raka płuca (ze szczególnym uwzględnieniem NDRP) | edukacja-w-immunoonkologii.pl. Dostęp: <http://edukacja-w-immunoonkologii.pl/rak-pluca/immunoonkologia-przelom-w-leczeniu-raka-pluca-ze-szczegolnym-uwzględnieniem-ndrp> (17.1.2017).
52. 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).
53. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, SozańskaSolak 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.
54. Rutkowski P, Wysocki P. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniaki skory. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf.
55. D’Incecco A, Andrezzi 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.
56. 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.*
57. 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.
58. pubmeddev. PubMed. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (9.8.2016).
59. Charakterystyka produktu leczniczego - Docetaxel Accord. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf (31.1.2017).
60. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (1.2.2017).
61. 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.

62. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do grudnia 2015r.
63. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do października 2016r.
64. 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).
65. Zarządzenie Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (31.1.2017).
66. Zarządzenie Nr 75/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-752016dgl,6519.html> (31.1.2017).
67. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (31.1.2017).
68. 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 (20.7.2016).
69. 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.

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD 10: C34) zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 stycznia 2017 roku [12].....	12
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2016 roku.....	13
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku.....	14
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	18
Tabela 5.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	21
Tabela 6.	Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium.....	22
Tabela 7.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	22
Tabela 8.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do I linii leczenia.....	24
Tabela 9.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia.....	25
Tabela 10.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.....	26
Tabela 11.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	27
Tabela 12.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do I linii leczenia.....	29
Tabela 13.	Liczba dni terapii w kolejnych liniach leczenia.....	31
Tabela 14.	Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach.....	32
Tabela 15.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie.....	33
Tabela 16.	Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie.....	34
Tabela 17.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie.....	35
Tabela 18.	Koszt preparatu Keytruda® (dane Podmiotu Odpowiedzialnego).....	36
Tabela 19.	Koszt terapii pembrolizumabem.....	36
Tabela 20.	Koszty jednostkowe terapii standardowej.....	37
Tabela 21.	Koszt terapii SoC.....	40
Tabela 22.	Koszt podania leków w programach lekowych [65].....	41
Tabela 23.	Koszt podania SoC (leków z katalogu chemioterapii).....	41
Tabela 24.	Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie.....	41
Tabela 25.	Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.....	42
Tabela 26.	Koszty monitorowania terapii.....	43
Tabela 27.	Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji.....	43
Tabela 28.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon.....	43
Tabela 29.	Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu.....	44
Tabela 30.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12.....	44
Tabela 31.	Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji.....	45
Tabela 32.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej.....	45
Tabela 33.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie wrażliwości – wariant L1.....	46
Tabela 34.	Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie.....	46
Tabela 35.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w okresie VII-XII 2017 - 2019 – scenariusz istniejący.....	49
Tabela 36.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017 VII-XII - 2019 – scenariusz nowy.....	50
Tabela 37.	Wydatki płatnika publicznego (z RSS)– analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	50
Tabela 38.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów (z RSS)– analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	51

Tabela 39.	Wydatki płatnika publicznego (bez RSS)– analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	51
Tabela 40.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów (bez RSS)– analiza podstawowa, scenariusz istniejący	52
Tabela 41.	Wydatki płatnika publicznego (z RSS) – analiza podstawowa, scenariusz nowy	53
Tabela 42.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów (z RSS) – analiza podstawowa, scenariusz nowy	54
Tabela 43.	Wydatki płatnika publicznego (bez RSS) – analiza podstawowa, scenariusz nowy	55
Tabela 44.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów (bez RSS) – analiza podstawowa, scenariusz nowy.....	55
Tabela 45.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z RSS) – analiza podstawowa	56
Tabela 46.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów (z RSS) – analiza podstawowa	57
Tabela 47.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego (bez RSS) – analiza podstawowa	58
Tabela 48.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów (bez RSS) – analiza podstawowa	58
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	59
Tabela 50.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika	59
Tabela 51.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu pembrolizumabu ze środków publicznych	62
Tabela 52.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	76
Tabela 53.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	78
Tabela 54.	Całkowite wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS	80
Tabela 55.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS	81
Tabela 56.	Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS	83
Tabela 57.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS	84
Tabela 58.	Całkowite wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS	86
Tabela 59.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS	87
Tabela 60.	Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS	89
Tabela 61.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy bez uwzględnienia RSS	91
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania publikacji o rozpowszechnieniu terapii w bazie MEDLINE	93
Tabela 63.	Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa.....	94
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania publikacji o rozpowszechnieniu terapii w bazie MEDLINE	94
Tabela 65.	Odnalezione badania – rozpowszechnienie terapii	95
Tabela 66.	Dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka płuca na podst. danych KRN	95
Tabela 67.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV	97
Tabela 68.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV.....	98
Tabela 69.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0-1 w skali ECOG	99
Tabela 70.	Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono obecności białka EGFR lub mutacji ALK	99
Tabela 71.	Poziom ekspresji PD-L1 w NDRP	101
Tabela 72.	Odsetek osób leczonych w I i II linii.....	101

