

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



**PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) SKOJARZONY Z
CHEMIOTERAPIĄ W I LINII LECZENIA
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA O TYPIE
NIEPŁASKONABŁONKOWYM**



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: 20 grudnia 2018

W dniu 24 lipca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.34.2019.JM.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie pliku obliczeniowego, formułowanie dokumentu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	18
1.1. Cel analizy	18
1.2. Problem zdrowotny	18
1.3. Stan aktualny	20
1.3.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	23
1.3.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	23
1.3.3. Liczebność populacji docelowej	35
1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej	36
1.4. Interwencja oceniana	38
1.4.1. Pembrolizumab	38
1.4.2. Cisplatyna	41
1.4.3. Karboplatyna	42
1.4.4. Pemetreksed	43
1.5. Projekt programu lekowego	45
1.5.1. Kryteria kwalifikacji	45
1.5.2. Czas trwania terapii	47
1.5.3. Kryteria wyłączenia z programu	47
1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej	48
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	50
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	50
2.2. Forma analizy	50
2.3. Perspektywa analizy	51
2.4. Horyzont czasowy analizy	51
2.5. Populacja docelowa	51
2.5.1. Zapadalność na raka płuca	52
2.5.2. Niedrobnokomórkowy rak płuca	53
2.5.3. Stadium zaawansowania choroby	54
2.5.4. Progresja ze stadium I-III do IV	55
2.5.5. Niepłaskonabłonkowy rak płuca	57

2.5.6.	Testowanie na obecność mutacji EGFR	58
2.5.7.	Obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK.....	58
2.5.8.	Obecność rearanżacji ROS-1	59
2.5.9.	Leczenie NDRP w I linii.....	60
2.5.10.	Stopień sprawności w skali ECOG 0-1.....	61
2.5.11.	Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1	62
2.5.12.	Podsumowanie	63
2.5.13.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1.....	64
2.6.	Rozpowszechnienie uwzględnionych opcji terapeutycznych.....	66
2.7.	Efektywność	69
2.7.1.	Przeżycie wolne od progresji	69
2.7.2.	Przeżycie po progresji.....	71
2.7.3.	Czas trwania leczenia	73
2.8.	Kolejne linie leczenia.....	75
2.9.	Dawkowanie leków.....	77
2.10.	Koszty.....	78
2.10.1.	Koszty leków	78
2.10.2.	Koszty podania	86
2.10.3.	Koszt badań genetycznych	88
2.10.4.	Koszt monitorowania leczenia i koszt po progresji	89
2.10.5.	Koszty kolejnej linii leczenia.....	89
2.10.6.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	92
■	94
2.12.	Analiza wrażliwości	94
2.13.	Podsumowanie.....	95
■	99
■	99
■	99
■	100
■	102
■	104
■	107
■	108
■	108
■	108
■	111

■ [REDACTED]	113
■ [REDACTED]	115
■ [REDACTED]	116
■ [REDACTED]	116
■ [REDACTED]	117
■ [REDACTED]	120
■ [REDACTED]	122
■ [REDACTED]	124
■ [REDACTED]	125
■ [REDACTED]	125
■ [REDACTED]	126
■ [REDACTED]	128
■ [REDACTED]	131
■ [REDACTED]	133
■ [REDACTED]	134
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	136
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	136
■ [REDACTED]	137
■ [REDACTED]	137
■ [REDACTED]	142
■ [REDACTED]	147
■ [REDACTED]	148
■ [REDACTED]	148
■ [REDACTED]	153
■ [REDACTED]	158
■ [REDACTED]	159
■ [REDACTED]	159
■ [REDACTED]	164
■ [REDACTED]	169
■ [REDACTED]	169
■ [REDACTED]	169
■ [REDACTED]	174
■ [REDACTED]	179
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	181
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	181
5.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	181

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	183
7. OGRANICZENIA.....	193
8. DYSKUSJA	195
9. BIBLIOGRAFIA	198
10. SPIS ELEMENTÓW	205
10.1. Spis tabel	205
10.2. Spis wykresów	210
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	211
ANEKS A.....	213
A.1. Epidemiologia.....	213

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DCT	Docetaksel
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NDRP-NP	Niedrobnokomórkowy rak płuca o typie nieplaskonabłonkowym
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
PEMBR	Pembrolizumab

PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
PMX	Pemetreksed (<i>Pemetrexed</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PP	Schemat chemioterapii obejmujący pochodną platyny I pemetreksed
P-CTH	Chemioterapia oparta o pochodne platyny (<i>Platin-based chemotherapy</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
TPS	Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (<i>Tumour Proportion Score</i>)
WIN	Winorelbina
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

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 (PEMBR, produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny (PP) w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. W analizie założono, że pembrolizumab będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie):

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując liczbę nowych zachorowań na raka płuca wyznaczoną na podstawie raportów Krajowego Rejestru Nowotworów z danymi epidemiologicznymi określającymi typ nowotworu, jego stopień zaawansowania, częstość nawrotów, obecność aberracji genetycznych, stopień sprawności według skali ECOG oraz kwalifikację do I linii leczenia, które zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej.

Przy oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono również odsetki określające częstość wykonywania testów na obecność mutacji EGFR oraz ze względu na stopień ekspresji PD-L1 w populacji polskich pacjentów z rakiem płuca. Dostęp do badań genetycznych w Polsce jest nadal ograniczony, a wielu pacjentów z regionów wiejskich i mniejszych miejscowości nie ma dostępu do ośrodka onkologicznego w promieniu 100 km i w konsekwencji jest leczona w mniejszych ośrodkach standardową chemioterapią [1–3].

Obecnie pembrolizumab w monoterapii finansowany jest w ramach programu lekowego B6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*. Kwalifikowani są do niego dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP, w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS. Z tego względu w analizie uwzględniono rozkład populacji docelowej ze względu na poziom ekspresji PD-L1 zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi. Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie nieplaskonablonkowym w stadium IV bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1 z ekspresją PD L1 <50% komórek nie mają dostępu do skutecznych innowacyjnych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii raka płuca. Należy zwrócić uwagę, że liczebności subpopulacji z PD-L1 TPS 1–49% oraz z PD-L1 TPS <1% są zbliżone do liczebności subpopulacji z PD-L1 TPS ≥50%.

Przyjęto, że w każdym tygodniu danego roku rozpocznie terapię taka sama liczba pacjentów z populacji docelowej. Liczebność populacji pacjentów leczonych w kolejnych cyklach modelowano na podstawie danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty leków dodatkowych,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty badań genetycznych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty monitorowania pacjenta po progresji choroby.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek będzie stosować chemioterapię opartą na związkach platyny (P-CTH) oraz 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% komórek będzie stosowało pembrolizumab w monoterapii.

W scenariuszu nowym założono, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% będzie stosowało PEMBR+PP jako najbardziej skuteczną spośród dostępnych metod leczenia. W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR+PP

i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR+PP, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze przy założeniu wartości w zakresie 0-100%.

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejącego i nowego) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w obu scenariuszach. [REDACTED]

■ Wyniki

Populacja ogólna

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 2 483 w 2020 roku i 2 499 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 745 w roku 2020 i 750 w roku 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 1 738 w 2020 roku i 1 749 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 2 110 w 2020 roku i 2 124 w 2021 roku. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 372 w roku 2020 i 375 w roku 2021.

W ramach analizy dodatkowo przedstawiono wyniki dla następujących subpopulacji pacjentów:

- pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (30% pacjentów z populacji ogólnej),
- pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (35% pacjentów z populacji ogólnej),
- pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ (35% pacjentów z populacji ogólnej) [4].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS <1% rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 0 w roku 2020 i 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 869 w 2020 roku i 875 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

