

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

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

Wersja 2.0



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

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

Projekt zakończono: 22 czerwca 2017

Data aktualizacji: 2 sierpnia 2017

W dniu 26 października 2017 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

[Redacted text block]

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

Kontrola obliczeń: [Redacted]  
Korekta językowa: [Redacted]  
Kontrola merytoryczna: [Redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted signature]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem zdrowotny .....	9
1.3. Stan aktualny .....	11
1.4. Interwencja oceniana .....	13
1.5. Założenia analizy .....	14
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>18</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	18
2.2. Forma analizy.....	19
2.3. Perspektywa analizy .....	19
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	19
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	19
2.6. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	20
2.7. Populacja docelowa .....	25
2.8. Rozpowszechnienie pembrolizumabu w populacji docelowej .....	29
2.9. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej.....	29
2.10. Charakterystyka początkowa pacjentów.....	31
2.11. Dawkowanie leków.....	32
2.12. Koszty.....	34
2.13. Analiza wrażliwości .....	40
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>42</b>
3.1. Populacja docelowa .....	42
■ [REDAKCE] .....	43
■ [REDAKCE] .....	46
■ [REDAKCE] .....	49
■ [REDAKCE] .....	52
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>54</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	54

4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	54
<b>5. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>57</b>
<b>6. WNIOSKI .....</b>	<b>59</b>
<b>7. OGRANICZENIA.....</b>	<b>60</b>
<b>8. Dyskusja .....</b>	<b>62</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>65</b>
<b>10. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>69</b>
10.1. Spis tabel .....	69
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>71</b>
<b>12. ANEKS .....</b>	<b>73</b>
12.1. Analiza wrażliwości .....	73
12.2. Populacja docelowa .....	82
12.3. Prawdopodobieństwa pozostawiania przez pacjenta w rozważanych stanach.....	91

## INDEKS SKRÓTÓW

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

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

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

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono horyzont czasowy wynoszący 2 lata, począwszy od 1 stycznia 2018 roku. W analizie założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem.

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

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

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## ■ Wyniki

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel analizy

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

## 1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór, który stanowi 85–90% pierwotnych nowotworów płuc wywodzących się z komórek nabłonkowych (pozostałe ok. 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy). NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- rak płaskonabłonkowy (25–30% wszystkich przypadków raków płuca),
- gruczolakorak (30–40% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak wielkomórkowy (10–15% wszystkich przypadków raków płuca)
- oraz inne rzadkie nowotwory płuc (5%). [1]

NDRP jak każdy podtyp raka płuca przebiega długo w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe). W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu. [1]

Rozpoznanie NDRP rozpoczyna się od zebrania wywiadu od pacjenta w kierunku objawów i oceny czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzeniu badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badania obrazowe tj. badanie rentgenowskie (RTG) i tomografię klatki piersiowej (TK). Ostatecznego rozpoznania NDRP dokonuje się jednak na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza. Wśród możliwych do przeprowadzenia rodzajów biopsji płuca wyróżnia się:

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej (w przypadku zmian obwodowych najbardziej odpowiednią jest biopsja transtorakalna pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej),
- biopsję endoskopowa pod kontrolą ultrasonografu (szczególnie przydatna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia). [1]

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). [1]

Leczenie chirurgiczne w NDRP stosuje się 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. Radykalna radioterapia (RTH) jest opcją terapeutyczną, którą stosuje się w przypadku stopnia zaawansowania IIIB. Objętość napromieniowywania powinna obejmować obszar guza oraz zajętych węzłów węzły i śródpiersia. W sytuacji, gdy pacjenci nie kwalifikują się do stosowania radykalnej RTH (stopień sprawności 2 wg skali Zubroda-WHO/ECOG, obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, znaczny ubytek masy, współwystępowanie 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 (R-CTH). R-CTH przynosi korzyści odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, ale z drugiej strony prowadzi do zwiększonego ryzyka występowania odczynów popromiennych. [1]

Chemioterapia (CTH) może być stosowana w skojarzeniu z RTH (stopień zaawansowania IIIB) lub stanowić pojedynczą opcję leczenia pacjentów z NDRP (stopień zaawansowania IIIB, w ramach którego nie można zastosować RTH oraz stopień zaawansowania IV). Zastosowanie paliatywnej CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP możliwe jest u pacjentów będących w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących. [1]

Leczenie zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością mutacji EGFR z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jest relatywnie nowym podejściem terapeutycznym. Z kolei u pacjentów z wykrytą rearanżacją genu ALK, aktywność wykazuje kryzotynib.. [1]

W ostatnim czasie w leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) istnieje możliwość zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem pembrolizumabu lub niwolumabu. Oba leki to przeciwciała monoklonalne, które działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. W sytuacji bez leczenia receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie

z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T i umożliwia ich działanie przeciwnowotworowe. Ze względu na specyfikę działania przeciwciał anti-PD1 ekspresja białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych wydaje się być czynnikiem predykcyjnym tego typu leczenia, stąd przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest przeprowadzanie testów w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. [1]

## 1.3. Stan aktualny

### 1.3.1. Status refundacyjny

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

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

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

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

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

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego z zastosowaniem erlotynibu oraz gefitynibu w II linii leczenia NDRP także obejmują wymóg wcześniejszego stosowania CTH opartej na pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia CTH. Istotnym kryterium w przypadku stosowania tych dwóch substancji jest wykazanie aktywującej mutacji w genie EGFR. [2]

Do programu lekowego z zastosowaniem kryzotynibu kwalifikują się pacjenci z potwierdzeniem rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu, po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w

genie EGFR oraz z potwierdzoną progresją choroby po uprzednim leczeniu systemowym (chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia).

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

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie leków z katalogu chemioterapii stosowanych w terapii raka płuca (ICD-10 C34) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku [2]. (Tabela 1)

Tabela 1.  
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [2]

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

### 1.3.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.7. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (stan na 2017 rok) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł

danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2018–2019.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2017 roku wynosi 403 osób.

**Tabela 2.**  
Liczebność populacji docelowej w 2017 roku

Rok	Odsetki	2017
Zachorowalność na raka płuca	-	21 828
Odsetek pacjentów z NDRP	85,0%	18 554
Odsetek pacjentów ze stadium zaawansowania IIIB lub IV	70,0%	12 988
Odsetek pacjentów leczonych w I linii	80,0%	10 396
Odsetek pacjentów leczonych w II linii	34,8%	3 619
Odsetek pacjentów z ocena sprawności w stopniu 0-1 wg kryteriów ECOG	83,1%	3 007
Odsetek pacjentów, u których wykonano test PD-L1	47,1%	1 415
Odsetek pacjentów, u których występuje ekspresja PD-L1 (PS≥50%)	28,5%	403
Populacja docelowa		403

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

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do wyznaczenia wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej wynoszą ██████████ mln zł w 2017 roku (Tabela 3).

**Tabela 3 .**  
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	██████████

## 1.4. Interwencja oceniana

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. [1]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi co najmniej 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. [1]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną. [1]

Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem vedotin (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.. [1]

W przypadku pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zalecana dawka to 2 mg/kg m.c. pembrolizumabu podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. [1]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) otrzymał w dniu 17 lipca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Rejestracja we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca miała miejsce dnia 29 lipca 2016 roku. [1]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*. W przypadku leczenia NDRP producent pembrolizumabu ubiega się o finansowanie w ramach programu lekowego, którego projekt stanowi załącznik do niniejszej analizy. [3]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

## 1.5. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym równym 2 lata (począwszy od 1 stycznia 2018 roku).

- Liczbę nowych zachorowań na NDRP w latach 2018–2019 oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [4] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych na temat występowania NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuc.
- Odsetek chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV przyjęto na poziomie 70%, w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 60% i 80%.
- Liczbę osób w I i II linii leczenia, w stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG, z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu oszacowano na podstawie publikacji: Gridelli 2011 oraz Herbst 2016.
- 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%.
- 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.
- Udziały poszczególnych substancji w rynku określono na podstawie danych z badania Gregorc 2014 [5], niepewność parametru testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Założono, że pembrolizumab przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji, jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji.
- Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [6] dotyczących prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem dla horyzontu dwuletniego (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu).
- Koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem naliczany jest jednorazowo w momencie rozpoczęcia terapii tym lekiem. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt kwalifikacji będzie równy kosztowi testu PD-L1, a w ramach AW będzie równy kosztowi testu PD-L1 + PET lub będzie wynosił 0,00 zł. W analizie nie uwzględniono kosztów innych testów diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do terapii (uzasadnienie analiza ekonomiczna [6]).
- 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 koszt taki sam jak dla gefitynibu, erlotynibu i kryzotonibu
- Przyjęto, że leki będą podawane w ramach hospitalizacji jednodniowej, a w ramach analizy wrażliwości przyjęto, iż podanie leków nastąpi w trybie ambulatoryjnym.

- Koszty leków dodatkowych (deksametazon, kwas foliowy, witamina B12) naliczane są w momencie podania docetakselu/pemetreksedu.
- Koszty kolejnych linii terapii naliczane są jako średnie koszty (w przeliczeniu na pacjenta) u każdego chorego, u którego wystąpiła progresja choroby. W ramach tej kategorii kosztów uwzględniono średnie koszty leków stosowanych w kolejnych liniach, koszty podania i monitorowania leczenia. Wydatki te naliczane są przy uwzględnieniu średniego czasu trwania terapii kolejnych linii wynoszącego 13 tygodni w analizie podstawowej oraz 20 tygodni (uzasadnienie analiza ekonomiczna [6]).
- W celu naliczenia kosztów kolejnych linii terapii oszacowano odsetek pacjentów, u których w danym cyklu terapii wystąpiła progresja choroby. Obliczenia przeprowadzono na podstawie różnicy w odsetkach pacjentów w stanie progresja w kolejnych cyklach leczenia. W przypadku, gdy wyznaczona różnica odsetków była ujemna, założono brak pacjentów, u których w danym cyklu wystąpiła progresja choroby. Dodatkowo przy naliczaniu kosztów kolejnych linii terapii nie uwzględniono przerwania naliczania kosztów w przypadku, gdy u pacjenta zgon nastąpił przed upływem średniego czasu trwania terapii kolejnych linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze pliku obliczeniowego analizy ekonomicznej.
- Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych są naliczane na początku trwania leczenia.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon. Koszt opieki terminalnej (wyznaczony przy uwzględnieniu średniego czasu trwania opieki terminalnej) naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.