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

Tabela 52.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<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>		
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.6	str. 21
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.7	str. 26
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	str. 21
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. 49
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	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. 50
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. 3.3	str. 53
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	str. 56
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1.2	str. 80
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5	str. 15

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. 15	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono		
§ 6.2			
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 20	
§ 6.3			
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. A.1	str. 78	
§ 6.4			
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. 3.2.1 Rozdz. 3.3.1 Rozdz. 3.4.1	str. 50 str. 53 str. 56
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.2.2 Rozdz. 3.3.2 Rozdz. 3.4.2	str. 51 str. 54 str. 57
§ 6.5			
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	
§ 6.6			
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. 2.13.1	str. 35	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:			
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 70	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	-	-	

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy 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 53).

Tabela 53.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
NDRP	Wariant A0	85,00%	Rozdz. 2.6 Rozdz.2.7
	Wariant A1	80,00%	
Stopień zaawansowania IIIB/IV	Wariant B0	67,24%	Rozdz. 2.6 Rozdz.2.7
	Wariant B1	60,00%	
	Wariant B2	80,00%	
Stopień zaawansowania IV wśród pacjentów w stadium IIIB/IV	Wariant C0	75,65%	Rozdz.2.7
	Wariant C1	65,71%	
	Wariant C2	85,10%	
Leczenie w I i II linii	Wariant D0	Linia I: 80,04% Linia II: 34,81%	Rozdz. 2.6 Rozdz.2.7
	Wariant D1	Linia I: 77,28% Linia II: 35,59%	
	Wariant D2	Linia I: 71,40% Linia II: 51,99%	
ECOG 0-1	Wariant E0	75,17%	Rozdz.2.7
	Wariant E1	73,98%	
	Wariant E2	90,17%	
Test PD-L1	Wariant F0	47,05%	Rozdz. 2.6 Rozdz.2.7
	Wariant F1	100,00%	
Ekspresja PD-L1	Wariant G0	PD-L1 \geq 50%: 28,49% PD-L1 \geq 1%: 66,38%	Rozdz. 2.6 Rozdz.2.7
	Wariant G1	PD-L1 \geq 50%: 23,18% PD-L1 \geq 1%: 56,00%	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK	Wariant H0	88,97%	Rozdz. 2.6 Rozdz.2.7
	Wariant H1	82,95%	
	Wariant H2	90,05%	
Efektywność interwencji	Wariant I0	Podstawowy	Rozdz. 2.15
	Wariant I1	Minimalny (Efektywność OS SoC bez dostosowania)	
	Wariant I2	Maksymalny (ToT=PFS)	
Koszt podania leków	Wariant J0	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Rozdz. 2.13.2
	Wariant J1	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym	
Koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem oraz tygodniowy koszt monitorowania terapii pembrolizumabem	Wariant K0	Kwalifikacja: test PD-L1 oraz monitorowanie pembrolizumabu tak jak pemetreksedu	Rozdz. 2.13.3
	Wariant K1	Kwalifikacja: test PD-L1 + PET oraz pembrolizumab monitorowany tak jak pemetreksed + PET	
	Wariant K2	Kwalifikacja: test PD-L1 oraz monitorowanie: średnia z PL dot. NDRP	
Koszty po wystąpieniu progresji i koszty opieki terminalnej	Wariant L0	Opieka po progresji – świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-lecznym. Opieka terminalna – 3 miesięczny pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym.	Rozdz. 2.13.4, Rozdz. 2.13.7
	Wariant L1	AE Opdivo	
Powierzchnia ciała pacjentów	Wariant M0	1,68 m ²	Rozdz. 2.12
	Wariant M1	1,60 m ²	
	Wariant M2	1,86 m ²	
Maksymalna liczba lat leczenia pembrolizumabem	Wariant N0	100	Rozdz. 2.15
	Wariant N1	2	
Włączanie pacjentów do terapii	Wariant O0	Równomiernie w każdym roku, co tydzień	Rozdz. 2.8
	Wariant O1	Na początku każdego roku	
Opakowanie pembrolizumabu	Wariant P0	100 mg	Rozdz. 2.13.1
	Wariant P1	50 mg	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