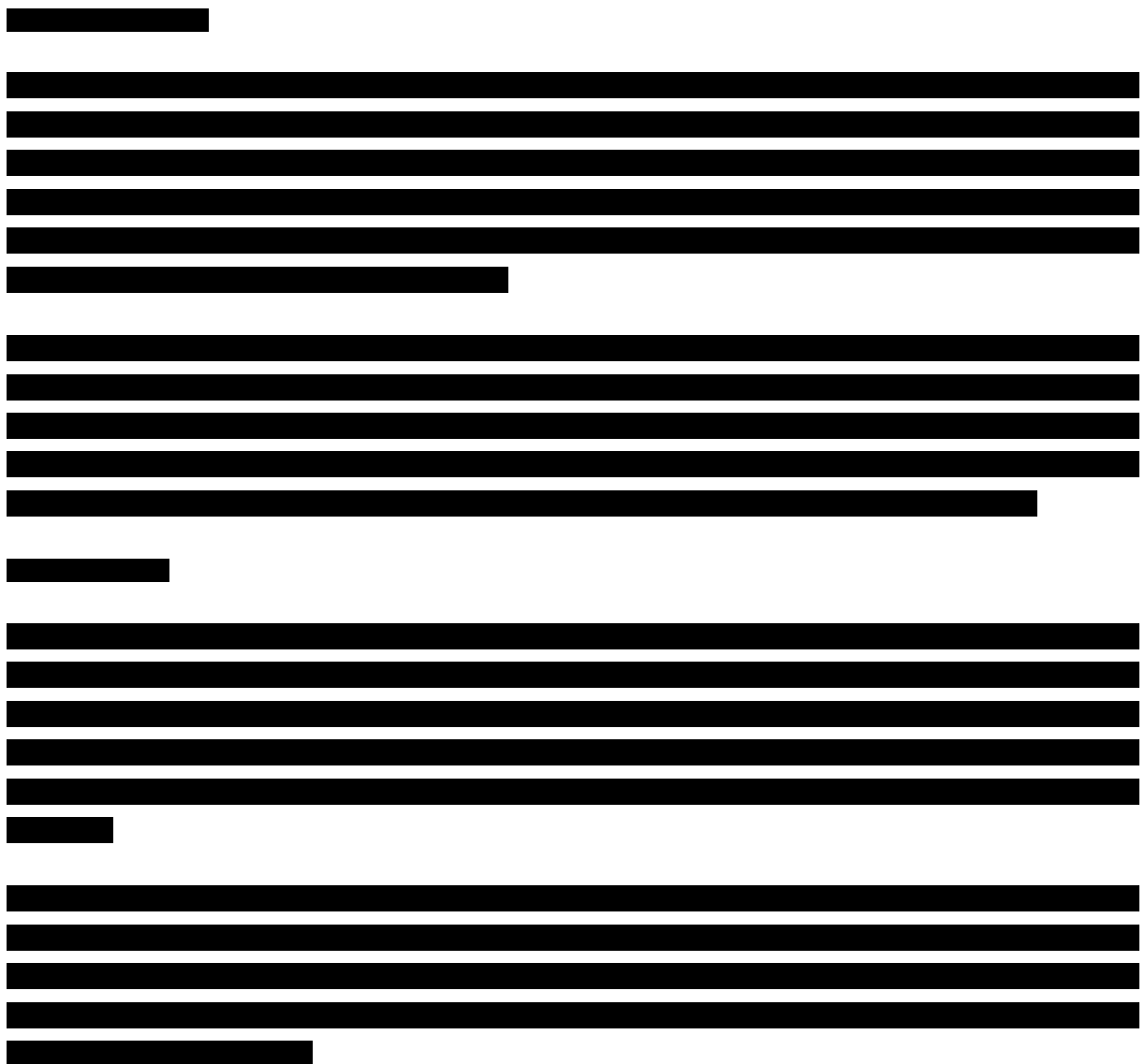
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS 1-49% rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 0 w roku 2020 i 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 869 w 2020 roku i 875 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemeteksedem i pochodną platyny wynosi 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 745 w 2020 roku i 750 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 745 w roku 2020 i 750 w roku 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 0 w roku 2020 i 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 372 w 2020 roku i 375 w 2021 roku. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 372 w roku 2020 i 375 w roku 2021.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametr	2020	2021
Populacja ogólna		
Liczebność populacji docelowej	2 483	2 499
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	2020	2021
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%		
Liczebność populacji docelowej	869	875
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%		
Liczebność populacji docelowej	869	875
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%		
Liczebność populacji docelowej		750

Wnioski końcowe

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium IV bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1 z ekspresją PD-L1 <50% komórek nie mają dostępu do skutecznych innowacyjnych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii raka płuca. Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla tych pacjentów. Pacjenci, u których występuje ekspresja PD-L1 <50% komórek, powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia, jak chorzy z PD-L1 ≥50% komórek. Tymczasem obecnie osoby z NDRP-NP z ekspresją PD-L1 <50% komórek stosują terapie, które nie przynoszą oczekiwanych efektów klinicznych. W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% refundacja schematu PEMBR+PP udostępniłaby dodatkową opcję terapeutyczną m.in. pacjentom wymagającym szybkiej odpowiedzi na leczenie i będącym w dobrym stanie fizycznym (pacjenci poniżej 65. roku życia).

[REDAKTOWANE]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksesem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

1.2. Problem zdrowotny

Rak płuca (ang. *lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór płuc wywodzący się z komórek nabłonkowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc, natomiast pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości [6].

Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- niepłaskonabłonkowy:
 - gruczolakorak,
 - rak wielkokomórkowy,
 - inne rzadkie nowotwory płuc,
- oraz typ płaskonabłonkowy [6].

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym (NDRP-NP) [6].

Rak 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 [6].

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne oraz złe rokowanie u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca 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 [6].

Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku IV stadium zaawansowania – stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. Najbardziej niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się przerzutowy NDRP, w uogólnionym IV stadium zaawansowania, który jest często trudny do leczenia. Odsetek pacjentów z 1-rocznym i 3-letnim przeżyciem wynosi odpowiednio 23% i 19% dla stadium IVA oraz 10% i 4% dla stadium IVB. Natomiast odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem wynosi <1% dla stadium IVB i 10% dla stadium IVA [6].

Rozpoznanie raka płuca jest poprzedzone zebraniem dokładnego wywiadu od pacjenta w kierunku objawów i oceny czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzeniem badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badania obrazowe tj. badanie rentgenowskie i tomografię klatki piersiowej. Ostatecznej diagnozy raka płuca dokonuje się jednak na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza [6].

Rak płuc jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim co do częstości u kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer*, IARC), w 2012 roku na świecie odnotowano 1,8 mln zachorowań na raka płuc. Schorzenie to częściej rozpoznawano u mężczyzn niż u kobiet.

Liczba zgonów spowodowana rakiem płuc wynosiła natomiast prawie 1,6 mln (Tabela 2). Rak płuc występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka) [7, 8].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku zachorowania na raka płuca stanowiły 17,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (I miejsce) oraz 9,2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet (II miejsce za rakiem piersi). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 29,2% i 16,3% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi) [9, 10].

W 2015 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano ponad 14 tys. zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn oraz ponad 7,5 tys. przypadków zachorowań wśród kobiet. W tym samym roku odnotowano ponad 16 tys. zgonów spowodowanych rakiem płuca u mężczyzn oraz ponad 7 tys. u kobiet. Natomiast według danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) w 2012 roku w Polsce roczna, 3- i 5-letnia chorobowość raka płuca wynosiła odpowiednio 12 tys., 22 tys. i 27 tys. osób [11].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [6].

1.3. Stan aktualny

Obecnie w Polsce leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca odbywa się w ramach:

- dwóch programów lekowych (PL) B.63 i B.6,
- katalogu chemioterapii [12].

Program B.63 obejmuje leczenie I i II linii pacjentów z potwierdzeniem obecności mutacji aktywującej EGFR (afatynib) lub leczenie II linii (nintedanib) [12].

Program B.6. obejmuje leczenie I, II lub III linii. W ramach programu możliwe jest wykorzystanie jednej z poniższych substancji czynnych:

- pembrolizumabu (I linia, pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$),
- niwolumabu (II linia, pacjenci z NDRP o typie płaskonabłonkowym),
- erlotynibu (I i II linia leczenia, pacjenci z mutacją EGFR),
- gefitynibu (I i II linia leczenia, pacjenci z mutacją EGFR),
- ozymertynibu (II linia leczenia, pacjenci z mutacją T790M w genie EGFR),
- kryzotylnibu (II lub III linia leczenia, pacjenci z rearanżacją ALK) [12].

Zastosowanie kryzotylnibu ograniczone jest do pacjentów z rearanżacją ALK, natomiast afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib mogą być stosowane u pacjentów z mutacją EGFR. Z kolei niwolumab refundowany jest u pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym, a nintedanib w II linii leczenia [12]. Wobec powyższego szczegółowo opisano wyłącznie część programu lekowego obejmującą monoterapię pembrolizumabem.

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP, w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS [12]. Szczegółowe kryteria włączenia przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.

Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Kryteria włączenia
Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie:
<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, • obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w ChPL lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263, • wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, • zaawansowanie kliniczne w stopniu IV, • obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych, • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu, • wiek powyżej 18. roku życia, • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG, • wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia, • nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa, • czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL, • czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy), • czynność wątroby umożliwiająca leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, ○ aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, • nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL, • wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie, • wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego;

W ramach katalogu chemioterapii finansowana jest większość leków zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Tabela 2), w tym cisplatyna i karboplatyna oraz chemioterapeutyki zaliczane do III generacji, w tym zalecany do stosowania w nieplaskonabłonkowym NDRP pemetreksed [12].

Zgodnie z zapisami w obwieszczeniu refundacyjnym, do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej pemetreksed w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii) kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem nowotworu:

- w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub
- w stopniu zaawansowania IV

o typie histologicznym: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych [12].

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

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatin Teva	Lz	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	
	Cisplatinum Accord	Rp	
Cyklofosfamid	Endoxan	Lp/Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	
Doksorubicyna	Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac	Rp	B
	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz	
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	B
	Episindan, Epimedac	Rp	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Lz	
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Irinotecan Fresenius	Rp	B
	Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe	Lz	
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	
Lanreotyd	Somatuline Autogel, Somatuline PR	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Lz	B
	Trexan	Rp	
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa, Mitomycin Accord	Rp	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord, Sindaxel	Lz	
Pemetreksed ^a	Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Zentiva	Rpz	B
Topotekan	Hycamtin	Rpz	B
	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Lz	B
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinore bine Accord	Rp	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecnictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania;

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku.

a) W przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych. W stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii).

1.3.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [12] pembrolizumab (Keytruda®) refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych: B.6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*, oraz B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*. W przypadku programu B.6 pembrolizumab refundowany jest od 1 maja 2018 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów otrzymujących pembrolizumab w wymienionych programach lekowych na podstawie danych z portalu IKAR Pro [13] (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2017 rok*

Program lekowy	Liczba osób otrzymujących pembrolizumab
B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	bd.
B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych	355
Łącznie	355

*w I połowie 2018 roku pembrolizumab w programie B.6 stosowało 20 osób, natomiast w programie B.59 – 285 osób, łącznie 305 osób

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [14], pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji,
- 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 pierwszego rzutu nieplaskonablonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej (leczenie skojarzone z chemioterapią),

- 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,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą,
- w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

1.3.2.1. Czerniak złośliwy skóry

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (kod wg klasyfikacji ICD-10: C43) w latach 1999–2016 [10]. Ze względu na sposób raportowania danych uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. 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 2017–2018 (Tabela 4).