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
	Zapadalność na raka płuca	KRN	[4]
	Odsetek NDRP wśród raka płuca	Barni 2015, McKay 2016, Pan 2013, Gridelli 2011, Krzakowski 2004, Jassem 2014	[7–12]
<b>Dane populacyjne</b>	Stopień zaawansowania IIIB/IV	Założenie	Rozdz. 12.2.2.3
	Leczenie w I i II linii	Gridelli 2011	[10]
	Stopień sprawności wg kryteriów ECOG	Założenie	Rozdz. 12.2.2.5



	<b>Parametr</b>	<b>Źródło</b>	<b>Referencje</b>
	Wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1	AWA Tarceva	[13]
	Obecność ekspresji PD-L1	Herbst 2016	[14]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Docetaksel, pemetreksed	Gregorc 2014	[5]
	Pembrolizumab	Założenie	rozd. 2.8
<b>Zużycie zasobów</b>	Dawkowanie docetakselu	ChPL	[15–17]
	Dawkowanie pemetreksedu	Program lekowy B.6.	[18]
	Dawkowanie pembrolizumabu	Projekt programu lekowego	[3]
	Masa ciała pacjentów	AE Opdivo	[19]
	Powierzchnia ciała pacjentów	AE Opdivo	[19]
<b>Koszty</b>	Koszty leków	Serwis IKARpro, Podmiot Odpowiedzialny, Medycyna Praktyczna	[20, 21]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna ██████████	[6]

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową kwalifikującą się do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IIIB/IV z obecnością ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym lub braku jego tolerancji. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej i przeprowadzono prognozę tej wartości do końca horyzontu czasowego analizy.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie pembrolizumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej przy założeniu, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem zostaną objęci leczeniem preparatem Keytruda®.
3. Określono schematy dawkowania i oszacowano koszty leków oraz koszty dodatkowych leków stosowanych w schematach chemioterapii. Uwzględniono również koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i progresji choroby, leczenia kolejnych linii terapii, opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
4. Skorzystano z wyników analizy ekonomicznej dotyczących prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem dla horyzontu czasowego analizy (2 lata).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie styczeń 2018– grudzień 2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w leczeniu NDRP.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie styczeń 2018– grudzień 2019 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu pembrolizumabu ze środków publicznych w leczeniu NDRP.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do O). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną

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

## 2.2. Forma analizy

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

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [22], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki).

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że pembrolizumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [23] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [24], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

## 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*. Na podstawie danych zaczerpniętych z portalu IKAR Pro [20] w 2016 roku 148 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu w ramach programu B.59, natomiast u 81 pacjentów rozliczono świadczenie: *Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) Pembrolizumabem*. (Tabela 5)

**Tabela 5.**  
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba osób
5.08.08.0000089	DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10 C43) PEMBROLIZUMABEM	148
5.08.09.0000112	PEMBROLIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	81

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [25], pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przyjemniej jeden schemat chemioterapii,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

### 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 1999–2014 [4]. 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 2015–2019 (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba nowych przypadków czerniaka	3 144	3 245	3 346	3 447	3 548

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [26], 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 [27]. 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 7.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium.

Rok	2017	2018	2019
<b>Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego</b>	3 346	3 447	3 548
<b>w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)</b>	2 677	2 758	2 839
<b>w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV</b>	669	689	710
<b>Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów</b>	260	268	276
<b>Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów</b>	929	957	985

W związku z danymi NFZ opublikowanymi w analizie weryfikacyjnej dla pembrolizumabu opublikowanej w grudniu 2015 roku przez AOTMiT dotyczącymi liczby pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu, oszacowana powyżej populacja może przewyższać rzeczywistą liczbę osób w danym wskazaniu. Zatem pomimo, iż populacja oszacowana została na podstawie zapadalności, to zgodnie z opinią analityków agencji AOTMiT założenie, że będzie utrzymywać się na takim poziomie jest założeniem konserwatywnym, ponieważ dane NFZ wskazują, że liczebność może być niższa. (Tabela 8) [28]

**Tabela 8.**  
Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ [28]

Substancja	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
<b>Dakarbazyne</b>	57	605	391	376	163	94	81	77	37
<b>Wemurafenib w ramach programu lekowego</b>	-	-	-	-	-	-	171	373	322

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

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

## NDRP 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 1999–2014 [4]. 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 2015–2019 (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Liczba nowych przypadków raka płuca</b>	21 564	21 696	21 828	21 960	22 093

Zgodnie z ChPL pembrolizumab wskazany jest do leczenia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka z przerzutami u dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi przynajmniej 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [25]. W celu oszacowania liczby pacjentów kwalifikującej się do leczenia I linii NDRP wykorzystano te same wartości jak w przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej niniejszej analizy. W przypadku parametrów, które nie były konieczne do oszacowania liczebności populacji docelowej tj. odsetka pacjentów z IV stopniem zaawansowania oraz odsetka pacjentów bez mutacji w genie EGFR oraz w genie ALK poszukiwano ich w odnalezionych wcześniej badaniach.

Średni odsetek pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP wśród pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP (stopień IIIB/IV) oszacowano na podstawie publikacji Barni 2015 [7] oraz publikacji McKay 2016 [8] odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania bazy PubMed. Średni odsetek ważony liczebnościami pacjentów w tych badaniach wynosi 75,72%.

Do wyznaczenia pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK posłużono się danymi z publikacji McKay 2016 [8], w którym 89,99% badanych nie miało żadnej z wymienionych mutacji.

W poniższej tabeli (Tabela 10) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem zgodnie z zapisem ChPL.

**Tabela 10.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do I linii leczenia

Rok	Odsetek	2016	2017	2018	2019
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca (ICD-10: C34)	-	21 696	21 828	21 960	22 093
Liczba pacjentów z NDRP	85,00%	18 442	18 554	18 666	18 779
Liczba pacjentów w zaawansowanym stadium NDRP (IIIB/IV)	70,00%	12 909	12 988	13 066	13 145
Liczba pacjentów w stadium IV NDRP	75,72%	9 774	9 834	9 893	9 953
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK	89,99%	8 795	8 849	8 903	8 956
Liczba pacjentów, u których wykonano test na obecność PD-L1	47,05%	4 138	4 163	4 189	4 214
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 (PS≥50%)	28,49%	1 179	1 186	1 193	1 200
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		1 179	1 186	1 193	1 200

### NDRP kolejne linie leczenia

Zgodnie z ChPL pembrolizumab wskazany jest również w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przyjemniej jeden schemat chemioterapii.

Analogicznie jak w przypadku oszacowania pacjentów w I linii wykorzystano dane z odnalezionych w ramach systematycznego i niesystematycznego przeszukania.

Zgodnie z zapisem ChPL Keytruda® ekspresja PD-L1 musi dotyczyć co najmniej 1% komórek. Dane takie odnaleziono w publikacjach Herbst 2016 [14] (66,4%) oraz Garon 2015 [29] (60,8%). W obliczeniach wykorzystano średnią ważoną liczebnościami badanych populacji (64,87%).

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia

Rok	Odsetek	2016	2017	2018	2019
Rak płuca	-	21 696	21 828	21 960	22 093
Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)	85,00%	18 442	18 554	18 666	18 779
Stadium zaawansowane (IIIB, IV)	70,00%	12 909	12 988	13 066	13 145
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	80,04%	10333	10396	10458	10521
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	34,81%	3597	3619	3641	3663
Liczba pacjentów, u których wykonano test PDL1	47,05%	1 692	1 703	1 713	1 723

Rok	Odsetek	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 (PS≥1%)	64,87%	1 098	1 105	1 111	1 118
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	-	1 098	1 105	1 111	1 118

## Chłoniak Hodgkina

Preparat Keytruda® wskazany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

Liczbę osób z HL, które leczone były w kolejnych latach BV, przyjęto na podstawie danych z portalu IkarPro dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.77 *Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+* [18]. Zgodnie, z odnalezionymi informacjami, w 2016 roku 70 pacjentów dostało co najmniej jedną dawkę brentuksymabum vedotin Program lekowy B.77 obowiązuje od maja 2016, zatem wartość ta dotyczy II połowy 2016. W obliczeniach przyjęto, że całkowita liczba pacjentów w roku leczona BV wynosi 140 w każdym roku.

W celu oszacowania liczby pacjentów u których terapia BV była nieskuteczna wykorzystano analizę weryfikacyjną AOTMiT do wniosku refundacyjnego dla preparatu Adcetris® (brentuksymabum vedotin) [30]. Na podstawie AWA Adcetris prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w rocznym okresie obserwacji dla pacjentów otrzymujących BV wynosiło 67% (na podstawie publikacji Garciaz 2014 [31]). Wynika z tego, że u 33% pacjentów leczonych BV wystąpiła progresja choroby, zatem u tych pacjentów mogłoby rozpocząć się leczenie pembrolizumabem.

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach.

**Tabela 12.**  
Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem

Rok	Odsetek	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów leczonych BV w ramach PL B.77	-	140	140	140	140
Pacjenci z progresją choroby po leczeniu BV	33,00%	46	46	46	46

## Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Keytruda® może mieć zastosowanie to około 3 266 pacjentów w 2017 roku, 3 308 pacjentów w 2018 roku oraz około 3 350 pacjentów w 2019 roku (Tabela 13).



Tabela 13.  
Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie

Rok	2017	2018	2019
Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniakiem	929	957	985
Liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	1 186	1 193	1 200
Liczba dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	1 105	1 111	1 118
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin	46	46	46
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	3 266	3 308	3 350