A.1.2.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		I	II	III
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		I	II	III
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		I	II	III
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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		
		I	II	III
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

		I	II	III
...				

		I	II	III

■

		I	II	III

		[REDACTED]		
		I	II	III
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

		[REDACTED]		
		I	II	III
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		I	II	III
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	I	II	III
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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	Warianty		
		I	II	III
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		I	II	III
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		I	II	III

A.1.3. Podsumowanie

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant I1) i maksymalny (wariant F1) dla całkowitych wydatków inkrementalnych.

Należy zaznaczyć, że założenie o wykonywaniu testu na obecność ekspresji PD-L1 u 100% populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia (wariant F1) jest bardzo mało prawdopodobne, ponieważ obecnie pacjenci z NDRP z potwierdzoną mutacją EGFR mają możliwość stosowania najbardziej efektywnej terapii, jednakże testy wykonywane są u około połowy spośród pacjentów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.2. Źródła danych

A.2.1. Populacja docelowa

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów [16],
- Badania epidemiologiczne.

Krajowy Rejestr Nowotworów

Przyjęto, że liczbę nowych przypadków zachorowań na raka płuca odzwierciedlać będzie liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).

Badania epidemiologiczne

W celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie w bazie MEDLINE (przez PubMed [58]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 11 listopada 2016. Dodatkowo przeprowadzono doszukanie przez Google, a także przeszukano analizy dotyczące leczenia NDRP opublikowane na stronie internetowej AOTMiT. Poszukiwano danych o odsetku pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca, stadium zaawansowania choroby, obecności białka EGFR lub mutacji ALK, obecności ekspresji PD-L1, odsetka pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność ekspresji PD-L1, odsetku pacjentów leczonych w ramach I i II linii terapii.

Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 62).

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania publikacji o rozpowszechnieniu terapii w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	787 759
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	3 802 460
#3	#1 AND #2	309 862
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	193 949
#5	#3 OR #4	317 278
#6	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	53 245
#7	#5 OR #6	317 669
#8	"first line" OR "1st line" OR "1 line" OR "I line"	57 593
#9	(stage OR degree OR level) AND (IIIB OR IV OR IIIB/IV OR IIIB-IV)	83 411
#10	#5 AND #9	7 470
#11	#10 AND #8	726

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
Data ostatniego przeszukania: 11 listopada 2016		

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 25 publikacji, które włączono do analizy. Zestawienie poszukiwanych parametrów oraz źródła danych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa