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

Rok	2017	2018
Liczba nowych rozpoznań czerniaka (C43)	3 532	3 647

Zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)

Rozkład pacjentów ze względu na stopień zaawansowania w momencie zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [15], 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 [16]. 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.

W poniższej tabeli (Tabela 5) przedstawiono kolejne kroki oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów z czerniakiem skóry kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem zgodnie z zapisem ChPL [14].

Tabela 5.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)

Parametr	2018
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego (C43)	3 647
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	2 918
w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV	729
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów	283
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów	1 012

W związku z danymi NFZ opublikowanymi w analizie weryfikacyjnej dla pembrolizumabu opublikowanej w grudniu 2015 roku przez AOTMiT [17] dotyczącymi liczby pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu, oszacowana powyżej populacja może przewyższać rzeczywistą liczbę osób w danym wskazaniu. Zatem pomimo, iż populacja oszacowana została na podstawie zapadalności, to zgodnie z opinią analityków agencji AOTMiT założenie, że będzie utrzymywać się na takim poziomie jest założeniem konserwatywnym, ponieważ dane NFZ wskazują, że liczebność może być niższa (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ

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

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

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

Pooperacyjne leczenie uzupełniające w stadium III

Zgodnie z badaniem Ługowska 2012 [15], w momencie rozpoznania czerniaka 25% pacjentów jest w stadium III, a 70% w stadium I-II.

W obliczeniach liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium III, oprócz chorych z III stadium zaawansowania w momencie diagnozy uwzględniono również pacjentów w stadiach I-II, u których będzie mieć miejsce progresja choroby do stadium III. Utożsamiono ich z pacjentami, u których w momencie zdiagnozowania wykonano biopsję węzła wartowniczego i w wyniku biopsji stwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego. Na podstawie badania Donizy 2015 [18] przyjęto, że odsetek pacjentów w stadium I-II w momencie zdiagnozowania, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego wynosi 57,7%. W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono cztery polskie badania (Donizy 2015 [18], Nejc 2005 [19], Nowecki 2003 [20], Rutkowski 2015 [21]), na podstawie których określono odsetek pacjentów, u których w wyniku biopsji stwierdzono występowanie przerzutów do węzła wartowniczego. Średni odsetek ważony liczbą pacjentów w poszczególnych badaniach wyniósł 19,9%. Ponadto na podstawie badania Ługowska 2012 przyjęto, że spośród wszystkich czerniaków diagnozowanych w stadium III, 40% ma postać operacyjną.

Oszacowaną liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium III przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – pooperacyjne leczenie uzupełniające czerniaka w stadium III

Parametr	2018
Liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry u dorosłych pacjentów	3 647
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	912
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy	2 553
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, u których dokonano biopsji węzła wartowniczego	1473
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium III	294
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III, u których dokonano resekcji	482

1.3.2.2. NDRP I linia leczenia

Oszacowanie aktualnej liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej (leczenie skojarzone z chemioterapią) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej (rozdz. 2.5). Z oszacowań tych wynika, że aktualna liczebność tej populacji w 2018 roku wynosi 6 305 pacjentów (Tabela 8).

Tabela 8.
Oszacowanie liczby pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia

	2018	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	22 167	Krajowy Rejestr Nowotworów [10] - prognoza
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	85%	Maksymalny odsetek z przeglądu literatury (por. rozdz. 2.5.2)
Liczba pacjentów z NDRP	18 842	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	60,5%	Ramlau 2017 [22]
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	11 391	
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	7 451	
Odsetek pacjentów z progresją I-III → IV	33,2%	Sugimura 2007 [23]
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	2 472	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	13 863	
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	53,7%	Adamowicz 2017 [24], Socha 2013 [25], Kasprzyk 2015 [26], Opoka 2013 [27]
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	7 446	
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	85,0%	McKay 2016 [28], Schuette 2015 [29], Abernethy 2017 [30]
Liczba pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	6 332	

Podobnie jak populację powyżej oszacowano liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej (Tabela 9). Odsetek pacjentów, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ przyjęto z innego źródła (badanie Herbst 2016 [31]) niż w populacji docelowej (por. rozdz. 2.5.13), jako że rozważana populacja nie ogranicza się do pacjentów z niepłaskonabłonkowych NDRP.

Tabela 9.
Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia

	2018	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	22 167	Krajowy Rejestr Nowotworów [10] - prognoza
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	85%	Maksymalny odsetek z przeglądu literatury (por. rozdz. 2.5.2)
Liczba pacjentów z NDRP	18 842	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	60,5%	Ramlau 2017 [22]
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	11 391	
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	7 451	
Odsetek pacjentów z progresją I-III \rightarrow IV	33,2%	Sugimura 2007 [23]
Liczba pacjentów z progresją I-III \rightarrow IV	2 472	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	13 863	
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	85,0%	McKay 2016 [28], Schuette 2015 [29], Abernethy 2017 [30]
Liczba pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	11 790	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	28,0%	Herbst 2016 [31]
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	3 301	

Ze względu na częściowe pokrywanie się definicji dwóch powyższych populacji, wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do obu grup, tj. liczbę pacjentów niepłaskonabłonkowym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia (Tabela 10). Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym zaczerpnięto z badania Langer 2016 [4] (por. rozdz. 2.5.13).

Tabela 10.
Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia

	2018	Źródło
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia	6 332	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym	30,0%	Langer 2016 [4]
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	1 900	

1.3.2.3. NDRP kolejne linie leczenia

Oszacowanie populacji pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u osób z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ komórek nowotworowych, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii dokonano stosując tą samą metodykę i źródła danych co w rozdz. 1.3.2.2 i 2.5.

Odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia w I i II linii wyznaczono na podstawie badań Gridelli 2011 [32], McKay 2016 [28], Reinmunth 2013 [33] i Abernethy 2017 [30], a odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ zaczerpnięto z badania Herbst 2016 [31].

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

	2018	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	22 167	Krajowy Rejestr Nowotworów [10] - prognoza
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	85%	Maksymalny odsetek z przeglądu literatury (por. rozdz. 2.5.2)
Liczba pacjentów z NDRP	18 842	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV	75,4%	Ramlau 2017 [22]
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV	14 206	
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III A	4 636	
Odsetek pacjentów z progresją I-III A \rightarrow IIIB/IV	33,2%	Sugimura 2007 [23]
Liczba pacjentów z progresją I-III A \rightarrow IIIB/IV	1 538	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IIIB/IV	15 744	
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	77,9%	Gridelli 2011 [32], McKay 2016 [28], Reinmunth 2013 [33], Abernethy 2017 [30]
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	12 263	
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	36,4%	Gridelli 2011 [32], McKay 2016 [28], Reinmunth 2013 [33]
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	4 463	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	66,0%	Herbst 2016 [31]
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	2 945	

1.3.2.4. Chłoniak Hodgkina

Preparat Keytruda® wskazany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin (BV) 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+* (IKARPro [13]). Zgodnie z odnalezionymi informacjami, w I półroczu 2018 roku 106 pacjentów dostało co najmniej jedną dawkę BV. W obliczeniach przyjęto, że w

całym roku 2018 liczba pacjentów leczonych BV wzrosła o 51% (analogiczny wzrost jak w roku 2017 – w I półroczu 2017 odnotowano 102 pacjentów zaś pod koniec roku 154 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BV) co oznacza, że całkowita liczba pacjentów w roku 2018 leczona BV wynosi 160.

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których terapia BV była nieskuteczna, wykorzystano analizę weryfikacyjną AOTMiT (AWA) do wniosku refundacyjnego dla preparatu Adcetris® (brentuksymabum vedotin) [34]. 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 [35]). Wynika z tego, że u 33% pacjentów leczonych BV wystąpiła progresja choroby, zatem u tych pacjentów mogło być rozpoczęte leczenie pembrolizumabem.

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach (Tabela 12).

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

Parametr	Odsetek	2018
Liczba pacjentów leczonych BV w ramach PL B.77	-	160
Pacjenci z progresją choroby po leczeniu BV	33,00%	53

1.3.2.5. Rak urotelialny

Liczebność populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, oszacowano na podstawie danych pochodzących z KRN [10] oraz GUS [36]. Ze względu na stopień zaawansowania choroby (nowotwór miejscowo zaawansowany lub z przerzutami), za punkt wyjściowy do oszacowania liczby pacjentów przyjęto dane odnośnie liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego (kody ICD-10: C65, C66, C67, C68). Do odnalezionych danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2017–2018. Wartość otrzymaną dla roku 2018 przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku

Rok	Razem	Źródło
2018	4 044	KRN [10], GUS [36]

Pacjenci, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oraz odsetek pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali platynę wyznaczono na podstawie badań Galsky 2018 [37], Niegisch 2018 [38], Laurent 2017 [39] i Sonpavde 2012 [40] (Tabela 14).

Tabela 14.
Pacjenci, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny – zestawienie parametrów

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów leczonych w I linii P-CTH	75,00%	Sonpavde 2012 [40]
Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii leczenia platynę	72,21%	Galsky 2018 [37], Niegisch 2018 [38], Laurent 2017 [39], Sonpavde 2012 [40]

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (Tabela 15).