## 2.7. Populacja docelowa

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

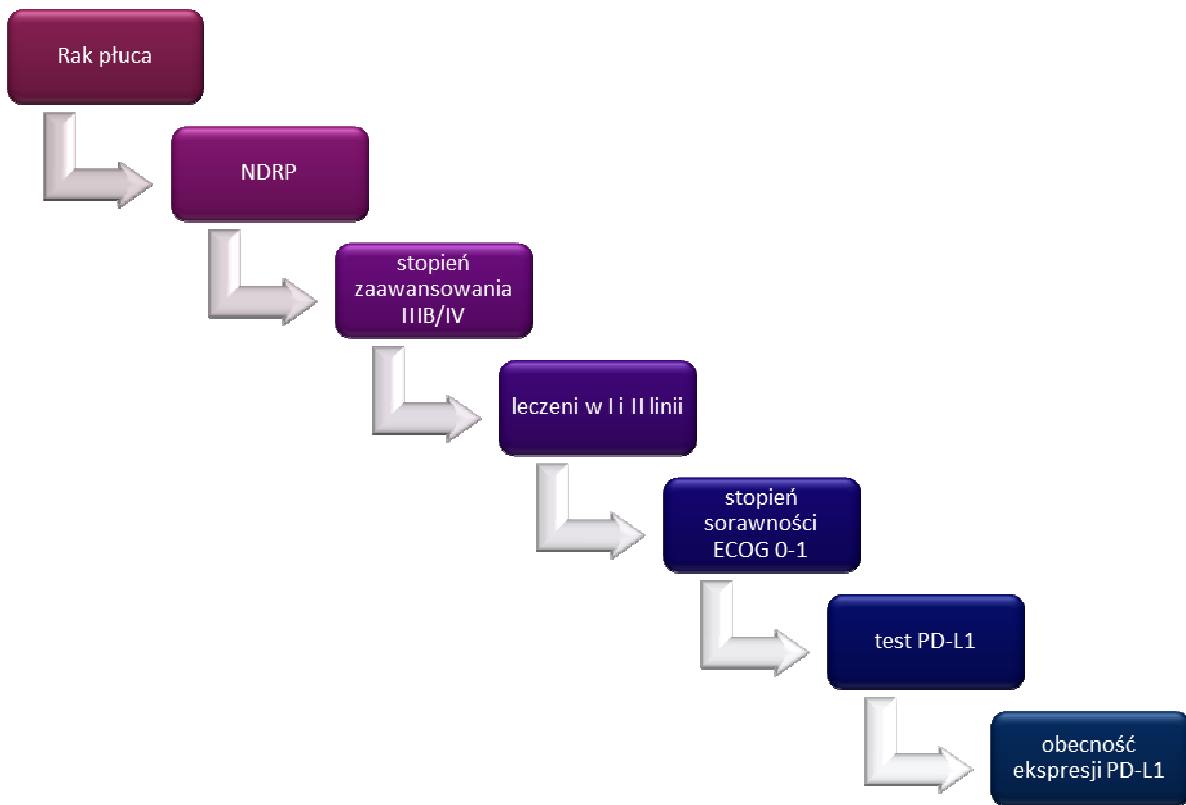
- rozpoznanie patomorfologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (stan wykluczający możliwość zastosowania leczenia o założeniu potencjalnie radykalnym – resekcja, radiochemioterapia lub radioterapia) lub IV;
- potwierdzona obecność ekspresji PDL-1- wymagany poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych 50% lub więcej;
- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji RECIST;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- nieskuteczne wcześniejsze przynajmniej jedno systemowe leczenie farmakologiczne (chemioterapia lub inhibitor EGFR lub inhibitor ALK) niedrobnokomórkowego raka płuca lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
- niestosowanie wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca;
- nieobecność wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
- wiek powyżej 18 roku życia;

- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG;
- prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- wyniki badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:
  - stężenie kreatyniny w surowicy nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
  - aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
  - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
- czynność tarczycy prawidłowa lub w trakcie wyrównywania farmakologicznego,
- brak przeciwwskazań do stosowania leku takich jak: znana nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią lub innych określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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

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

**Rysunek 1.**  
**Schemat wyznaczenia liczebności nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu**



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

W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w obliczeniach odsetki. Szczegółowy opis przeszukania oraz analizy danych przedstawiono w aneksie w rozdziale 12.2.

**Tabela 14.**  
**Wartości parametrów wykorzystane w analizie**

Wariant analizy	Wartość parametru	Źródło
<b>NDRP</b>		
<b>Wariant podstawowy</b>	85,0%	Barni 2015 [7], McKay 2016 [8], Pan 2013 [9], Gridelli 2011 [10], Krzakowski 2004 [11], Jassem 2014 [12]
<b>Wariant minimalny (wariant A1)</b>	80,0%	Ilbe-Heffinger 2013 [32], Schuette 2005 [33], Knetki-Wróblewska 2011 [34], AOTMiT Pembrolizumab 2017 [35], AOTMiT Tagrisso 2017 [36], AOTMiT Niwolumab 2017 [37], AOTM gefitynib 2013 [38], AOTM Pemetreksed 2014 [39]
<b>Wariant maksymalny (wariant A2)</b>	87,3%	Średnia z badań ważona liczebnościami populacji

Wariant analizy	Wartość parametru			Źródło
<b>Stadium zaawansowania klinicznego IIIB/IV</b>				
Wariant podstawowy	70,0%			Średnia z badań ważona liczebnościami populacji
Wariant minimalny (wariant B1)	60,0%			Krzakowski 2009 [40]
Wariant maksymalny (wariant B2)	80,0%			McKay 2016 [8]
<b>Leczeni w I i II linii</b>				
	I linia	II linia	I i II linia	
Wariant podstawowy	80,0%	34,8%	27,9%	Gridelli 2011 [10]
Wariant minimalny (wariant C1)	77,3%	35,6%	27,5%	McKay 2016 [8]
Wariant maksymalny (wariant C2)	71,4%	52,0%	37,1%	Reinmunth 2013 [41]
<b>ECOG 0-1</b>				
Wariant podstawowy	83,1%			Średnia z badań ważona liczebnościami populacji
Wariant minimalny (wariant D1)	65,0%			Krzakowski 2009 [40]
Wariant maksymalny (wariant D2)	99,4%			Kelly 2015 [42]
<b>Pacjenci, u których wykonano test na PD-L1</b>				
Wariant podstawowy	47,1%			Rekomendacja Prezesa AOTM [13]
Wariant dodatkowy (wariant E1)	100,0%			Założenie
<b>Potwierdzona obecność ekspresji PD-L1 ≥50%</b>				
Wariant podstawowy	28,5%			Herbst 2016 [14]
Wariant dodatkowy (wariant F1)	23,2%			Garon 2015 [29]

W poniższej tabeli (Tabela 15) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego (szczegóły w rozdziale 12.2.).

**Tabela 15.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków raka płuc kwalifikujących się do rozważanego programu lekowego

Rok	Odsetki	2018	2019
Liczba nowych przypadków raka płuc	-	21 960	22 093
w tym NDRP	85,0%	18 666	18 779
w tym w stopniu zaawansowania IIIB/IV	70,0%	13 066	13 145
Liczba leczonych w I linii	80,0%	10 458	10 521
Liczba leczonych w II linii	34,8%	3 641	3 663
w tym o sprawności 0–1 wg skali ECOG	83,1%	3 025	3 043
w tym pacjenci, u których wykonano test na obecność ekspresji PD-L1	47,1%	1 423	1 432
w tym z potwierdzoną ekspresją PD-L1	28,5%	405	408

Finalnie liczba nowych przypadków NDRP kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego leczenia pembrolizumabem w ciągu roku wynosi od 405 w 2018 roku do 408 pacjentów w roku 2019.

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

## 2.8. Rozpowszechnienie pembrolizumabu w populacji docelowej

W analizie klinicznej [43] wykazano, że pembrolizumab jest skuteczną terapią u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, jak również jest terapią bezpieczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów. Lek jest szansą na znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów cierpiących na obecnie bardzo źle rokującą chorobę. Aktualnie w Polsce nie ma refundowanych leków skierowanych do chorych z obecnością ekspresji PD-L1. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanej populacji docelowej będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej: obecnie w Polsce w II linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1 dostępny jest jedynie docetaksel i pemetreksed.

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

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

## 2.9. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

W scenariuszu istniejącym zgodnie z wyborem komparatorów w analizie klinicznej [43] uwzględniono, iż w populacji docelowej stosowany jest docetaksel i pemetreksed.

NFZ publikuje dane na temat liczby pacjentów leczonych w ramach PL, jednak dane te dotyczą terapii wszystkimi dostępnymi w PL substancjami. Dodatkowo pemetreksed jest finansowany zarówno w I, jak i II linii w ramach programu lekowego. Docetaksel w ramach chemioterapii finansowany jest również w innych jednostkach chorobowych, dlatego jego zużycie w ramach chemioterapii nie będzie odpowiadało zużyciu wyłącznie wśród pacjentów z NDRP. Zatem na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości oszacowania jak obecnie rozkładają się udziały terapii pemetreksedem i docetakselem w populacji docelowej analizy. Również nie odnaleziono publikacji opisujących sytuację w Polsce, dlatego posłużono się danymi z innych państw. Na podstawie danych zawartych w publikacjach: Gridelli 2011 [10], Gregorc 2014 [5] oraz McKay 2016 [8] oszacowano rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP na poszczególne typy terapii.

We wszystkich odnalezionych publikacjach badaną populację stanowili pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczeni w drugiej linii. W badaniu Gregorc 2014 [5] przeprowadzonym we Włoszech uwzględniono 263 pacjentów w drugiej linii leczenia, z czego około 49% otrzymywało docetaksel lub pemetreksed. W badaniu Gridelli 2011 [10], również przeprowadzonym we Włoszech, przebadano 253 pacjentów w drugiej linii leczenia. Około 40,3% pacjentów otrzymywało CTH złożoną z docetakselu lub pemetreksedu. Pozostali pacjenci stosowali erlotynib, winorelbinę, pochodne platyny lub inne. W badaniu McKay 2016 [8] przeprowadzonym w USA uwzględniono 6867 pacjentów, z czego drugą linię leczenia rozpoczęło 1889 pacjentów. 27,5% spośród nich stosowało docetaksel lub pemetreksed, zaś pozostali stosowali inne rodzaje terapii (inhibitory EGFR, pochodne platyny, schematy oparte na bewacyzumabie, karboplatynę, winorelbinę, gemcytabinę, paklitaksel; docetaksel i pemetreksed były również stosowane w skojarzeniu z innymi chemoterapeutykami).

W analizie podstawowej uwzględniono udziały leków oszacowane na podstawie danych z badania Gregorc 2014 [5], ponieważ jedynie w tym badaniu rozważane były dokładnie te same opcje terapeutyczne, które są uwzględnione w niniejszej analizie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant I) uwzględniono wartości z pozostałych badań znormalizowane do populacji pacjentów stosujących docetaksel i pemetreksed).

W tabeli poniżej (Tabela 16) przedstawiono udziały docetakselu i pemetreksedu na podstawie wymienionych wcześniej źródeł.

**Tabela 16.**  
**Udziały docetakselu i pemetreksedu uwzględnione w scenariuszu istniejącym**

Badanie	Docetaksel	Pemetreksed	Wariant analizy
Gregorc 2014 [5]	57,4% (74/129)	42,6% (55/129)	Wariant podstawowy
Gridelli 2011 [10]	45,1% (46/102)	54,9% (56/102)	Wariant dodatkowy 1 (wariant I1)
McKay 2016 [8]	52,2% (168/322)	47,8% (154/322)	Wariant dodatkowy 2 (wariant I2)

## 2.10. Charakterystyka początkowa pacjentów

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

### 2.10.1. Średnia masa ciała

Dane odnośnie średniej masy ciała odnaleziono w następujących źródłach:

- dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące populacji ogólnej Polski [44],
- badanie ankietowe „Waga i nadwaga Polaków” [45], w którym również oszacowana została średnia masa ciała populacji ogólnej Polski,
- analiza ekonomiczna [46] przeprowadzona dla niwolumabu (Opdivo®), w której średnią masę ciała pacjentów stosujących drugą linię leczenia NDRP określono w oparciu o opinię 5 ekspertów z dziedziny onkologii w Polsce; jako jedyne spośród odnalezionych, dane te dotyczą populacji pacjentów z NDRP
- brytyjska analiza ekonomiczna przeprowadzona dla pembrolizumabu u pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia chemioterapii opartej na platynach zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniana w NICE [47].