Parametr	Źródło
Odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca	Barni 2015 [23], Gridelli 2011 [24], Ihbe-Heffinger 2013 [25], Jassem 2014 [26], Knetki-Wróblewska 2011 [27], Krzakowski 2004 [28], McKay 2016 [17], Pan 2013 [29], Rekomendacja AOTMiT [30, 31], Schuette 2015 [32]
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV	Aberle 2013 [37], Barni 2015 [23], Carrato 2014 [33], Krzakowski 2009 [34], Rekomendacja AOTMiT [35, 36]
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IV wśród pacjentów w stadium IIIB/IV	Aberle 2013 [37], Barni 2015 [23], Carrato 2014 [33], Ritzwoller 2012 [38], Salloum 2012 [39], Schuette 2015 [32]
Odsetek pacjentów o sprawności ECOG 0-1	Barni 2015 [23], Carrato 2014 [33], Schuette 2015 [32]
Odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK	Ellis 2013 [40], McKay 2016 [17], Schuette 2015 [32]
Odsetek pacjentów, u których wykonano test na obecność ekspresji PD-L1	AWA Tarceva (erlotynib) [41]
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1	D’Incecco 2015 [55], Garon 2015 [42], Gettinger 2014 [56], Herbst 2016 [19], Philips 2015 [20]
Odsetek pacjentów podejmujących leczenie I i II linii	Gridelli 2011 [24], McKay 2016 [17], Reinmunth 2013 [18]

A.2.2. Rozpowszechnienie terapii

W celu odnalezienia danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w I i kolejnych liniach leczenia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [58]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 11 listopada 2016. Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 64).

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania publikacji o rozpowszechnieniu terapii w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	787 759
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	3 802 460
#3	#1 AND #2	309 862
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	193 949
#5	#3 OR #4	317 278

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#6	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	53 245
#7	#5 OR #6	317 669
#8	"first line" OR "1st line" OR "1 line" OR "I line"	57 593
#9	(stage OR degree OR level) AND (IIIB OR IV OR IIIB/IV OR IIIB-IV)	83 411
#10	#5 AND #9	7 470
#11	#10 AND #8	726
Data ostatniego przeszukania: 11 listopada 2016		

W wyniku przeszukania bazy PubMed, po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów, do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 9 prac. Finalnie w analizie uwzględniono 3 publikacje (Tabela 65).

Tabela 65.
Odnalezione badania – rozpowszechnienie terapii

Parametr	Źródło
Rozpowszechnienie schematów chemioterapii opartych na platynach w pierwszej linii leczenia NDRP	Schnabel 2012 [43]
Częstość stosowania schematów terapii zawierających docetaksel i paklitaksel	Barni 2015 [23]
Rozpowszechnienie terapii w II i kolejnych liniach leczenia	Gridelli 2011 [24]

A.3. Analiza danych

Zapadalność na raka płuca

Dane epidemiologiczne na temat zapadalności na raka płuca w polskiej populacji określono na podstawie danych KRN dotyczących liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca z lat 1999-2013 [16]. Do danych dopasowano trend liniowy, a następnie dokonano prognozy na lata 2014-2019 (Tabela 66).

Tabela 66.
Dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka płuca na podst. danych KRN

Rok	Liczba nowych zachorowań		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem
1999	15 808	3 984	19 792
2000	15 701	4 251	19 952
2001	15 451	4 241	19 692
2002	15 171	4 379	19 550
2003	15 762	4 781	20 543

Rok	Liczba nowych zachorowań		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem
2004	15 704	4 610	20 314
2005	15 248	4 796	20 044
2006	15 156	5 074	20 230
2007	14 659	5 250	19 909
2008	14 129	5 319	19 448
2009	14 703	5 900	20 603
2010	14794	6 036	20 830
2011	14 522	6 282	20 804
2012	15 176	6 660	21 836
2013	14 608	6 915	21 523
2014	-	-	21 264*
2015	-	-	21 380*
2016	-	-	21 496*
2017	-	-	21 611*
2018	-	-	18 010*
2019	-	-	21 727*

*Oszacowanie własne

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów, w 6 wskazano odsetek pacjentów z NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuca: Barni 2015 [23], Gridelli 2011 [24], Ihbe-Heffinger 2013 [25], McKay 2016 [17], Pan 2013 [29], Schuette 2015 [32]. W publikacjach Schuette 2005 i Ihbe-Heffinger 2013 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 [28], Knetki-Wróblewska 2011 [27] oraz Jassem 2014 [26]. Podany w wymienionych publikacjach odsetek osób z NDRP wynosi 80% (Knetki-Wróblewska 2011) oraz 85% (Krzakowski 2004, Jassem 2014). Dodatkowo odnaleziono dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT [30, 31], 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 płuca. W ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy parametr ten jest równy 80%.