Tabela 15.
Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii P-CTH	75,00%	3 033
Liczba pacjentów leczonych w I linii platyną	72,21%	2 190
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny	-	2 190

Pacjenci, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oszacowano na podstawie badania Sonpavde 2012 (Tabela 16).

Tabela 16.
Odsetek leczonych w I linii chemioterapii

	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia	75,00%	Sonpavde 2012 [40]

Dodatkowo w celu oszacowania liczby pacjentów, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią z wykorzystaniem cisplatyny. Nie odnaleziono publikacji raportujących odsetek osób, u których niemożliwe było zastosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę. W związku z tym, w analizie przyjęto, że odsetek ten jest równoważny odsetkowi pacjentów, którzy nie otrzymywali chemioterapii zawierającej cisplatynę. Publikacje, w których odnaleziono takie dane zestawiono poniżej (Tabela 17). Dane z odnalezionych publikacji przyjęto w obliczeniach jako średnią ważoną liczbą pacjentów uwzględnionych w badaniach.

Tabela 17.
Odsetek pacjentów nie leczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
Galsky 2018 [37]	USA	1 styczeń 2004 – 31 grudzień 2011	Nowo zdiagnozowani pacjenci z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (kody C65.9, C66.9, C68.0, C67.x), w wieku 66 lat lub więcej, dane z bazy SEER.	717	525	73,22%
Niegisch 2018 [38]	Niemcy	listopad 2009 – czerwiec 2016	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym górnych i dolnych dróg moczowych.	435	148	34,02%
Laurent 2017 [39]	Francja	styczeń 1999 – grudzień 2011	Pacjenci z potwierdzonym histologicznie rakiem pęcherza moczowego w stadium przerzutowym.	193	109	56,48%
Sonpavde 2012 [40]	USA (Teksas)	2001 - 2010	Pacjenci w IV stadium zaawansowania nowotworu urotelialnego.	213	106	49,77%
Średnia						57,00%

Oszacowaną liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią z wykorzystaniem cisplatyny zaprezentowano poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym u osób, które nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii chemioterapią	75,00%	3 033
Liczba pacjentów, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	57,00%	1 729
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	-	1 729

1.3.2.6. Rak głowy i szyi

Zgodnie z „Ogólnopolskim programem profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [41] do nowotworów szyi i głowy zalicza się ponad 20 różnych lokalizacji anatomicznych, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73. Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów [10] dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2017-2018. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2018

Rozpoznanie	Rok	
	2017	2018
C00	337	325
C01	250	261
C02	535	547
C03	161	166
C04	487	498
C05	166	172
C06	227	236
C07	321	330
C08	93	93
C09	628	648
C10	304	309
C11	191	192
C12	150	158
C13	357	368
C14	141	139
C15	1 374	1 382
C30	106	107
C31	149	151
C32	2 213	2 191
C33	26	24
C69	381	395
C73	3 420	3 551
Razem	12 017	12 244

W celu odnalezienia odsetków niezbędnych do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu, niesystematycznie przeszukano zasoby sieci Internet. Odsetek pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla leku Opdivo (analiza weryfikacyjna dla wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny) [42]. W odnalezionym dokumencie odnotowano, że rak płaskonabłonkowy stanowi 92,13% spośród wszystkich nowotworów głowy i szyi. Dane odnośnie odsetka pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby zaczerpnięto z „Ogólnopolskiego programu

profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [41] (wartość szczytana z wykresu, ok. 23,77%).

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zaczerpnięto z publikacji Ruback 2012 [43] (24,20%), natomiast odsetek pacjentów otrzymujących CTH na bazie platyny oszacowano na podstawie publikacji Peron 2014 [44] (24,20%). Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby określono na podstawie wartości odnotowanych w publikacji Jehn 2008 [45] (82,61%). Ostatnim kryterium niezbędnym do wyznaczenia liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia preparatem Keytruda® jest odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50%. W publikacji Muller 2017 [46] odnotowano liczbę pacjentów z wysokim oraz niskim odsetkiem komórek nowotworowych. W analizie wykorzystane dane dotyczące ekspresji PD-L1 z wysokim odsetkiem komórek nowotworowych (21,50%). Zestawienie wszystkich parametrów wykorzystanych w obliczeniach wraz z oszacowaną liczebnością populacji kwalifikującej się do leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Oszacowanie liczby nowych przypadków płaskonabłonkowego raka głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia preparatem Keytruda®

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem głowy i szyi	-	12 244
Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym	92,13%	11 280
Liczba pacjentów z przerzutami (stadium IV)	23,77%	2 681
Liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię	24,20%	649
Liczba pacjentów otrzymujących leczenie na bazie platyny	72,22%	469
Liczba pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia wystąpiła progresja choroby	82,61%	387
Liczba pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 z TPS \geq 50%	21,50%	83
Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	-	83

1.3.2.7. Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Keytruda® może mieć zastosowanie to około 16 229 pacjentów (Tabela 21).

Tabela 21.
Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie

L.p.	Populacja	2018
1	Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniakiem	1 012
2	Liczba dorosłych pacjentów z leczonym adjuwantowo czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji	482

L.p.	Populacja	2018
3	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	3 301
	<i>W tym: liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym</i>	1 401
	<i>W tym: liczba pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym</i>	1 900
4	Liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 332
5	Liczba dorosłych pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przyjemniej jeden schemat chemioterapii	2 945
6	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	53
7	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 190
8	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę	1 729
9	Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	83
	Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	16 229^a

a) w obliczeniach uwzględniono, że część pacjentów z populacji nr 3 jest uwzględniona w populacji nr 4

1.3.3. Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (w 2018 roku) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy (rozdz. 2.5). Z oszacowań tych wynika, że aktualna liczebność populacji docelowej w 2018 roku wynosi 2 450 pacjentów (Tabela 22).

Tabela 22.
Aktualna liczebność populacji docelowej

	2018	
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	22 167	Krajowy Rejestr Nowotworów [10] - prognoza
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	85%	Maksymalny odsetek z przeglądu literatury (por. rozdz. 2.5.2)
Liczba pacjentów z NDRP	18 842	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	60,5%	Ramlau 2017 [22]
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	11 391	
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	7 451	
Odsetek pacjentów z progresją I-III \rightarrow IV	33,2%	Sugimura 2007 [23]

	2018	
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	2 472	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	13 863	
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	53,7%	Adamowicz 2017 [24], Socha 2013 [25], Kasprzyk 2015 [26], Opoka 2013 [27]
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	7 446	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR	83%	Dane od Zamawiającego ^a
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR	6 180	
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	85,0%	McKay 2016 [28], Schuette 2015 [29], Abernethy 2017 [30]
Liczba pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	5 256	
Odsetek pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1	96,6%	Dugay 2017 [47], Marchetti 2017 [48], Joshi 2019 [49]
Liczba pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1	5 079	
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	77,9%	Gridelli 2011 [32], McKay 2016 [28], Reinmuth 2013 [33], Abernethy 2017 [30]
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	3 956	
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	74,6%	Barni 2015 [50], Carrato 2014 [51], Schuette 2015 [29], Lee 2018 [52], de Castro 2017 [53], Peters 2017 [54], Czyżykowski 2016 [55]
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	2 952	
Odsetek pacjentów testowanych ze względu stopień ekspresji PD-L1	83%	Dane od Zamawiającego ^a
Liczebność populacji docelowej, w tym:	2 450	
Liczba pacjentów z PD-L1 TPS <1%	858	
Liczba pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%	858	Langer 2016 [4]
Liczba pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%	735	

a) W analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu [56] odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR oszacowano na poziomie 47,05%, przy uwzględnieniu danych z 2014 roku. Z kolei w 2017 r. w ramach AWA dla ozymertynibu [57] przedstawiono opinię prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, zakładającą wzrost tego odsetka do 60%, czyli o 13 punktów procentowych w porównaniu do wartości z 2014 roku. Ze względu na rosnącą konieczność wykonywania badania na obecność mutacji EGFR przy kwalifikacji do programu lekowego B.6., należy się spodziewać, że odsetek pacjentów, u których wykonywane jest to badanie, wzrósł od 2017 roku. W ramach analizy założono wzrost tego odsetka o 23 punktów procentowych w porównaniu z rokiem 2017. Założono, że odsetek pacjentów testowanych ze względu stopień ekspresji PD-L1 jest spójny z odsetkiem pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR.

1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Od 1 maja 2018 w części populacji docelowej (pacjenci z PD-L1 TPS ≥50%) finansowana jest terapia pembrolizumabem w monoterapii w ramach programu lekowego B6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*. Jest to najbardziej skuteczna opcja terapeutyczna w tej subpopulacji – można zatem przyjąć, że docelowo będzie ona stosowana u 100% pacjentów, tj. zgodnie z oszacowaniem przeprowadzonym w niniejszej analizie u ponad 1000 pacjentów rocznie. Dotychczasowe dane wskazują jednak, że przez pierwsze 2 miesiące pembrolizumab w monoterapii stosowało 20 pacjentów (w liczbie tej uwzględnieni są również pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP,

por. rozdz. 1.3.1). Również dane sprzedażowe NFZ [13] wskazują, że pacjenci z NDRP leczenia PEMBR w kolejnych miesiącach od maja do września 2018 roku stanowią jedynie niewielką część pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii (Tabela 23). Niewielka liczba pacjentów stosujących terapię jest zapewne efektem barier związanych z początkowym okresem finansowania leku.