Średnia masa ciała Polaków wynosi 72,81 kg na podstawie danych GUS oraz około 72 kg na podstawie wyników badania ankietowego. Średnia masa ciała pacjentów z NDRP na podstawie analizy dla leku Keytruda® wynosi 73,1 kg [47] (tabela 64), natomiast w Polsce jest niższa i wynosi około 65 kg (na podstawie analizy Opdivo®). W związku z powyższym w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości odpowiadającej polskim danym o populacji rozważanej w niniejszej analizie. W analizie wrażliwości (Wariant J) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu minimalnej i maksymalnej wartości ze wszystkich odnalezionych źródeł danych. Poniżej (Tabela 17) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

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

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	65 kg	BIA Opdivo [46]
Minimalny (wariant J1)	55 kg	BIA Opdivo [46]
Maksymalny (wariant J2)	73,1 kg	Analiza Keytruda® [47]

### 2.10.2. Średnia powierzchnia ciała

Dane odnośnie powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane GUS [44] dotyczące populacji ogólnej Polski,

- badanie Sacco 2010 [48] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w populacji pacjentów z rakiem płuca,
- analiza ekonomiczna przeprowadzona dla niwolumabu [46].

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

W analizie podstawowej uwzględniono dane z analiz przeprowadzonych dla Opdivo, jako jedyne źródła danych dotyczącego pacjentów z NDRP w Polsce. W analizie wrażliwości (wariant K) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości skrajnych ze wszystkich odnalezionych źródeł danych. Poniżej (Tabela 18) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

**Tabela 18.**  
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	1,68 m <sup>2</sup>	BIA Opdivo [46]
Minimalny (wariant K1)	1,60 m <sup>2</sup>	BIA Opdivo [46]
Maksymalny (wariant K2)	1,86 m <sup>2</sup>	GUS [44]

## 2.11. Dawkowanie leków

Dawkowanie dla pemetreksedu przyjęto zgodnie z aktualnie obowiązującym schematem dawkowania leków w drugiej linii leczenia w programie lekowym *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc* [18], dla docetakselu refundowanego w ramach chemioterapii na podstawie informacji zamieszczonych w ChPL [15–17]. Dawkowanie dla pembrolizumabu przyjęto zgodnie ze schematem opisanym w wnioskowanym projekcie programu lekowego (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Dawkowanie leków w leczeniu NDRP w drugiej linii.

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

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

Dodatkowo zgodnie z ChPL dla docetakselu [15–17], w leczeniu NDRP powinna być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.



W przypadku pemetreksedu zgodnie z zapisem w PL *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc* [18] należy zastosować lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę w dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania i w dniu następnym. Liczbę mg przypadającą na jeden cykl terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Dawkowanie deksametazonu - terapia docetaksemem i pemetreksedem**

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

Dodatkowo podczas stosowania pemetreksedu w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci powinni również otrzymywać suplementację witaminową składającą się z kwasu foliowego oraz witaminy B12. Liczbę mg tych substancji przypadających na cykl terapii (3 tygodnie) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Suplementacja witaminowa – terapia pemetreksedem**

	Dawkowanie	Moment dawkowania	Liczba mg na cykl
Kwas foliowy	a) codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 m krogramów doustnie,	przed pierwszym cyklem*	4,8 mg
	b) w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu - co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie	w każdym cyklu	16,8 mg
Witamina B12	a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo,	przed pierwszym cyklem*	1,0 mg
	b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni - 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu	w każdym cyklu	0,3 mg

Przyjęto, iż średnia dawka kwasu foliowego na dobę będzie równa 0,8 mg, szczegóły w analizie ekonomicznej [6]

W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant (wariant O1), w którym koszty substancji czynnych oszacowane są w oparciu o zużycie całkowitej liczby opakowań (w zaokrągleniu w górę), a więc uwzględniono koszty niezużytej części opakowania, tzw. *wastage*. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w analizie ekonomicznej. W poniższej tabeli przedstawiono dawki uwzględnione w analizie (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
**Zestawienie przyjętych dawek z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku oraz z uwzględnieniem**

Lek	Dawkowanie	Dawka (bez uwzgl. <i>wastage</i> )	Dawka z uwzgl. <i>wastage</i> (Wariant O1))
<b>Pembrolizumab</b>	2 mg/kg m.c.	130 mg	155,26 mg
<b>Docetaksel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> p.c.	126 mg	136 mg

Lek	Dawkowanie	Dawka (bez uwzgl. wastage)	Dawka z uwzgl. wastage (Wariant O1))
Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> p.c.	840 mg	890 mg

## 2.12. Koszty

### 2.12.1. Koszty leków i grupa limitowa

#### Pembrolizumab

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

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

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

Pembrolizumab jest obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*. 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.

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.

(Tabela 23)

**Tabela 23.**  
Koszt preparatu Keytruda®


Na podstawie schematu dawkowania przyjętego w rozdziale 2.11 oraz średniej masy ciała pacjentów (szczegóły w rozdz. 2.10.1) oszacowano koszt 3-tygodniowej terapii (Tabela 24)

**Tabela 24.**  
Koszt terapii pembrolizumabem

Opcja analizy	Opakowanie	Cena za mg substancji	Koszt 3 tygodniowej terapii <sup>a</sup>

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

Ze względu na różnice w koszcie jednostkowym opakowań, konieczne było oszacowanie odsetka pacjentów którzy stosują opakowanie o dawce 50 mg i odsetka pacjentów którzy stosują opakowanie o dawce 100 mg. Założenia wykorzystane do oszacowania powyższych odsetków oraz przeprowadzone obliczenia przedstawiono w analizie ekonomicznej [6]. Udziały opakowań zależne są od średniej masy ciała pacjentów uwzględnionej w analizie. Wykorzystane odsetki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25)

**Tabela 25.**  
Udziały opakowań uwzględnione w analizie

Masa ciała uwzględniona w analizie	Udział opakowania zawierającego 50 mg pembrolizumabu	Udział opakowania zawierającego 100 mg pembrolizumabu
65 kg	10,81%	89,19%
55 kg	26,68%	73,32%

Masa ciała uwzględniona w analizie	Udział opakowania zawierającego 50 mg pembrolizumabu	Udział opakowania zawierającego 100 mg pembrolizumabu
73,1 kg	4,11%	95,89%

## Docetaxel i pemetreksed

koszty docetakselu i pemetreksedu przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. [2]), zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [20]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
Koszt docetakselu i pemetreksedu

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 05.2016-04.2017	Kwota refundacji 05.2016-04.2017	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	
<b>1013.0 Docetaxel (w ramach chemioterapii)</b>						
Camitotic	5909990810987	74,84 zł	89108,4	112 322,43 zł		
Camitotic	5909990810994	155,36 zł	347340	312 864,18 zł		
Camitotic	5909990811007	1 548,00 zł	1078028	1 076 200,37 zł		
Docetaxel Accord	5909990994601	272,16 zł	616718,4	384 374,91 zł		
Docetaxel Accord	5909990994557	34,02 zł	158371,6	133 130,83 zł	4,33 zł	
Docetaxel Accord	5909990994564	136,08 zł	879660	741 972,02 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777006	62,37 zł	159840,4	152 148,63 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777020	249,48 zł	660595,2	570 668,38 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990850280	498,96 zł	857537,6	635 409,78 zł		
<b>1034.0 Pemetreksed (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)</b>						
Alimta 100 mg	5909990080205	584,01 zł	390540	2 255 190,63 zł		
Alimta 500 mg	5909990009664	2 920,05 zł	1248870	7 206 204,53 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253806	584,01 zł	319706	1 550 754,74 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253820	5 840,10 zł	0	4,91 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253813	2 920,05 zł	1173410	5 319 500,97 zł		
Pemetreksed Accord	5055565724613	438,01 zł	108864	240 222,25 zł		
Pemetreksed Accord	5055565724736	4 380,08 zł	14660	25 603,06 zł	5,71 zł	
Pemetreksed Accord	5055565724620	2 190,04 zł	258160	461 085,74 zł		
Pemetreksed Alvogen	5909991258573	584,01 zł	0	0,00 zł		
Pemetreksed Alvogen	5909991258597	2 920,05 zł	0	0,00 zł		
Pemetreksed Fresenius Kabi	5909991289393	396,90 zł	0	0,00 zł		
Pemetreksed Fresenius Kabi	5909991289409	2 041,20 zł	0	0,00 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 05.2016-04.2017	Kwota refundacji 05.2016-04.2017	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	
Pemetrexed Glenmark	5902020241522	453,60 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Glenmark	5902020241539	2 268,00 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706079	584,01 zł	129529	376 418,77 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706093	5 840,10 zł	193720	467 006,65 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706086	2 920,05 zł	416610	1 212 064,38 zł		

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 05.2016 – 04.2017 [20].

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_. Poniżej (Tabela 27) przedstawiono koszty docetakselu i pemetreksedu uwzględnione w analizie.

**Tabela 27.**  
Koszt terapii – docetaksel i pemetreksed

Substancja	Opcja analizy	Średnia cena za mg	Koszt 3 tygodniowej terapii <sup>a</sup>
Docetaksel	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
Pemetreksed	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

a) zależny od powierzchni ciała pacjenta; w analizie podstawowej przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjenta 1,68 m<sup>2</sup>  
\_\_\_\_\_

### Dodatkowe leki stosowane przy podaniu docetakselu i pemetreksedu

Na podstawie schematów dawkowania opisanych szczegółowo w rozdziale 2.11 oszacowano koszt deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12 przypadający na każdego pacjenta przyjmującego docetaksel lub pemetreksed. Koszt deksametazonu przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. [2]), zaczerpnięty z serwisu IKAR pro [20]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28)

**Tabela 28.**  
**Koszt deksametazonu**

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za mg	
				NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	4,36 zł	7,11 zł	0,44 zł	0,71 zł
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	11,91 zł	10,18 zł	0,60 zł	0,51 zł
<b>Średni koszt jednostkowy ważony wielkością sprzedaży jednostek*</b>						<b>0,59 zł</b>	<b>0,51 zł</b>

\*sprzedaż za okres 03.2016 – 04.2017

Na podstawie dawkowania opisanego w rozdziale 2.11 oszacowano koszt deksametazonu przypadający na jeden cykl terapii (3-tygodniowy). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
**Koszt deksametazonu w jednym cyklu terapii**

Terapia	Liczba mg na jeden cykl terapii	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Docetaksel	48 mg	28,43 zł	24,62 zł
Pemetreksed	24 mg	14,22 zł	12,31 zł

\*cykl terapii = 3 tygodnie

Ceny kwasu foliowego i witaminy B12 podawanej domięśniowo, w związku z faktem, iż nie są one refundowane we wskazaniach związanych z nowotworami, zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [21]. Do oszacowań uwzględniono tylko te opakowania kwasu foliowego, których dawka nie przekracza 1 mg, ponieważ zgodnie z dawkowaniem określonym w programie lekowym jednorazowa dawka kwasu foliowego powinna wynosić 0,35–1 mg (Tabela 30, Tabela 31).