Stadium zaawansowania choroby

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 3 badania raportujące dane odnośnie do odsetka pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV: Aberle 2013 [37], Barni 2015 [23], i Carrato 2014 [33].

W publikacji Barni 2015 [69] przedstawione zostały wyniki badania RIGHT-3, w którym udział brało 680 pacjentów z 53 ośrodków leczących raka płuca 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 66,9% (455/680) badanej populacji. W publikacji Carrato 2014 [33] przedstawiono wyniki wieloośrodkowego obserwacyjnego badania (NCT00831909) przeprowadzonego w 8 europejskich krajach (Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Portugalia, Hiszpania, Turcja) wśród uprzednio nieleczonych pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP. Badaniem objęto 3508 osób ze 182 ośrodków. Pacjenci w stadium zaawansowania IIIB lub IV stanowili 67,3% (18,7% w stadium IIIB oraz 48,6% w stadium IV) badanej populacji. W randomizowanym badaniu Aberle 2013 analizowano wyniki pacjentów poddanych badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca.

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT [35, 36], 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 [34] zgodnie, z którą zaawansowane stadium (stadium IIIB i IV) w momencie diagnozy stwierdza się u przynajmniej 60% pacjentów z NDRP.

W analizie nie uwzględniono danych z publikacji Aberle 2013 ze względu na fakt, iż prezentowane wartości są znacznie niż od wartości w pozostałych źródłach. W pozostałych źródłach odsetek chorych na NDRP w zaawansowanym stopniu wynosi od ok. 60% do ok. 80%. W związku z tym w wariancie podstawowym analizy przyjęto średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie publikacji Barni 2015 i Carrato 2014, wynoszącą 67,24%. Natomiast w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano niepewność parametru przyjmując wartość 60% i 80% (Tabela 67).

Tabela 67.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV

Publikacja	Liczba pacjentów objętych badaniem	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB-IV
Aberle 2013	381	31,50%
Barni 2015	680	66,91%
Carrato 2014	3508	67,30%
Krzakowski 2009	-	60%
Rekomendacja 31/2011 Prezesa AOTMiT	-	60-70%

Publikacja	Liczba pacjentów objętych badaniem	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB-IV
Rekomendacja 38/2011 Prezesa AOTMIT	-	60-80%
Średnia ważona*		67,24%

*W obliczeniach uwzględniono tylko dane z publikacji Barni 2015 oraz Carrato 2014

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 6 badań raportujących dane odnośnie do odsetka pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IV [23, 32, 33, 37–39] (Tabela 68). Na podstawie danych z publikacji wyznaczono odsetek pacjentów z IV stopniem zaawansowania NDRP wśród pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV. W analizie podstawowej za wartość parametru przyjęto średnią wartość odsetka ważoną liczebnością pacjentów z poszczególnych publikacji, która wyniosła 75,65%. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości skrajne, przyjmując wartość 65,71% na podstawie Barni 2015 oraz 85,10% na podstawie Schuette 2015.

Tabela 68.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV

Publikacja	Liczba pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV	Populacja	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV wśród pacjentów w stadium IIIB/IV
Aberle 2013	120	Pacjenci poddani badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca. Randomizowane badanie NCT00047385.	65,83%
Barni 2015	455	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)	65,71%
Carrato 2014	2361	Pacjenci >18. r. ż. uprzednio nieleczeni ze zdiagnozowanym NDRP. Badanie NCT00831909 (dane ze 182 europejskich ośrodków)	72,21%
Ritzwoller 2012	6614	Pacjenci >21. r. ż. ze zdiagnozowanym NDRP w stopniu IIIB/IV uprzednio nieleczeni (dane z 4 ośrodków w USA)	71,90%
Salloum 2012	292	Pacjenci >50. r. ż. w momencie diagnozy zaawansowanego NDRP wcześniej nieleczeni	72,08%
Schuette 2015	4200	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.	85,10%
Średnia			75,65%

Stopień sprawności w skali ECOG 0-1

W 3 odnalezionych publikacjach raportowano odsetek chorych z zaawansowanym NDRP o sprawności w stopniu 0–1 wg kryteriów ECOG: Barni 2015 [23], Carrato 2014 [33] i Schuette 2015 [32]. Jego wartość wynosi od około 74% (Schuette 2015) do około 90% (Barni 2015). W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości 75,17% wyznaczonej jako średnia ważona liczebnością populacji w poszczególnych populacjach.