Tabela 23.
Liczba sprzedanych opakowań PEMBR 100 mg

	V 2018	VI 2018	VII 2018	VIII 2018	IX 2018
Liczba sprzedanych opakowań^a	0	40	37	37	51

a) liczba obejmuje pacjentów w programie B.6. i B.59, w programie B.6. liczba ta obejmuje również pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP

W konsekwencji aktualne wydatki płatnika publicznego wyznaczono przy założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej (w tym pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$) stosowali w 2018 roku chemioterapię opartą na platynach (P-CTH) przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do wyznaczenia wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ oraz 1-49% komórek (por. rozdz. 2). W celu wyznaczenia wydatków płatnika publicznego na pembrolizumab w populacji docelowej w całym roku 2018 ekstrapolowano dane sprzedażowe NFZ dla opakowania Keytruda® 100 mg za okres maj–wrzesień 2018 roku (Tabela 24) na miesiące październik–grudzień 2018. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ liczba zrefundowanych opakowań Keytruda® 100 mg obejmuje pacjentów w programie B.6. i B.59, a ponadto w programie B.6. liczba ta obejmuje również pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP.

Tabela 24.
Kwota refundacji PEMBR 100 mg

	V 2018	VI 2018	VII 2018	VIII 2018	IX 2018
Kwota refundacji^a	0	277 502 zł	255 098 zł	255 098 zł	355 348 zł

a) obejmuje pacjentów w programie B.6. i B.59, w programie B.6. liczba ta obejmuje również pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej wynoszą około ██████████ w 2018 roku (Tabela 25).

Tabela 25.
Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej			
	PD-L1 TPS <1%	PD-L1 TPS 1-49%	PD-L1 TPS $\geq 50\%$	Razem
Koszty leków	██████	██████	██████	██████
Pembrolizumab	██████	██████	██████	██████
Chemioterapia	██████	██████	██████	██████
Koszty podania	██████	██████	██████	██████
Koszty dodatkowych leków	██████	██████	██████	██████
Koszty testów genetycznych	██████	██████	██████	██████

Parametr	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej			
	PD-L1 TPS <1%	PD-L1 TPS 1-49%	PD-L1 TPS ≥50%	Razem
Koszty monitorowania terapii	██████	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia	██████	██████	██████	██████
Koszty po progresji choroby	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Razem	██████	██████	██████	██████

1.4. Interwencja oceniana

1.4.1. Pembrolizumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18) [14].

Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD 1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie 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 [14].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [14].

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 ≥50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [14].

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej [14].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania 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 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 [14].

Produkt leczniczy 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 z wedotyną (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną [14].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [14].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [14].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [14].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [14].

Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zalecane jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej z zastosowaniem zwalidowanego testu. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej

należy rozważyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w leczeniu skojarzonym względem monoterapii pembrolizumabem oraz ocenić korzyści i ryzyko w leczeniu skojarzonym w każdym przypadku indywidualnie [14].

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda[®] to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [14].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda[®] do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [14].

Produkt leczniczy Keytruda[®] musi być podawany we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda[®] nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda[®] w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt leczniczy Keytruda[®], należy podawać jako pierwszy. Należy także zapoznać się z informacjami o produktach leczniczych zawierających pemetreksed i dotyczących chemioterapii opartej na pochodnych platyny [14].

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda[®] otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku [14]. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda[®] zostało poszerzone:

- o NDRP w ≥II linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 29 lipca 2016 roku,
- o NDRP w I linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 27 stycznia 2017 roku,
- o NDRP w terapii skojarzonej z I linii decyzją Komisji Europejskiej z 6 lipca 2018 roku [6, 14].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku [12], produkt leczniczy Keytruda[®] jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [6].

1.4.2. Cisplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01 [58–61].

Mechanizm działania

Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [cis-diaminadichloroplatyna (II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA [58–61].

Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkolityczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyiny [58–61].

Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (leczenie paliatywne),
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- w skojarzeniu z CTH/RTH w leczeniu raka szyjki macicy [58–61].

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej [58–61].

Dawkowanie i sposób podawania

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej [58–61].

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni [58–61].

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w CTH skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni [58–61].

Status rejestracyjny

Cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin Teva) otrzymał w dniu 30 lipca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 21 grudnia 2010 roku [59].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11 [12].

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [6].

1.4.3. Karboplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02 [62–66].

Mechanizm działania

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA, wykazano podobieństwo mechanizmów działania. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA” [62–66].

Wskazania do stosowania

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),

- drobnokomórkowego raka płuca [62–66].

Dawkowanie i sposób podawania

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi [62–66].

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofilii nie wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25% [62–66].

Status rejestracyjny

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 13 marca 2013 roku [63].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer, Carboplatin Ebewe) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6 [12].

1.4.4. Pemetreksed

Grupa farmakoterapeutyczna

Cytostatyki / leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego (kod ATC: L 01 BA 04) [67–70].

Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek [67–70].

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych [67–70].

Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej [67–70].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [67–70].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny [67–70].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [67–70].

Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-

dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat dawkowania cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku) [67–70].

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia [67–70].

Status rejestracyjny

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku [70].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, pemetreksed (produkt leczniczy Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Zentiva) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49 [12].

1.5. Projekt programu lekowego

1.5.1. Kryteria kwalifikacji

Zgodnie z uzgodnioną treścią projektu programu lekowego dla wnioskowanej terapii [71], kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny obejmują:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne (cytobloki) niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym;
2. określenie odsetka ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących poziomów:
 - a. $\geq 50\%$,
 - b. 1-49%,
 - c. $< 1\%$;

3. niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;
4. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS-1;
5. zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
6. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny wg aktualnej wersji systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
7. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
8. wiek powyżej 18. roku życia;
9. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
10. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
11. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
12. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych zawierających substancje: pembrolizumab, pemetreksed i pochodna platyny;
13. czynność nerek umożliwiająca leczenie (klirens kreatyniny powyżej lub równe 50 ml/min);
14. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
 - a. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
15. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, pemetreksedu i pochodnej platyny określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niez uzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

1.5.2. Czas trwania terapii

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi poniżej oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w rozdz. 1.5.3.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:

- a. zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;
- b. biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;
- c. aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;
- d. stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;
- e. innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym.

1.5.3. Kryteria wyłączenia z programu

1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów aktualnej skali RECIST;
2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. *common terminology criteria for adverse events – version 4.03.*);
4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);
5. wystąpienie nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w rozdz. 1.5.2.;
7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie pembrolizumab jest finansowany w Polsce w ramach programów lekowych B.6 *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* oraz B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1143.0, *Pembrolizumab* [12].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [72] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla pembrolizumabu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

- posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania;
- podobna skuteczność.

Nazwa grupy limitowej 1143.0, *Pembrolizumab*, do której należy pembrolizumab nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że pembrolizumab w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym w IV stopniu zaawansowania bez obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1 również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1143.0, *Pembrolizumab*. Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, z których każda refundowana jest w co najmniej dwóch programach lekowych, w tym również w chorobach nowotworowych [12]. Jednocześnie każda z przedstawionych substancji finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji. Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych (Tabela 26).

Tabela 26.
Grupy limitowe dla wybranych leków

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Bewacyzumab	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne -bewacyzumab	B.4.; B.50
Certolizumab pegol	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.; B.35.; B.36.; B.82.
Cetuksymab	1057.0, Cetuximab	B.4.; B.52.
Dazatynib	1059.0, Dazatynib	B.14.; B.65.
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	B.95.; B.96.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.
Etanercept	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Ewerolimus	1086.0, Ewerolimus	B.10.; B.53.
Golimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksymab	B.32.; B.32.a.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55.
Lenalidomid	1120.0, Lenalidomid	B.54.; B.84.
Niwolumab	1144.0, Niwolumab	B.6.; B.10.; B.59; B.100.
Rytuksymab	1035.0, Rituximabum	B.12.; B.33.; B.75.; B.91.
Sorafenib	1078.0, Sorafenib	B.3.; B.5.; B.10.
Sunitynib	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.8.; B.10.; B.53.

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla pembrolizumabu skojarzonego z pemetrekselem i pochodną platyny w leczeniu raka płuca. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej w latach 2020-2021.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie pembrolizumabu skojarzonego z pemetrekselem i pochodną platyny oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
3. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią pembrolizumabem oraz pozostałymi lekami, koszty testów genetycznych, koszty monitorowania terapii, koszty kolejnych linii leczenia, koszty monitorowania po progresji choroby oraz koszty ponoszone na leczenie zdarzeń niepożądanych.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania pembrolizumabu skojarzonego z pemetrekselem i pochodną platyny ze środków publicznych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu pembrolizumabu skojarzonego z pemetrekselem i pochodną platyny ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. 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 M). 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[®] 2016, 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 [73], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że pembrolizumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu od 1 stycznia 2020 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [74] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [72], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym 2-letni horyzont czasowy analizy można uznać za uzasadniony.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie):

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

Pełną listę kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego dla pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny opisano w rozdziale 1.4.2.

W celu oszacowania liczebności pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria, przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy Pubmed (w tym MEDLINE) [75] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [76]. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane epidemiologiczne przedstawiono w Aneksie (rozd. A.1).