**Tabela 30.**  
**Kwas foliowy i witamina B12 - ceny**

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Odpłatność pacjenta za mg	Średnia odpłatność pacjenta za mg
<b>Kwas foliowy</b>						
Acifolik	0,4 mg	30 tabl.	12	5,75 zł	5,75 zł	0,54 zł
Folacid 0,4	0,4 mg	30 tabl.	12	8,43 zł	8,43 zł	
Folica	0,4 mg	30 tabl.	12	7,40 zł	7,40 zł	
Folik	0,4 mg	30 tabl.	12	9,72 zł	9,72 zł	
Folik	0,4 mg	60 tabl.	24	16,09 zł	16,09 zł	
Folik	0,4 mg	90 tabl.	36	21,51 zł	21,51 zł	
Kwas foliowy	0,4 mg	90 tabl.	36	9,50 zł	9,50 zł	
Kwas foliowy	0,4 mg	250 tabl.	100	17,99 zł	17,99 zł	
<b>Witamina B12 domięśniowo</b>						
Vitaminum B12 WZF	0,5 mg / ml	5 amp. a 2 ml	8,24 zł	8,24 zł	1,65 zł	1,65 zł

Na podstawie schematu dawkowania (szczegóły rozdz. 2.11) oszacowano koszt zużycia leków przypadający na jeden cykl terapii (3 tygodnie). Koszty naliczane są w momencie podawania pemetreksedu (co 3 tygodnie), a dodatkowo w pierwszym cyklu naliczane są koszty dodatkowych dawek (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Koszt kwasu foliowego i witaminy B12 w trakcie cyklu terapii pemetreksedem**

Substancja	Moment dawkowania	Liczba mg (cykl terapii)	Odpłatność pacjenta (cykl terapii)
Kwas foliowy	przed pierwszym cyklem	4,8 mg	2,59 zł
	w każdym cyklu	16,8 mg	9,07 zł
	po ostatnim cyklu	16,8 mg	9,07 zł
Witamina B12	przed pierwszym cyklem	1,0 mg	1,65 zł
	w każdym cyklu	0,3 mg	0,55 zł

## 2.12.2. Pozostałe koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: kwalifikacja leczenia, monitorowanie terapii, leczenie w kolejnej linii, koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji, opieka terminalna i leczenie zdarzeń niepożądanych. Koszty zostały oszacowane w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [6]. Szczegółowy opis danych przedstawiono w dokumencie źródłowym. Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie.

**Tabela 32.**  
**Pozostałe koszty uwzględnione w niniejszej analizie [6]**

Substancja	Wariant analizy	Wartość	
		NFZ	Pacjent
<b>Koszty podania leków</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	486,72 zł	0,00 zł
	Dodatkowy (wariant L1)	108,16 zł	0,00 zł
Pemetreksed	Podstawowy	486,72 zł	0,00 zł
	Dodatkowy (wariant L1)	108,16 zł	0,00 zł
Docetaksel	Podstawowy	378,56 zł	0,00 zł
	Dodatkowy (wariant L1)	108,16 zł	0,00 zł
<b>Koszty kwalifikacji do leczenia</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	█	█
	Dodatkowy (wariant M1)	5 417,96 zł	0,00 zł
	Dodatkowy (wariant M2)	0,00 zł	0,00 zł
<b>Koszty monitorowania leczenia (tygodniowy)</b>			
Pembrolizumab	Podstawowy	47,72 zł	0,00 zł

Substancja	Wariant analizy	Wartość	
		NFZ	Pacjent
	Dodatkowy (wariant M1)	306,19 zł	0,00 zł
	Dodatkowy (wariant M2)	61,95 zł	0,00 zł
<b>Pemetreksed</b>	Podstawowy	31,09 zł	0,00 zł
<b>Docetaksel</b>	Podstawowy	47,72 zł	0,00 zł
<b>Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji (tygodniowy)</b>			
<b>Pembrolizumab, pemetreksed, docetaksel</b>	Podstawowy	530,38 zł	0,00 zł
	Dodatkowy (wariant N1)	0,00 zł	0,00 zł
<b>Koszty kolejnych linii leczenia (tygodniowy)</b>			
████████████████████			
<b>Pembrolizumab</b>	Podstawowy	████████████████	████
	Dodatkowy (wariant N1)	████████	████
<b>Pemetreksed</b>	Podstawowy	████████████████	████
	Dodatkowy (wariant N1)	████████	████
<b>Docetaksel</b>	Podstawowy	████████████████	████
	Dodatkowy (wariant N1)	████████	████
████████████████████			
<b>Pembrolizumab</b>	Podstawowy	████████████████	████
	Dodatkowy (wariant N1)	████████	████
<b>Pemetreksed</b>	Podstawowy	████████████████	████
	Dodatkowy (wariant N1)	████████	████
<b>Docetaksel</b>	Podstawowy	████████████████	████
	Dodatkowy (wariant N1)	████████	████
<b>Koszty opieki terminalnej (12 - tygodniowy)</b>			
<b>Pembrolizumab, pemetreksed, docetaksel</b>	Podstawowy	2 257,55 zł	0,00 zł
	Dodatkowy (wariant N1)	723,79 zł	8,23 zł
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</b>			
<b>Pembrolizumab</b>	Podstawowy	388,31 zł	0,00 zł
<b>Pemetreksed</b>	Podstawowy	1 583,81 zł	0,00 zł
<b>Docetaksel</b>	Podstawowy	149,80 zł	0,00 zł

a) bez uwzględnienia *wastage*, b) z uwzględnieniem *wastage*

## 2.13. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:



- wariant A: odsetek pacjentów z NDRP wśród raka płuc,
- wariant B: odsetek pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB/IV,
- wariant C: odsetek pacjentów leczonych w I i II linii,
- wariant D: odsetek pacjentów o stopniu sprawności wg kryteriów ECOG,
- wariant E: odsetek pacjentów, u których wykonano test na obecność ekspresji PD-L1,
- wariant F: odsetek pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1,
- wariant G: dynamika włączania pacjentów do terapii,
- wariant H: efektywność interwencji,
- wariant I: udziały docetakselu i pemetreksedu.
- wariant J: masa ciała pacjentów,
- wariant K: powierzchnia ciała pacjentów,
- wariant L: koszt podania leków,
- wariant M: koszt kwalifikacji i monitorowania,
- wariant N: koszt i długość leczenia po progresji w kolejnej linii, koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki terminalnej,
- wariant O : zużycie leków bez oraz z uwzględnieniem *wastage*

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

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

### 3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie refundowany w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym analizy założono, że preparat Keytruda® od 1 stycznia 2018 roku będzie refundowany w ramach programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

#### 3.1. Populacja docelowa

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted]

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

[Redacted]  
 [Redacted]

[Redacted]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

	2017	
	Wydatki	Przychody
Wydatki		
Przychody		
Saldo		

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

	2017	
	Wydatki	Przychody
Wydatki		
Przychody		
Saldo		

[Redacted Section Header]

	2017	
	Wydatki	Przychody
Wydatki		
Przychody		
Saldo		

[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 [25] leczenie preparatem Keytruda® powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

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

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

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2013 roku, rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy u mężczyzn oraz drugi co do częstości u kobiet (odpowiednio 18,7% i 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe). Co więcej, rak płuca to najczęstszy nowotwór złośliwy powodujący śmierć zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (odpowiednio 29,2% i 16,6% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). [44]

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. [49]

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 49.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu pembrolizumabu ze środków publicznych

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

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



## 5. PODSUMOWANIE

[Redacted text block containing the summary content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 6. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. OGRANICZENIA

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

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

## 8. DYSKUSJA

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

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

Wielkość populacji docelowej oszacowano kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów [4] 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®) [13].

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

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

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

Analitycy AOTM oceniali wniosek o refundację dla preparatu Opdivo® (niwolumab) w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych [50]. Populacja docelowej analizy nie pokrywa się w pełni z populacją docelową wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo®, dlatego nie sposób na jej podstawie odnieść się do poprawności oszacowania liczebności populacji docelowej w niniejszej analizie. Oba leki działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T. Założenie, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem zostaną włączeni do programu lekowego zostało ocenione za prawidłowe, co potwierdza słuszność przyjęcia tego samego założenia dla leku Keytruda®.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] że pembrolizumab  
wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (26.7.2017).
3. Projekt programu lekowego - LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA PEMBROLIZUMABEM.
4. KRN. Krajowy rejestr nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (28.7.2017).
5. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, Pas TD, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, Cattaneo A, Grigorieva J, i in. (2014) Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15(7):713–721.
6. [REDACTED]
7. 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.
8. 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*.
9. 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.
10. 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 Lung cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.
11. 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).
12. Jassem J. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów | Jassem | Nowotwory. *Journal of Oncology*. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/nowotwory\\_journal\\_of\\_oncology/article/view/NJO.2014.0008/33842](https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0008/33842) (20.7.2016).
13. Tarceva (erlotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD - 10 C 34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/062/AWA/062\\_15\\_OT\\_4351\\_18\\_Tarceva\\_ndrp\\_15.06.12\\_AWA.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf) (20.7.2016).
14. 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.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002539/human\\_med\\_001560.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002539/human_med_001560.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (28.7.2017).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Camitotic. Dostęp: <http://www.actavispolska.pl/NR/rdonlyres/281F0514-1A7B-4AC3-9E6D-02ABFF1892B6/0/Camitoticulotka042011.pdf> (28.7.2017).
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe. Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/docetaxel-ebewe/#> (28.7.2017).