Odsetek raportowany w badaniu Carrato 2014 dotyczy całej populacji objętej badaniem, jednak na podstawie porównania z danymi z publikacji Schuette 2015 o dużej liczebności badanej populacji stwierdzono zbieżność pomiędzy danymi dotyczącymi ogólnej populacji i danymi odnoszącymi się do pacjentów ze stadium IIIB-IV. Ponadto w badaniu Barni 2015 przedstawiono dane dotyczące zarówno stopnia sprawności w skali ECOG 0-1 wśród pacjentów w stadium IIIB-IV oraz pacjentów w IV stadium zaawansowania, które również nie wykazują znacznych różnic pomiędzy tymi dwoma subpopulacjami. W związku z tym, w obliczeniach uwzględniono dane dotyczące liczniejszej grupy pacjentów ze stadium IIIB-IV.

Tabela 69.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0-1 w skali ECOG

Publikacja	Liczba pacjentów	Populacja	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	
			Stadium IIIB/IV	Stadium IV
Barni 2015	Stadium IIIB/IV: 455 Stadium IV: 299	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)	90,17%	89,01%
Carrato 2014*	3508	Pacjenci >18. r. ż. uprzednio nieleczeni ze zdiagnozowanym NDRP. Badanie NCT00831909 (dane ze 182 europejskich ośrodków)	74,66%	-
Schuette 2015	4200	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.	73,98%	-
Średnia ważona			75,17%	

*Raportowany odsetek dotyczy całej populacji objętej badaniem

Obecność białka EGFR lub mutacji ALK

Odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK określono na podstawie 3 spośród odnalezionych w ramach przeglądu publikacji: Ellis 2013 [40], McKay 2016 [17] i Schuette 2015 [32]. W analizie podstawowej do obliczeń przyjęto średnią wartość odsetka wyznaczoną na podstawie danych raportowanych w ww. publikacjach, wynoszącą 88,97%. Wartości z publikacji Ellis 2013 i McKay 2016 testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, odpowiednio w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 70.
Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono obecności białka EGFR lub mutacji ALK

Publikacja	Liczba pacjentów	Populacja	Odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK
Ellis 2013	1771	Pacjenci z NDRP w stopniu IIIB/IV poddani badaniu mutacji EGFR.	82,95%
McKay 2016	6867	Dorośli z NDRP w st. IIIB/IV (dane z onkologicznego systemu EHR w USA od stycznia 2011 do kwietnia 2015)	90,05%

Publikacja	Liczba pacjentów	Populacja	Odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK
Schuetz 2015	4196	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.	89,73%
Srednia			88,97%

Test na obecność ekspresji 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 produktu Tarceva® (erlotynib) [41]. We wspomnianej analizie przedstawiono informacje, że test na obecność genu EGFR wykonuje się u 47,05% chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP.

W publikacji McKay 2016 [17] 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 74,4% populacji badanej, przeprowadzono test diagnostyczny dotyczący ekspresji EGFR/ALK. Danej tej nie wykorzystano jednak 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 produktu Tarceva® (erlotynib). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant maksymalny, w którym założono wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1 u wszystkich pacjentów.

Obecność ekspresji PD-L1

Dane dotyczące częstości występowania ekspresji PD-L1 wśród pacjentów NDRP w wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono w publikacjach Garon 2015 [42] i Herbst 2016 [19]. W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo publikacje D’Incecco 2015 [55], Philips 2015 [20] i Gettinger 2014 [56].

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 [19] (28,5%) oraz Garon 2015 [42] (23,2%). Konserwatywnie w analizie podstawowej przyjęto wartość

z badania Herbst 2016, a w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość parametru na poziomie 23,2% na podstawie publikacji Garon 2015.