2.5.1. Zapadalność na raka płuca

Zapadalność na raka płuca w polskiej populacji określono na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca z lat 1999-2016 [10]. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Do danych dopasowano trend liniowy, a następnie dokonano prognozy na lata 2017-2021 (Tabela 27).

Tabela 27.
Dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka płuca na podst. danych KRN

Rok	Liczba nowych zachorowań (>15. r.ż)			Źródło
	Mężczyźni	Kobiety	Razem	
1999	15 808	3 984	19 792	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN)
2000	15 701	4 251	19 952	
2001	15 451	4 241	19 692	
2002	15 171	4 379	19 550	
2003	15 762	4 781	20 543	
2004	15 704	4 610	20 314	
2005	15 248	4 796	20 044	
2006	15 156	5 074	20 230	
2007	14 659	5 250	19 909	
2008	14 129	5 319	19 448	
2009	14 703	5 900	20 603	
2010	14 794	6 036	20 830	
2011	14 522	6 282	20 804	
2012	15 176	6 660	21 836	
2013	14 608	6 915	21 523	
2014	14 680	7 322	22 002	
2015	14 459	7 503	21 962	

Rok	Liczba nowych zachorowań (>15. r.ż)			Źródło
	Mężczyźni	Kobiety	Razem	
2016	14 466	7 729	22 195	
2017	-	-	22 020	
2018	-	-	22 167	
2019	-	-	22 314	Prognoza
2020	-	-	22 461	
2021	-	-	22 608	

2.5.2. Niedrobnokomórkowy rak płuca

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 24 publikacje, w których wskazano odsetek pacjentów z NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuca (Tabela 28). Najczęściej przytaczano informację, że NDRP stanowi 80% lub 85% wszystkich przypadków raka płuca. W niniejszej analizie konserwatywnie założono, że NDRP stanowi ok. 85% wszystkich zachorowań na raka płuca (Tabela 29). W ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy parametr ten jest równy 80%.

Tabela 28.
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Publikacja	Odsetek pacjentów z NDRP
Barni 2015 [50]	85%
Gridelli 2011 [32]	85%
Ihbe-Heffinger 2013 [77]	80%
McKay 2016 [28]	85%
Schuetz 2015 [29]	80%
Abernethy 2017 [30]	85%
Arunachalam 2018 [78]	85%
Ashour Badawy 2018 [79]	85%
Banna 2017 [80]	85%
Bittoni 2018 [81]	85%
Davies 2018 [82]	85%
de Castro 2017 [53]	80-85%
Lee 2018 [52]	>80%
Peters 2017 [54]	85%
Skinner 2018 [83]	80%
Spence 2017 [84]	85%
Ramlau 2015 [85]	80%
Borek 2016 [86]	80%

Publikacja	Odsetek pacjentów z NDRP
Duchnowska 2010 [87]	85%
Jassem 2014 [88]	85%
Kamińska 2016 [89]	80-85%
Ramlau 2007 [90]	85%
Pruszko 2014 [91]	80%
Osowiecka 2015 [92]	80-85%

Tabela 29.
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z NDRP
Analiza podstawowa	85%
Analiza wrażliwości (wariant A1)	80%

2.5.3. Stadium zaawansowania choroby

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 4 badania raportujące dane odnośnie do odsetka pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania: Aberle 2013 [93], Barni 2015 [50], Carrato 2014 [51] i Ramlau 2017 [22].

W publikacji Barni 2015 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 IV stanowili 44,0% badanej populacji. W publikacji Carrato 2014 przedstawiono wyniki wieloośrodkowego obserwacyjnego badania przeprowadzonego w 8 europejskich krajach (Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Portugalia, Hiszpania, Turcja) wśród uprzednio nieleczonych pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP. Badaniem objęto 3 508 osób ze 182 ośrodków. Pacjenci w stadium zaawansowania IV stanowili 48,6% badanej populacji. W randomizowanym badaniu Aberle 2013 analizowano wyniki pacjentów poddanych badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca. Pacjenci w stadium zaawansowania IV stanowili 20,7% pacjentów. W publikacji Ramlau 2017 opisano dane dotyczące 696 polskich pacjentów z NDRP z retrospektywnego badania INSIGHT. Pacjenci w stadium zaawansowania IV w momencie diagnozy stanowili 60,5% badanej populacji (Tabela 30).

Tabela 30.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV

Publikacja	Liczba pacjentów objętych badaniem	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV
Aberle 2013	381	20,7%
Barni 2015	680	44,0%

Publikacja	Liczba pacjentów objętych badaniem	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV
Carrato 2014	3 508	48,6%
Ramlau 2017	569	60,5%

W analizie nie uwzględniono danych z publikacji Aberle 2013 ze względu na fakt, iż prezentowane wartości są znacznie niższe od wartości w pozostałych źródłach.

W analizie podstawowej przyjęto rozkład pacjentów ze względu na stadia I-III i IV z badania Ramlau 2017 obejmującego polskich pacjentów z NDRP (Tabela 31). Badanie to prezentuje najwyższy odsetek pacjentów w stadium IV spośród wszystkich odnalezionych publikacji. W wariancie minimalnym analizy wrażliwości przyjęto niższą wartość tego parametru z badania Barni 2015.

Tabela 31.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III i IV – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	Źródło
Analiza podstawowa	39,5%	60,5%	Ramlau 2017
Analiza wrażliwości (wariant B1)	56,0%	44,0%	Barni 2015

2.5.4. Progresja ze stadium I-III do IV

Jednym z kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego jest niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), z zaznaczeniem, że za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania. Dlatego w analizie oprócz pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV, uwzględniono również pacjentów, u których w momencie diagnozy stwierdzono stadium I-III, a następnie pomimo zastosowanego leczenia doświadczyli progresji do stadium IV. W tym celu poszukiwano danych na temat częstości nawrotów wśród pacjentów leczonych z NDRP w stadium I-III.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 publikacje raportujące częstość nawrotów wśród pacjentów z NDRP: Sugimura 2007 [23], Opoka 2013 [27] i Chmielewska 2000 [94] (Tabela 32).

Badanie Sugimura 2007 objęło 1 073 pacjentów z rakiem płuc w stadium I-III poddanych całkowitej resekcji chirurgicznej w latach 1997-2001 w ośrodku w Minnesocie. Spośród badanych pacjentów 41,5% doświadczyło nawrotu choroby (lokalnego lub odległego). Przerzuty odległe obecne były wśród 80% pacjentów z nawrotem. Wyznaczono zatem, że u 33,2% pacjentów włączonych do badania

wystąpiła progresja do stadium IV. Mediana okresu obserwacji wyniosła 23,3 miesiące (zakres 1,6-81,7), natomiast mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 11,5 miesiąca.

Do badania Opoka 2013 włączono retrospektywnie 72 polskich pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania I-IV po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii. Niektórzy z nich byli poddani chemioterapii. Wszyscy pacjenci mieli wykonane badanie TK i PET-CT pomiędzy styczniem 2008 roku a styczniem 2012 roku. Wśród badanych pacjentów u 45 (62,5%) potwierdzono lokalny lub odległy nawrót raka płuca. Na podstawie danych przedstawionych w badaniu nie było możliwe wyodrębnienie pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe.

Celem badania Chmielewska 2000 była ocena niepowodzeń radykalnej radioterapii u 260 chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium I-III B leczonych w ośrodku w Warszawie w latach 1990-1995. W okresie obserwacji badania (mediana 16 miesięcy, zakres: 2-98) przerzuty odległe wystąpiły u 18,1% pacjentów. Ze względu na włączenie do badania Chmielewska 2000 jedynie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem płuca, nie zostało ono uwzględnione w dalszych obliczeniach analizy.

Tabela 32.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby

	N	Liczba pacjentów z nawrotem	Odsetek pacjentów z nawrotem
Sugimura 2007 [23]	1073	356	33,2%
Opoka 2013 [27]	72	45	62,5%
Chmielewska 2000 [94]	260	47	18,1%

W analizie podstawowej przyjęto dane z badania Sugimura 2007 ze względu na najliczniejszą próbę badanych pacjentów oraz uwzględnienie pacjentów w stadium I-III. Badanie Opoka 2013 włączało dodatkowo pacjentów leczonych w stadium IV. Ponadto w publikacji Opoka 2013 nie podano w jakim okresie obserwacji nastąpiły raportowane nawroty, a jego wyniki nie pozwalały na wyodrębnienie pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe. Dlatego wartość z tego badania rozważono tylko w analizie wrażliwości (Tabela 33).

Tabela 33.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby	Źródło
Analiza podstawowa	33,2%	Sugimura 2007
Analiza wrażliwości (wariant C1)	62,5%	Opoka 2013

Nawrót choroby po zastosowanym leczeniu może nastąpić zarówno w tym samym roku, co rozpoznanie raka płuca, jak i w kolejnych latach kalendarzowych. Brak jest jednak danych o rozkładzie pacjentów ze względu na czas wystąpienia nawrotu, które pozwoliłyby podzielić pacjentów

doświadczających progresji ze stadium I-III do IV na poszczególne lata po momencie diagnozy. Dlatego w analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że pacjenci, u których rozpoznano stadium I-III, a zgodnie z odsetkami przyjętymi w tabeli powyżej nastąpi u nich nawrót, doświadczą tego nawrotu do stadium IV już w tym samym roku, w którym nastąpiło rozpoznanie NDRP. Założenie takie prowadzi z jednej strony do zawyżenia liczebności pacjentów z nawrotem. Z drugiej strony w oszacowaniach przeprowadzonych w ten sposób nie uwzględniono pacjentów zdiagnozowanych w stadium I-III w latach poprzedzających, a u których nawrót wystąpiłby w latach 2020-2021. Biorąc dodatkowo pod uwagę lekki trend rosnący liczby pacjentów zdiagnozowanych z rakiem płuca w Polsce (por. rozdz. 2.5.1), powyższy sposób obliczeń można uznać za konserwatywny.