18. Programy lekowe | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (28.7.2017).
19. Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AW/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_Opdivo\\_rak\\_pluc\\_AE\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf) (11.8.2016).
20. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (21.7.2016).
21. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/> (5.8.2016).
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (28.7.2017).
23. (2017) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (26.7.2017).
24. 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).
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human\\_med\\_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (28.7.2017).
26. 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.
27. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniaki skory. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_09\\_Czerniaki%20skory.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf) (5.7.2016).
28. Analiza weryfikacyjna. Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/148/AWA/15\\_OT\\_4351\\_53\\_Keytruda\\_\[pembrolizumab\]\\_czerniak\\_2015.12.30.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_[pembrolizumab]_czerniak_2015.12.30.pdf) (2.12.2016).
29. 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.
30. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4137-114-2015-zlc>.
31. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, Fürst S, Duran S, Chetaille B, Brenot-Rossi I, Devillier R, Granata A, Blaise D, Bouabdallah R. (2014) Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma: BV and allogeneic transplantation in HL. *Hematological Oncology* 32(4):187–191.
32. Ihbe-Heffinger A, Paessens B, Berger K, Schlaen 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.
33. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt E-W, Dittrich I, Schweisfurth H, von Weikersthal LF, Raghavachar A, Reissig A, Serke M. (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J. Clin. Oncol.* 23(33):8389–8395.
34. Knetki-Wróblewska M, Płużański A, Krzakowski M. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych | Knetki-Wróblewska | Medycyna Wieku Podeszłego. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/medycyna\\_wieku\\_podeszlego/article/view/19210](https://journals.viamedica.pl/medycyna_wieku_podeszlego/article/view/19210) (20.7.2016).
35. Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc pembrolizumabem(ICD-10: C34)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4985-062-2017-zlc> (28.7.2017).
36. Rekomendacja nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tagrisoo, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4902-037-2017-zlc> (28.7.2017).

37. Rekomendacja nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (nivolumab) 10mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (nivolumab) 10mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc> (28.7.2017).
38. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/REK/RP\\_116\\_2013\\_lressa.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_lressa.pdf) (20.7.2016).
39. Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/111/RP\\_227\\_2014\\_Alimta.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/111/RP_227_2014_Alimta.pdf) (6.7.2016).
40. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/viewFile/9272/7892](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9272/7892) (20.7.2016).
41. 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.
42. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, Tsai C-M, Kim J-H, Cho EK, Hoffman PC, Orlov SV, Serwatowski P, Wang J, Foley MA, Horan JD, i in. (2015) Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 33(34):4007–4014.
43. [REDACTED]
44. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (28.7.2017).
45. DIETY - WAGA\_I\_NADWAGA\_POLAKOW\_\_raport.pdf. Dostęp: [http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_\\_raport.pdf](http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf) (19.7.2016).
46. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc> (28.7.2017).
47. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID840]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/documents/committee-papers> (28.7.2017).
48. 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.
49. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową płuc. Przedsiębiorczość i zarządzanie. Organizacja i zarządzanie wyzwaniem dla pielęgniarek i położnych w nowoczesnej Europie- część II. Dostęp: <http://piz.san.edu.pl/docs/e-XV-12-2.pdf> (3.8.2016).
50. Analiza weryfikacyjna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AWA/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_%20Opdivo\\_AWA\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_16_%20Opdivo_AWA_2016.07.01.pdf) (11.8.2016).
51. Wrona A, Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca The new TNM classification in lung cancer. *Pneumonologia I Alergologia Polska* 78(6):407–417.
52. Wójcik E, Rychlik U, Stasiak Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. Wartość prognostyczna laboratoryjnych wykładników stanu ogólnego u chorych na raka płuca. *Przegląd Lekarski* 2009 66(8.):
53. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu Y-L, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R. (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. *Journal of Thoracic Oncology* 10(12):1675–1684.
54. Brenner DR, Amos CI, Brhane Y, Timofeeva MN, Caporaso N, Wang Y, Christiani DC, Bickeböller H, Yang P, Albanes D, Stevens VL, Gapstur S, McKay J, Boffetta P, Zaridze D, i in. (2015) Identification of lung cancer histology-specific variants applying Bayesian framework variant prioritization approaches within the TRICL and ILCCO consortia. *Carcinogenesis* 36(11):1314–1326.
55. Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene Expression from Bronchoscopy Obtained Tumour Samples as a Predictor of Outcome in Advanced Inoperable Lung Cancer. *PLoS ONE* 7(7):e41379.
56. Słowik-Gabryelska A, Sokołowski J. Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziecięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. *Onkologia Polska* 2000 3(3):129–135.
57. Radzikowska E, Głaz P. Rak płuca - różnice w zachorowaniach związane z płcią. *Pneumonologia I Alergologia Polska* 2000 68(9-10):417–424.
58. Chmielewska E, Jaśkiewicz P. Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Nowotwory* 2001 51(3):233–240.

59. Radwan-Rohrenscheff P, Burakowska B. Porównanie wartości diagnostycznej bronchoskopii wirtualnej i bronchofiberoskopii w diagnostyce centralnego guza płuca. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2012 80(2):127–139.
60. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum\\_1L/R\\_31\\_2011\\_Docetaksel\\_I.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum_1L/R_31_2011_Docetaksel_I.pdf) (20.7.2016).
61. Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R\\_38\\_2011\\_Iressa\\_II.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R_38_2011_Iressa_II.pdf) (20.7.2016).
62. Murillo JR, Koeller J. (2006) Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 11(10):1095–1099.
63. Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, Bradley KL, Lwin MT. (2011) Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 3(4):163–170.
64. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusšk L, Zbozinkova Z, Pirker R. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9):1370–1374.
65. 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.
66. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J, Velcheti V, Herbst R, LoRusso P, Rimm DL. (2016) Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2(1):46–54.
67. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, i in. (2015) PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br. J. Cancer* 112(1):95–102.
68. 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.
69. Omori S. Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. *J. Clin. Oncol.*
70. 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.*
71. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. (2014) Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest* 94(1):107–116.

## 10. SPIS ELEMENTÓW

### 10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [2].....	12
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2017 roku .....	13
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku .....	13
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	16
Tabela 5.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
Tabela 6.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	20
Tabela 7.	Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium.....	21
Tabela 8.	Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ [28].....	21
Tabela 9.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	22
Tabela 10.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do I linii leczenia.....	23
Tabela 11.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia.....	23
Tabela 12.	Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia pembrolizumbem.....	24
Tabela 13.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie .....	25
Tabela 14.	Wartości parametrów wykorzystane w analizie .....	27
Tabela 15.	Oszacowanie liczby nowych przypadków raka płuc kwalifikujących się do rozważanego programu lekowego.....	28
Tabela 16.	Udziały docetakselu i pemetreksedu uwzględnione w scenariuszu istniejącym .....	30
Tabela 17.	Średnia masa ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie .....	31
Tabela 18.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie .....	32
Tabela 19.	Dawkowanie leków w leczeniu NDRP w drugiej linii.....	32
Tabela 20.	Dawkowanie deksametazonu - terapia docetakselem i pemetreksedem .....	33
Tabela 21.	Suplementacja witaminowa – terapia pemetreksedem .....	33
Tabela 22.	Zestawienie przyjętych dawek z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku oraz z uwzględnieniem .....	33
Tabela 23.	Koszt preparatu Keytruda®.....	35
Tabela 24.	Koszt terapii pembrolizumabem .....	35
Tabela 25.	Udziały opakowań uwzględnione w analizie.....	35
Tabela 26.	Koszt docetakselu i pemetreksedu.....	36
Tabela 27.	Koszt terapii – docetaksel i pemetreksed .....	37
Tabela 28.	Koszt deksametazonu .....	38
Tabela 29.	Koszt deksametazonu w jednym cyklu terapii .....	38
Tabela 30.	Kwas foliowy i witamina B12 - ceny.....	38
Tabela 31.	Koszt kwasu foliowego i witaminy B12 w trakcie cyklu terapii pemetreksedem.....	39
Tabela 32.	Pozostałe koszty uwzględnione w niniejszej analizie [6] .....	39
	.....	42
	.....	43
	.....	43
	.....	44





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

Tabela 50.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>		
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.6	str. 20
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 0	str. 22
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	str. 19
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. 42
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.2	str. 12
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2	str. 43
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2.1	str. 43
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 0	str. 46
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1	str. 73
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5	str. 14

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5	str. 14
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono	
<b>§ 6.2</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 19
<b>§ 6.3</b>		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 12.1	str. 73
<b>§ 6.4</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<b>T</b>	Rozdz. 3 str. 42
	<b>T</b>	Rozdz. 3 str. 42
<b>§ 6.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy	
<b>§ 6.6</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.12.1	str. 34
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>		
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 8	str. 60
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 1.5	str. 14



## 12. ANEKS

### 12.1. Analiza wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem. (Tabela 51)

**Tabela 51.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
NDRP	Wariant A0	85%	Rozdział 12.2.2.2
	Wariant A1	80%	
	Wariant A2	87,3%	
Stopień zaawansowania IIIB/IV	Wariant B0	70%	Rozdział 12.2.2.3
	Wariant B1	60%	
	Wariant B2	80%	
Leczenie w I i II linii	Wariant C0	Linia I: 80,0% Linia II: 34,8%	Rozdział 12.2.2.4
	Wariant C1	Linia I: 77,3% Linia II: 35,6%	
	Wariant C2	Linia I: 71,4% Linia II: 52,0%	
ECOG 0-1	Wariant D0	83,1%	Rozdział 12.2.2.5
	Wariant D1	65,0%	
	Wariant D2	99,4%	
Test PD-L1	Wariant E0	47,1%	Rozdział 12.2.2.6
	Wariant E1	100,0%	
Ekspresja PD-L1 (>=50%)	Wariant F0	28,5%	Rozdział 12.2.2.7
	Wariant F1	23,2%	
Włączanie pacjentów do terapii	Wariant G0	Równomiernie w każdym roku, co tydzień	Rozdział 2.8
	Wariant G1	Na początku każdego roku	
Efektywność interwencji	Wariant H0	Podstawowy	Rozdział 12.3
	Wariant H1	Minimalny	
	Wariant H2	Maksymalny	
Udziały docetakselu i pemetreksedu	Wariant I0	Docetaksel: 57,4%	Rozdział 2.9

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
		Pemetreksed: 42,6%	
	Wariant I1	Docetaksel: 45,1% Pemetreksed: 54,9%	
	Wariant I2	Docetaksel: 52,2% Pemetreksed: 47,8%	
Masa ciała pacjentów	Wariant J0	65 kg	
	Wariant J1	55 kg	Rozdział 2.10.1
	Wariant J2	73,1 kg	
Powierzchnia ciała pacjentów	Wariant K0	1,68 m <sup>2</sup>	
	Wariant K1	1,60 m <sup>2</sup>	Rozdział 2.10.2
	Wariant K2	1,86 m <sup>2</sup>	
Koszt podania leków	Wariant L0	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Rozdział 2.12.2
	Wariant L1	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym	
Koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem	Wariant M0	Test PD-L1	Rozdział 2.12.2
	Wariant M1	Test PD-L1 + PET	
	Wariant M2	0,00 zł	
Tygodniowy koszt monitorowania terapii pembrolizumabem	Wariant M0	Pembrolizumab tak jak pemetreksed	Rozdział 2.12.2
	Wariant M1	Pembrolizumab tak jak pemetreksed + PET	
	Wariant M2	Pembrolizumab tak jak Erlotinib, gefitynib, kryzotynib	
Koszty po wystąpieniu progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki terminalnej	Wariant N0	Badanie KN010	Rozdział 2.12.2
	Wariant N1	AE Opdivo	
Zużycie	Wariant O0	Bez uwzględnienia wastage	Rozdział 2.11
	Wariant O1	Z uwzględnieniem wastage	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted content]