W przypadku pacjentów leczonych w II i kolejnych liniach w ChPL Keytruda nie jest określony minimalny odsetek wybarwionych komórek nowotworu wykazującą ekspresję PD-L1. W związku z tym do oszacowania liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przyjęto, że ekspresja PD-L1 musi dotyczyć co najmniej 1% komórek. W wariancie podstawowym analizy konserwatywnie przyjęto najwyższy spośród raportowanych odsetków 66,4% na podstawie badania Herbst 2016, zaś w ramach analizy wrażliwości testowano wartość z badania Philips 2015 wynoszącą 56%.

Tabela 71.
Poziom ekspresji PD-L1 w NDRP

Publikacja	Populacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
		≥1% komórek	≥5% komórek	≥50% komórek
D'Incecco 2015	Pacjenci z NDRP z trzech ośrodków we Włoszech.	Ogółem: 45%-50%		
Garon 2015	Pacjenci z zaawansowanym NDRP powyżej 18 roku życia, o sprawności ECOG 0-1.	60,8%	-	23,2%
Gettinger 2014	Pacjenci w pierwszej linii leczenia niwolumabem, 15 pacjentów oceniano pod względem obecności PD-L1.	-	60%	-
Herbst 2016	Dorośli z NDRP po progresji (wg RECIST) z 202 akademickich ośrodków medycznych w 24 krajach na całym świecie.	66,4%	-	28,5%
Philips 2015	Pacjenci z NDRP, u których wykonano test na obecność PD-L1.	56%	49%	-

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 [24], McKay 2016 [17] oraz Reinmunth 2013 [18] (Tabela 72).

W analizie przyjęto konserwatywne założenie, że 80,04% pacjentów jest leczonych w I linii oraz 34,81% w II linii zgodnie z wartością przedstawianą w publikacji Gridelli 2011. Wartości z dwóch pozostałych badań testowano w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 72.
Odsetek osób leczonych w I i II linii

Autor badania	Populacja badania	Liczba badanych	Linia leczenia	Liczba osób (%)
Gridelli 2011	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 (80,1%)
			II linia	275 (34,8%)
McKay 2016	Dorośli z NDRP w st. IIIB/IV (dane z onkologicznego systemu EHR w USA od stycznia 2011 do kwietnia 2015)	6867	I linia	5307 (77,3%)
			II linia	1889 (35,6%)

Autor badania	Populacja badania	Liczba badanych	Linia leczenia	Liczba osób (%)
Reinmunth 2013	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 (71,4%)
			II linia	183 (52,0%)

Rozpowszechnienie terapii

W toku systematycznego przeszukania odnaleziono jedną publikację, w której raportowano rozpowszechnienie schematów chemioterapii opartych na platynach w pierwszej linii leczenia NDRP w Polsce (publikacja Schnabel 2012 [43]). W publikacji opisano wyniki międzynarodowego badania przeprowadzonego w latach 2009–2011 w różnych państwach europejskich. Jako że w badaniu Schnabel 2012 nie wyróżniono poszczególnych rodzajów taksanów stosowanych u pacjentów, podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany ustalono w oparciu o dane z badania Barni 2015 [23] (badanie włoskie przeprowadzone w 2010 roku). W publikacji tej raportowano częstości stosowania schematów terapii zawierających docetaksel i paklitaksel w I linii leczenia z uwzględnieniem podziału na IIIB oraz IV stadium zaawansowania choroby. Nie ma przesłanek pozwalających stwierdzić, że istnieją różnice w rozpowszechnieniu ww. schematów pomiędzy leczeniem pacjentów z IIIB oraz IV stadium zaawansowania nowotworu, w związku z czym, w celu zwiększenia wiarygodności danych, do obliczeń przyjęto sumaryczne dane dotyczące rozpowszechnienia w obu stadiach choroby. Wyznaczone odsetki częstości stosowania schematów zawierających docetaksel i paklitaksel odniesiono do rozpowszechnienia leczenia zawierającego taksany z publikacji Schnabel 2012 [43]. Szczegóły oszacowań zamieszczono w analizie ekonomicznej [21].

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie włoskiego badania Gridelli 2011 [24], jedyne źródła danych dotyczącego rozpowszechnienia terapii w II oraz III linii leczenia NDRP.