2.5.5. Niepłaskonabłonkowy rak płuca

Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca przyjęto na podstawie 4 publikacji obejmujących polskich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: Adamowicz 2017 [24], Socha 2013 [25], Kasprzyk 2015 [26] i Opoka 2013 [27] (Tabela 34). Średni odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca z tych badań wynosi 53,7%. Wartość ta jest wyższa niż częstość niepłaskonabłonkowego wskazana przez ekspertów klinicznych w Analizie weryfikacyjnej do zlecenia 20/2017 [95] (33,3%, Tabela 35), dlatego przyjęcie jej w analizie podstawowej stanowi podejście konserwatywne. W analizie wrażliwości przyjęto średni odsetek wskazany przez ekspertów (Tabela 36).

Tabela 34.
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – dane z polskich badań

Publikacja	N	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca
Adamowicz 2017 [24]	191	55,5%
Socha 2013 [25]	65	55,4%
	173	56,1%
Kasprzyk 2015 [26]	135	49,6%
Opoka 2013 [27]	69	49,3%
Średnia ważona		53,7%

Tabela 35.
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – opinia ekspertów klinicznych – AWA do zlecenia 20/2017

Ekspert	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP
Ekspert 1	30%
Ekspert 2	40%
Ekspert 3	30%
Średnia	33,3%

Tabela 36.
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	Źródło
Analiza podstawowa	53,7%	Adamowicz 2017, Socha 2013, Kasprzyk 2015, Opoka 2013
Analiza wrażliwości (wariant D1)	33,3%	Opinia ekspertów klinicznych – AWA do zlecenia 20/2017

2.5.6. Testowanie na obecność mutacji EGFR

W analizie uwzględniono odsetek pacjentów wykonujących test na obecność mutacji EGFR wynoszący 83% zgodnie z danymi otrzymanymi od Zamawiającego.

W analizie weryfikacyjnej dla erlotynibu (Tarceva[®]) [56] odsetek pacjentów, u których wykonywane są testy na obecność mutacji EGFR oszacowano na poziomie 47,05%, przy uwzględnieniu danych Instytutu Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o. z 2014 roku. Z kolei w 2017 r. w ramach AWA dla ozymertynibu (Tagrisso[®]) [57] przedstawiono opinię prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, zakładającą wzrost tego odsetka do 60%, czyli o 13 punktów procentowych w porównaniu do wartości z 2014 roku. Ze względu na rosnącą konieczność wykonywania badania na obecność mutacji EGFR przy kwalifikacji do programu lekowego B.6., należy się spodziewać, że odsetek pacjentów, u których wykonywane jest to badanie, wzrósł od 2017 roku. W ramach analizy podstawowej założono wzrost tego odsetka o 23 punktów procentowych w porównaniu z rokiem 2017, tj. 83%. W analizie wrażliwości uwzględniono minimalną wartość tego odsetka na podstawie danych z AWA dla erlotynibu (47,05%) oraz wariant maksymalny przy założeniu, że u wszystkich pacjentów zostanie wykonany test na obecność mutacji EGFR (Tabela 37).

Tabela 37.
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR	Źródło
Analiza podstawowa	83%	Dane od Zamawiającego
Wariant minimalny (wariant H1)	47,05%	AWA Tarceva [®] (dane Instytutu Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o. 2014) [56]
Wariant maksymalny (wariant H2)	100%	Założenie

2.5.7. Obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 badania raportujących częstość występowania mutacji EGFR lub rearanżacji ALK wśród pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP: McKay 2016 [28], Schuette 2015 [29] i Abernethy 2017 [30]. Na podstawie tych danych wyznaczono średni odsetek pacjentów bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK,

który uwzględniono w analizie podstawowej (Tabela 38). W analizie wrażliwości uwzględniono najniższy ostatek spośród odnalezionych – 79,4% z badania Abernethy 2017 (Tabela 39).

Tabela 38.
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP

Publikacja	Liczba pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP	Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK
McKay 2016 [28]	4861	85,9%
Schuetz 2015 [29]	3394	87,9%
Abernethy 2017 [30]	2489	79,4%
Średnia ważona		85,0%

Tabela 39.
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	Źródło
Analiza podstawowa	85,0%	McKay 2016, Schuetz 2015, Abernethy 2017
Analiza wrażliwości (wariant E1)	79,4%	Abernethy 2017

2.5.8. Obecność rearanżacji ROS-1

Wnioskowana populacja jest nieco węższa niż wskazanie rejestracyjne [14], gdyż nie obejmuje niewielkiej grupy pacjentów z rearanżacją genu ROS-1. Powyższe ograniczenie wprowadzono z uwagi na rekomendacje wytycznych ESMO (z 2018 roku) [96], które w tej grupie chorych jako opcję preferowaną wskazują terapię celowaną kryzotyningiem, aktualnie dostępną w ramach programu lekowego. Wobec powyższego nie ma uzasadnienia dla stosowania pembrolizumabu u pacjentów z brakiem rearanżacji genu ROS-1. Z populacji docelowej nie wykluczano natomiast chorych z mutacją BRAF, dla których wytyczne ESMO 2018 również zalecają terapię celowaną, ale z wykorzystaniem inhibitorów BRAF, które nie są obecnie finansowane ze środków publicznych u pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. Wobec powyższego pacjenci z mutacją BRAF w warunkach polskich mogą skorzystać z terapii pembrolizumabem.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 badania określające częstość występowania rearanżacji ROS-1 wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – Dugay 2017 [47], Marchetti 2017 [48] i Joshi 2019 [49] (Tabela 40). W analizie odsetek pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1 określono na podstawie średniej ważonej z odnalezionych badań (Tabela 41).

Tabela 40.
Odsetek pacjentów bez rearanżacji ROS-1

Publikacja	N	Odsetek pacjentów z rearanżacją ROS-1
Dugay 2017 [47]	698	2,1%
Marchetti 2017 [48]	727	4,0%
Joshi 2019 [49]	535	4,1%
Średnia ważona		3,4%
Odsetek pacjentów bez rearanżacji ROS-1		96,6%

Tabela 41.
Odsetek pacjentów bez rearanżacji ROS-1 – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1	Źródło
Analiza podstawowa	96,6%	Dugay 2017, Marchetti 2017, Joshi 2019

2.5.9. Leczenie NDRP w I linii

W analizie uwzględniono również, że nie wszyscy pacjenci zdiagnozowani z zaawansowanym rakiem płuca będą mogli być zakwalifikowani do I linii farmakologicznego leczenia systemowego, np. ze względu na stan zdrowia, obecność poważnych chorób współwystępujących lub inne przeciwwskazania do leczenia [97].

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 4 publikacje, w których raportowano dane na temat odsetka pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych w I linii terapii: Gridelli 2011 [32], McKay 2016 [28], Reinmunth 2013 [33] i Abernethy 2017 [30] (Tabela 42). Średnią ważoną odsetka wyznaczoną na podstawie tych badań uwzględniono w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie odsetka z badania Reinmunth 2013 (Tabela 43). Odsetki z pozostałych badań są zbliżone do przyjętego w analizie podstawowej.

Tabela 42.
Odsetek pacjentów leczonych w I linii

Publikacja	Populacja badania	Liczba badanych	Liczba pacjentów leczonych w I linii	Odsetek pacjentów leczonych w I linii
Gridelli 2011 [32]	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	790	80,0%
McKay 2016 [28]	Dorośli z NDRP w st. IIIB/IV (dane z onkologicznego systemu EHR w USA od stycznia 2011 do kwietnia 2015)	6 867	5 307	77,3%
Reinmunth 2013 [33]	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	352	71,4%
Abernethy	Pacjenci z noworozpoznanym NDRP w stadium IV, bez obecności	3 661	2 904	79,3%

Publikacja	Populacja badania	Liczba badanych	Liczba pacjentów leczonych w I linii	Odsetek pacjentów leczonych w I linii
2017 [30]	mutacji EGFR i rearanżacji ALK			
Średnia ważona				77,9%

Tabela 43.
Odsetek pacjentów leczonych w I linii – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów leczonych w I linii	Źródło
Analiza podstawowa	77,9%	Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013, Abernethy 2017
Analiza wrażliwości (wariant F1)	71,4%	Reinmunth 2013

2.5.10. Stopień sprawności w skali ECOG 0-1

Jednym z kryteriów, jakie muszą spełniać pacjenci kwalifikowani do proponowanego programu lekowego jest sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG (por. rozdz. 1.5).

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono badania raportujące odsetek pacjentów w stopniu sprawności w skali ECOG 0-1 zarówno w odniesieniu do pacjentów w stadium IIIB/IV, jak i IV (Tabela 44). Średni odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 wynikający z odnalezionych badań jest niższy w przypadku pacjentów w stadium IIIB/IV niż przy uwzględnieniu badań prezentujących dane tylko dla pacjentów w stadium IV. Ze względu na wyższy stopień zaawansowania choroby wśród populacji pacjentów w stadium IV niż wśród populacji obejmującej zarówno pacjentów w stadium IIIB i IV, zależność otrzymana z odnalezionych badań wydaje się nieintuicyjna. Jednakże wynika ona najprawdopodobniej z tego, że dla pacjentów stadium IIIB/IV dostępna jest większa liczba źródeł danych – jedynie 2 badania (Barni 2015, Cortellini 2018) podają stan sprawności u pacjentów w stadium IV. Biorąc pod uwagę większą dostępność danych, w analizie uwzględniono wartość odsetka wynikającą z badań dla stadiów IIIB/IV, co jest równocześnie podejściem konserwatywnym. W analizie wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość rozważanego odsetka (Tabela 45).