[Redacted Section Header]

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

[REDACTED]

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

	Kwota			Wykazano	
	2016	2017	2018	2016	2017
1					
2					
3					
4					

[Redacted text]

[Redacted text]

	Kwota			Wykazano	
	2016	2017	2018	2016	2017
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					
70					
71					
72					
73					
74					
75					
76					
77					
78					
79					
80					
81					
82					
83					
84					
85					
86					
87					
88					
89					
90					
91					
92					
93					
94					
95					
96					
97					
98					
99					
100					

[Redacted header text]

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

[Redacted header text]

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





■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					

[Redacted text]

[Redacted text]

## 12.2. Populacja docelowa

### 12.2.1. Źródła danych

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

Badania w internetowej bazie PubMed [52] zostały wyszukane za pomocą strategii przedstawionej w poniższej tabeli. (Tabela 60)

**Tabela 60.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie PubMed (w tym Medline)**

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	lung	785 909
#2	lungs	814 578
#3	#1 OR #2	814 578
#4	cancer	3 508 919
#5	cancers	2 993 826
#6	carcinoma	833 403
#7	tumor	3 434 297
#8	tumors	3 043 254
#9	tumour	3 434 297
#10	tumours	3 043 254
#11	neoplasm	2 987 491
#12	neoplasms	2 947 808
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3 949 571
#14	#3 AND #13	323 303
#15	"Lung Neoplasms"[Mesh]	200 165
#16	#14 OR #15	330 762
#17	"non-small cell lung cancer"	40 961
#18	"non-small cell lung carcinoma"	42 124
#19	NDRP	11
#20	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	40 904
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	54 665
#22	#16 OR #21	330 773
#23	"second line"	17 251
#24	"2nd line"	230
#25	"2 line"	560
#26	"II line"	53

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	18 034
#28	stage	640 970
#29	degree	482 263
#30	level	1 645 990
#31	#28 OR #29 OR #30	2 620 558
#32	IIIB	10 877
#33	IV	324 737
#34	IIIB/IV	584
#35	IIIB-IV	872
#36	#32 OR #33 OR #34 OR #35	332 037
#37	#31 AND #36	87 823
#38	#22 AND #37	7 874
#39	#38 AND #27	363
<b>Data przeszukania 19 lipiec 2017</b>		

W wyniku wyszukania odnaleziono 363 publikacje, z czego 17 zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów.

## 12.2.2. Analiza danych

### 12.2.2.1. Liczba pacjentów z rakiem płuc

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuc zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C34 w latach 1999–2014 [4]. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe), założono, że liczba nowych przypadków raka płuca w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2015–2019. (Tabela 61)

**Tabela 61.**  
Liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Źródło
1999	15808	3984	19 792	KRN [4]
2000	15701	4251	19 952	
2001	15451	4241	19 692	
2002	15171	4379	19 550	
2003	15762	4781	20 543	

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Źródło
2004	15704	4610	20 314	
2005	15248	4796	20 044	
2006	15156	5074	20 230	
2007	14659	5250	19 909	
2008	14129	5319	19 448	
2009	14703	5900	20 603	
2010	14794	6036	20 830	
2011	14522	6282	20 804	
2012	15176	6660	21 836	
2013	14608	6915	21 523	
2014	14680	7322	22 002	
2015			21 564	
2016			21 696	
2017			21 828	Prognoza
2018			21 960	
2019			22 093	

#### 12.2.2.2. Niedrobnokomórkowy rak płuc

Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów, w 6 wskazano odsetek pacjentów z NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuc: Schuette 2005 [33], Gridelli 2011 [10], Ihbe-Heffinger 2013 [32], Pan 2013 [9], Barni 2015 [7], McKay 2016 [8].

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono dodatkowo 12 publikacji. Knetki-Wróblewska 2011 [34], Wrona 2010 [51], Wójcik 2009 [52], Asamura 2015 [53], Krzakowski 2004 [11], Jassem 2014 [12], Brenner 2015 [54], Suwinski 2012 [55], Słowik 2000 [56], Radzikowska 2000 [57], Chmielewska 2001 [58] oraz Radwan-Rohrenscheff 2012 [59]. Dodatkowo odnaleziono pięć rekomendacji Prezesa AOTMiT [35–39]. Odnalezione źródła danych oraz raportowane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 62).

**Tabela 62.**  
Odsetek pacjentów niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Badanie uwzględnione	N	n	Odsetek (%)
AOTM Gefitynib 2013	-		80,0%
AOTM Pemetreksed 2014	-		80,0%
AOTMiT Pembrolizumab 2017			80,0%
AOTMiT Tagrisso 2017			80,0%
AOTMiT Niwolumab 2017			80,0%

Badanie uwzględnione	N	n	Odsetek (%)
Ihbe-Heffinger 2013			80,0%
Schuetz 2005			80,0%
Knetki-Wróblewska 2011			80,0%
Barni 2015			85,0%
McKay 2016			85,0%
Pan 2013			85,0%
Gridelli 2011			85,0%
Krzakowski 2004			85,0%
Jassem 2014			85,0%
Wrona 2010	81495	68463	84,0%
Wójcik 2009	233	200	85,8%
Asamura 2015	77165	70976	92,0%
Brenner 2015	14033	11817	84,2%
Suwinski 2012	123	91	74,0%
Słowik 2000	1383	1065	77,0%
Radzikowska 2000	5404	4544	84,1%
Chmielewska 2001	2330	1948	83,6%
Radwan-Rohrenscheff 2012	40	32	80,0%

W odnalezionych rekomendacji prezesa AOTMiT odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc wśród pacjentów z rakiem płuc został określony na ok. 80,00%, ta sama wartość raportowana jest w badaniach Ihbe-Heffinger 2013, Schuetz 2005 oraz Knetki-Wróblewska 2011 - wartość ta została wykorzystana w analizie jako wariant minimalny. W wariantcie podstawowym wykorzystano wartość 85,00% raportowana w publikacjach Barni 2015, McKay 2016, Pan 2013, Gridelli 2011, Krzakowski 2004, Jassem 2014. W wariantcie maksymalnym wykorzystano średnią wartość ważoną liczebnościami z badań polskich: Wrona 2010, Wójcik 2009, Suwiński 2012, Słowik 2000, Radzikowska 2000, Chmielewska 2001, Radwan-Rohrenscheff 2012 oraz badań wieloośrodkowych: Asamura 2015 oraz Brenner 2015 odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania. Wartość wykorzystana w wariantcie maksymalnych wynosi 87,34%.

**Tabela 63.**  
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc- wartość w analizie

Wariant	Wartość	Źródło
<b>Podstawowy</b>	85,00%	Barni 2015, McKay 2016, Pan 2013, Gridelli 2011, Krzakowski 2004, Jassem 2014
<b>Minimalny</b>	80,00%	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Maksymalny</b>	87,34%	Średnia z badań ważona liczebnościami populacji (Wrona 2010, Wójcik 2009, Asamura 2015, Brenner 2015, Suwiński 2012 Słowik 2000, Radzikowska 2000, Chmielewska 2001, Radwan-Rohrenscheff 2012

### 12.2.2.3. Stadium zaawansowania choroby

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 2 badania, w których raportowano dane na temat odsetka pacjentów z NDRP w zaawansowanym stadium choroby, tj. publikacja Barni 2015 [7] oraz publikacja McKay 2016 [8]. W publikacji Barni 2015 [7] przedstawione zostały wyniki badania RIGHT-3, w którym udział brało 680 pacjentów z 53 ośrodków leczących raka płuc we Włoszech. Byli to pacjenci ze zdiagnozowanym NDRP, którzy odbyli pierwszą wizytę w jednym z ośrodków w 2010 roku. Pacjenci w stadium zaawansowania IIIB lub IV stanowili 66,9% (455/680) badanej populacji. Publikacja McKay 2016 [8] dotyczyła 6687 dorosłych pacjentów z NDRP w USA (dane pacjentów uzyskano z bazy onkologicznej Flatiron Health, zdiagnozowanych w okresie od 1.01.2011 do 30.04.2015). Drugą linię terapii w okresie od listopada 2012 do października 2014 otrzymało 1173 osób. Na podstawie danych z publikacji oszacowano, że 81,2% (952/1173) osób leczonych w drugiej linii miało IIIB/IV stopień zaawansowania choroby (stopień zaawansowania sprawdzany tylko u pacjentów w drugiej linii).

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet znaleziono dodatkowo dwie rekomendacje Prezesa AOTMiT [60, 61], w których został przytoczony odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w Polsce (stadium IIIB i IV). Dodatkowo odnaleziono publikację Krzakowski 2009 [40] zgodnie, z którą zaawansowane stadium (stadium IIIB i IV) w momencie diagnozy stwierdza się u przynajmniej 60% pacjentów z NDRP. Odnalezione publikacje i raportowane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
**Odsetek pacjentów w zaawansowanym stopniu NDRP**

Badanie	Państwo	Liczba osób	Populacja	Wartość
Barni 2015 [7]	Włochy	680	Pacjenci ze zdiagnozowanym NDRP, którzy mieli pierwszą wizytę w ośrodku w 2010 roku, podzieleni na grupy według stopnia zaawansowania. Badanie RIGHT-3 (dane z 53 ośrodków leczących raka płuc we Włoszech)	66,9%
McKay 2016 [8]	USA	6867	Pacjenci dorośli z NDRP w st. IIIB/IV, w drugiej linii terapii (dane z onkologicznego systemu EHR w USA od stycznia 2011 do kwietnia 2015)	81,2% (odsetek w momencie diagnozy dotyczy tylko pacjentów w II linii)
Rekomendacja 31/2011 Prezesa AOTMiT [60]	-	-	-	60–70%
Rekomendacja 38/2011 Prezesa AOTMiT [61]	-	-	-	60–80%
Krzakowski 2009 [40]	-	-	Pacjenci w momencie diagnozy NDRP	60,0%

Z dalszej analizy odrzucono badanie McKay 2016 [8] ze względu na fakt, że odsetek dotyczy tylko grupy pacjentów kwalifikujących się do drugiej linii leczenia.

W pozostałych źródłach odsetek chorych na NDRP w zaawansowanym stopniu wynosi od ok. 60% do ok. 80%. W związku z tym w wariantcie podstawowym analizy przyjęto 70% (ze względu na fakt, że

wartość ta średnią z przedziału wartości 60%-80%). Natomiast w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano niepewność parametru przyjmując wartość 60% i 80%.

**Tabela 65.**  
**Odsetek pacjentów w zaawansowanym stopniu NDRP- wartość w analizie**

Wariant	Wartość
Podstawowy	70,0%
Minimalny	60,0%
Maksymalny	80,0%

#### 12.2.2.4. 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 [10], Reinmunth 2013 [41] oraz McKay 2016 [8]. (Tabela 66)

**Tabela 66.**  
**Odsetek osób leczonych w I i II linii**

Autor badania	Populacja badania	Liczba badanych	Linia leczenia	Liczba osób (%)
Reinmunth 2013 [41]	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%)
Gridelli 2011 [10]	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 [8]	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%)

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej, liczbę osób z rozpoznaniem NDRP należy przemnożyć przez odsetek osób, które podejmują pierwszą linię leczenia, następnie przez odsetek osób, które po podjęciu pierwszej linii podejmują również leczenie II linii. Stąd odsetek osób podejmujących leczenie II linii wśród pacjentów z rozpoznaniem NDRP to około 37,1% zgodnie z publikacją Reinmunth 2013 [41], na podstawie publikacji Gridelli 2011 [10] około 27,9% i na podstawie McKay 2016 [8] około 27,5%. W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości środkowej wynoszącej 27,9% na podstawie badania Gridelli 2011. Dodatkowo jest to badanie europejskiej populacji na sporej próbie, co potwierdza zasadność wyboru tej opcji. Wartości z dwóch pozostałych badań testowano w ramach analizy wrażliwości.

**Tabela 67.**  
Odsetek osób leczonych w I i II linii- wartość w analizie

Wariant	Wartość – I linia	Wartość – II linia	Wartość - łącznie	Źródło
Podstawowy	80,0%	34,8%	27,9%	Gridelli 2011
Minimalny	77,3%	35,6%	27,5%	McKay 2016
Maksymalny	71,4%	52,0%	37,1%	Reinmunth 2013

#### 12.2.2.5. Ocena sprawności w skali ECOG

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 6 publikacji, w których odnaleziono informacje na temat odsetka pacjentów z zaawansowanym NDRP o stopniu sprawności 0–1 według klasyfikacji ECOG: Schuette 2005 [33], Murillo 2006 [62], Eccles 2011 [63], Gridelli 2011 [10], Pan 2013 [9], Barni 2015 [7] oraz Gregorc 2014 [5]. Dodatkowo odnaleziono w ramach niesystematycznego przeszukania sieci Internet 2 publikacje: Kelly 2015 [42] oraz Ramlau 2015 [64] (Tabela 68)

**Tabela 68.**  
Odsetek pacjentów o stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG

Badanie uwzględnione	N	n	Odsetek (%)
Schuette 2005	208	179	86,06%
Murillo 2006	417		65,00%
Eccles 2011	110	85	77,27%
Gridelli 2011	790	613	77,59%
Pan 2013	1168	1074	91,95%
Gregorc 2014	263	247	93,92%
Kelly 2015	161	160	99,38%
Ramlau 2015	247	168	68,02%
Barni 2015	455	376	82,64%
<b>Średnia ważona</b>			<b>83,1%</b>

W zależności od źródła odsetek osób z zaawansowanym NDRP o stopniu sprawności w skali ECOG równym 0 lub 1 waha się od 65% do 99%. W wariacie podstawowym wybrano średni odsetek z odnalezionych publikacji ważony liczebnościami populacji w badaniach. Jako wariant minimalny wybrano najmniejszą wartość, równą 65% (publikacja Murillo 2006 [62]), a jako wariant maksymalny – największą wartość – 99,4% (publikacja Kelly 2015).

**Tabela 69.**  
Odsetek pacjentów o stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG - wartość w analizie

Wariant	Wartość	Źródło
Podstawowy	83,1%	Średnia ważona z odnalezionych badań



Wariant	Wartość	Źródło
Minimalny	65,0%	Murillo 2006
Maksymalny	99,4%	Kelly 2015

#### 12.2.2.6. Wykonanie testu PD-L1

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono informacji na temat odsetka pacjentów z NDRP, u których wykonywany jest test na obecność ekspresji PD-L1. Zarówno w celu wykrycia ekspresji PD-L1, jak i mutacji EGFR należy wykonać specjalistyczne badania, a znając ich wynik u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca można zastosować terapię o najwyższej skuteczności. Dlatego założono, iż odsetek wykonywania badań oceny ekspresji PD-L1 będzie zbliżony do odsetka wykonywania badań na obecność mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. Informacje na temat wykonywania testów na obecność mutacji EGFR w Polsce znaleziono w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla erlotynibu (Tarceva®) [13]. We wspomnianej analizie przedstawiono informacje, że test na obecność genu EGFR wykonuje się u 47,05% chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP.

W wyniku przeprowadzonej analizy danych odnaleziono jedną publikację (McKay 2016 [8]), w której raportowano dane na temat liczby pacjentów, u których nie było znane EGFR/ALK (216 pacjentów na grupę liczącą 844 osób). Można przypuszczać, iż u pozostałych pacjentów, stanowiących 74,4% populacji badanej, przeprowadzono test diagnostyczny dotyczący ekspresji EGFR/ALK. Danej tej nie wykorzystano w obliczeniach analizy ze względu na fakt, iż badania przeprowadzone zostało w populacji pacjentów z USA, gdzie praktyka kliniczna w zakresie wykonywania testów diagnostycznych może znacząco odbiegać od sytuacji w Polsce.

Jako podstawowe źródło danych w analizie wykorzystano odsetek przedstawiony w analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva®) [13], gdzie odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR, oszacowano na poziomie 47,05%. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant maksymalny, w którym założono wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1 u wszystkich pacjentów.

**Tabela 70.**  
Odsetek pacjentów, u których wykonano test na PD-L1 - wartość w analizie

Wariant	Wartość	Źródło
Podstawowy	47,1%	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Dodatkowy	100,0%	Założenie

### 12.2.2.7. Ekspresja PD-L1

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

W drodze niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu znaleziono publikacje: McLaughlin 2016 [66], D’Incecco 2015 [67], Philips 2015 [68], Garon 2015 [29], ASCO Annual Meeting 2015 [69], Gettinger 2014 [70], Velcheti 2014 [71] oraz Herbst 2016 [14]. Dostępne dane odnoszące się do poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach NDRP, będącego czynnikiem predykcyjnym leczenia opartego na przeciwciałach anti-PD1 i anti-PD-L1 są zróżnicowane. Analiza poziomu ekspresji białka PD-L1 wykonywana poprzez metody immunohistochemiczne ma ograniczenia, do których należy mnogość istniejących sposobów określania ekspresji (stosowanie różnych przeciwciał, brak porównania metod z zastosowaniem tych przeciwciał), a także brak jasnej definicji „pozytywnego” wyniku testu immunohistochemicznego (PD-L1(+)) [1]. Opublikowane dotąd badania przedstawiają różne punkty odcięcia (minimalny odsetek wybarwionych komórek nowotworu wykazującą ekspresję PD-L1), świadczące o wyniku pozytywnym lub negatywnym ekspresji PD-L1. (Tabela 71)

**Tabela 71.**  
**Poziom ekspresji PD-L1 w NDRP**

Autor badania	Populacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
		≥1% komórek	≥5% komórek	≥50% komórek
McLaughlin 2016 [66]	NDRP.	Ogółem: 25%		
D’Incecco 2015 [67]	Pacjenci z NDRP z trzech ośrodków we Włoszech.	Ogółem: 45%-50%		
Philips 2015 [68]	Pacjenci z NDRP, u których wykonano test na obecność PD-L1.	56%	49%	bd
Garon 2015 [29]	Pacjenci z zaawansowanym NDRP powyżej 18 roku życia, o sprawności ECOG 0–1.	60,8%	bd	23,2%
ASCO Annual Meeting 2015 [69]	NDRP w stopniu zaawansowania I/II/III/IV.	Ogółem: 71%		
Gettinger 2014 [70]	Pacjenci w pierwszej linii leczenia niwolumabem, 15 pacjentów oceniano pod względem obecności PD-L1.	bd	60%	bd
Velcheti 2014 [71]	Pacjenci z NDRP ze szpitali w Grecji (340 osób) oraz Uniwersytetu Yale (204 osoby).	Ogółem: 25-36%		
Herbst 2016 [14]	Dorośli z NDRP po progresji (wg RECIST) z 202 akademickich ośrodków medycznych w 24 krajach na całym świecie.	66,4%	bd	28,5%

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 [14] (28,5%) oraz Garon 2015 [29] (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.

**Tabela 72.**  
**Odsetek pacjentów z poziomem ekspresji PD L1 w NDRP  $\geq$  50% - wartość w analizie**

Wariant	Wartość	Źródło
Podstawowy	28,5%	Herbst 2016
Dodatkowy	23,2%	Garon 2015

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

Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [6] dotyczących prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz śmierć w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem (pembrolizumab, docetaksel, pemetreksed) dla horyzontu dwuletniego (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu). Poniżej w tabeli przedstawiamy wartości prawdopodobieństwa uwzględnione w wariantach podstawowym niniejszej analizy, wygenerowane w analizie ekonomicznej przy głównych ustawieniach (Tabela 73). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (wariant H) testowano wartości prawdopodobieństw dwóch skrajnych scenariuszy analizy ekonomicznej wpływających na koszty (dane zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym załączonym do niniejszej analizy).

**Tabela 73.**  
**Prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w rozważanych stanach.**

		Pembrolizumab				Docetaksel				Pemetreksed			
		Brak progresji	Progresja	Śmierć	Brak danych	Brak progresji	Progresja	Śmierć	Brak danych	Brak progresji	Progresja	Śmierć	Brak danych
1	1												
1	2												
1	3												
1	4												
1	5												
1	6												
1	7												
1	8												
1	9												
1	10												
1	11												
1	12												
1	13												
1	14												
1	15												
1	16												
1	17												
1	18												
1	19												
1	20												
1	21												
1	22												
1	23												
1	24												
1	25												
1	26												
1	27												
1	28												
1	29												
1	30												
1	31												
1	32												
1	33												
1	34												
1	35												
1	36												
1	37												
1	38												
1	39												
1	40												
1	41												
1	42												
1	43												
1	44												
1	45												
1	46												
1	47												
1	48												
1	49												
1	50												
1	51												
1	52												
1	53												
1	54												
1	55												
1	56												
1	57												
1	58												
1	59												
1	60												
1	61												
1	62												
1	63												
1	64												
1	65												
1	66												
1	67												
1	68												
1	69												
1	70												
1	71												
1	72												
1	73												
1	74												
1	75												
1	76												
1	77												
1	78												
1	79												
1	80												
1	81												
1	82												
1	83												
1	84												
1	85												
1	86												
1	87												
1	88												
1	89												
1	90												
1	91												
1	92												
1	93												
1	94												
1	95												
1	96												
1	97												
1	98												
1	99												
1	100												

Kod	Nazwa	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3			
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													

Kod	Nazwa	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3			
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													

Kod	Nazwa	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3			
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													