Tabela 44.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1

Publikacja	Liczba pacjentów w stadium IIIB/IV	Liczba pacjentów w stadium IV	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	
			Stadium IIIB/IV	Stadium IV
Barni 2015 [50]	455	299	90,2%	89,0%
Carrato 2014 [51]	3508	–	74,7%	–
Schuetz 2015 [29]	4200	–	74,0%	–
Cortellini 2018 [98]	–	81	–	69,1%

Publikacja	Liczba pacjentów w stadium IIIB/IV	Liczba pacjentów w stadium IV	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	
			Stadium IIIB/IV	Stadium IV
Lee 2018 [52], de Castro 2017 [53]	484	–	85,7%	–
Peters 2017 [54]	1995	–	69,4%	–
Czyżykowski 2016 [55]	50	–	86,0%	–
Średnia ważona			74,6%	84,8%

Tabela 45.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	Źródło
Wariant podstawowy	74,6%	Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016
Wariant minimalny (wariant G1)	69,4%	Peters 2017
Wariant maksymalny (wariant G2)	90,2%	Barni 2015

2.5.11. Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1

W analizie uwzględniono odsetek pacjentów wykonujących test w celu określenia stopnia ekspresji PD-L1 na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego wynoszący 83%. Odsetek ten jest spójny z założonym odsetkiem pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR (por. rozdz. 2.5.6).

W ramach wariant H1 analizy wrażliwości uwzględniono odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1 wynoszący 47,05% spójnie z założeniem dotyczącym testowania EGFR. Dodatkowo w ramach wariant H2 analizy wrażliwości przetestowano sytuację, w której u wszystkich pacjentów zostanie wykonany test w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych, przy jednoczesnym założeniu 100% odsetka wykonywania testu na obecność mutacji EGFR (Tabela 46).

Tabela 46.
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR oraz odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1

Wariant analizy	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR	Odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1
Wariant podstawowy	83%	83%
Wariant minimalny (wariant H1)	47,05%	47,05%
Wariant maksymalny (wariant H2)	100%	100%

2.5.12. Podsumowanie

Na podstawie odnalezionych danych wyznaczono liczebność populacji docelowej na 2 483 w 2020 roku i 2 499 w 2021 roku (Tabela 47). 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.

Tabela 47.
Liczebność populacji docelowej

	2020	2021	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	22 461	22 608	Krajowy Rejestr Nowotworów - prognoza
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	85%		Maksymalny odsetek z przeglądu literatury
Liczba pacjentów z NDRP	19 092	19 216	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	60,5%		Ramlau 2017
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	11 542	11 618	
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	7 549	7 599	
Odsetek pacjentów z progresją I-III → IV	33,2%		Sugimura 2007
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	2 505	2 521	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	14 047	14 139	
Odsetek pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP	53,7%		Adamowicz 2017, Socha 2013, Kasprzyk 2015, Opoka 2013
Liczba pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP	7 545	7 594	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR	83%		Dane od Zamawiającego
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR	6 262	6 303	
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	85,0%		McKay 2016, Schuette 2015, Abernethy 2017
Liczba pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	5 326	5 360	
Odsetek pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1	96,6%		Dugay 2017, Marchetti 2017, Joshi 2019
Liczba pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1	5 146	5 180	
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	77,9%		Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013, Abernethy 2017
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	4 008	4 035	
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	74,6%		Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	2 991	3 011	
Odsetek pacjentów testowanych ze względu stopień ekspresji PD-L1	83%		Dane od Zamawiającego

	2020	2021	Źródło
Liczebność populacji docelowej	2 483	2 499	

W tabeli poniżej zestawiono liczebności populacji docelowej przy uwzględnieniu wariantów A-H analizy wrażliwości (Tabela 48). Minimalną liczebność pacjentów generuje wariant H1, maksymalną natomiast – wariant H2.

Tabela 48.
Liczebność populacji docelowej – warianty analizy wrażliwości

	2020	2021
Analiza podstawowa	2 483	2 499
Wariant A1	2 337	2 352
Wariant B1	2 111	2 125
Wariant C1	2 874	2 893
Wariant D1	1 541	1 551
Wariant E1	2 319	2 334
Wariant F1	2 276	2 291
Wariant G1	2 308	2 323
Wariant G2	3 000	3 020
Wariant H1	798	803
Wariant H2	3 604	3 627

2.5.13. Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1

Obecnie pembrolizumab w monoterapii finansowany jest w ramach programu lekowego B6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*. Kwalifikowani są do niego dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP, w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS. Ponadto na podstawie analizy ekonomicznej [99] dostępne są krzywe efektywności dla następujących subpopulacji pacjentów:

- pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$,
- pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%,
- pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 9 publikacji raportujących dane dotyczące ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP, w tym 4 raportujące odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach NDRP $\geq 50\%$ komórek oraz $\geq 1\%$ komórek – Garon 2015 [100], Herbst 2016 [31], Gandhi 2018 [101], Langer 2016 [4] (Tabela 49). Ponadto publikacje Gandhi 2018 oraz Langer 2016 obejmują

pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. Ze względu na definicję populacji docelowej w niniejszej analizie oraz refundację pembrolizumabu w scenariuszu istniejącym w populacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ komórek, w analizie podstawowej konserwatywnie uwzględniono niższy odsetek opisujący tych pacjentów w populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym – z badania Langer 2016 (Tabela 50). W analizie wrażliwości uwzględniono rozkłady pacjentów przy którym uzyskano maksymalną oraz minimalną różnicę w wydatkach całkowitych – odpowiednio z badania Gandhi 2018 oraz Garon 2015.

Tabela 49.
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1

Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
	$\geq 1\%$ komórek	$\geq 5\%$ komórek	$\geq 50\%$ komórek
NDRP			
McLaughlin 2016 [102]		Ogółem: 25%	
D'Incecco 2015 [103]		Ogółem: 45%–50%	
Garon 2015 [100]	60,8%	bd	23,2%
ASCO Annual Meeting 2015 [104]		Ogółem 71%	
Velcheti 2014 [105]		Ogółem: 25-36%	
Herbst 2016 [31]	66%	bd	28%
Reck 2016 [106]	bd	bd	30,2%
NDRP-NP			
Gandhi 2018 [101]	63%	bd	33%
Langer 2016 [4]	65%	bd	30%

bd – brak danych

Tabela 50.
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP			Źródło
	<1%	1–49%	$\geq 50\%$	
Wariant podstawowy	35,0%	35,0%	30,0%	Langer 2016
Wariant minimalny	37,0%	30,0%	33,0%	Gandhi 2018
Wariant maksymalny	39,2%	37,6%	23,2%	Garon 2015

Poniżej zestawiono liczebność populacji docelowej w latach 2020-2021 z uwzględnieniem poziomu ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP (Tabela 51).

Tabela 51.
Liczebność populacji docelowej ze względu na poziom ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP

Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP	Liczebność populacji docelowej	
	2020	2021
Wariant podstawowy		
<1% komórek	869	875
1-49% komórek	869	875
≥50% komórek	745	750
Wariant minimalny		
<1% komórek	919	925
1-49% komórek	745	750
≥50% komórek	819	825
Wariant maksymalny		
<1% komórek	973	980
1-49% komórek	933	940
≥50% komórek	576	580

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: ≥50%, 1–49% oraz <1%. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA. Kryteria kwalifikacji do leczenia wnioskowaną terapią skojarzoną określają konieczność przeprowadzenia testu poziomu ekspresji PD-L1 oraz przypisania pacjenta do jednego z wymienionych wyżej poziomów tego parametru.

2.6. Rozpowszechnienie uwzględnionych opcji terapeutycznych

W celu odnalezienia danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w I i kolejnych liniach leczenia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono przeszukanie w bazie PubMed [75] (rozd. A.1). Do analizy włączono 3 publikacje: Schnabel 2012 [107], Barni 2015 [50] i Gridelli 2011 [32].

Scenariusz istniejący

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w scenariuszu istniejącym przyjęto, że pacjenci z ekspresją PD-L1 <50% komórek będą stosować chemioterapię opartą na związkach platyny (P-CTH). Ponadto założono, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% będzie stosowało pembrolizumab w monoterapii jako najbardziej skuteczną spośród dostępnych metod leczenia.

Rozpowszechnienie schematów chemioterapii w I linii ustalono w oparciu o polskie dane dotyczące rozpowszechnienia schematów zawierających platyny na podstawie publikacji Schnabel 2012 [107] (Tabela 52). Postępowanie takie wiąże się z założeniem, że wszyscy pacjenci w I linii stosują P-CTH, co jest zbieżne z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia NDRP. Ponieważ w badaniu Schnabel 2012 nie wyróżniono poszczególnych rodzajów taksanów stosowanych u pacjentów, podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany ustalono w oparciu o dane z badania Barni 2015 [50] (badanie włoskie przeprowadzone w 2010 roku, Tabela 53).

Tabela 52.
Dane z badania Schnabel 2012 uwzględnione w analizie

Pochodna platyny w schemacie	Liczba pacjentów stosujących dany schemat (%)			
	Pemetreksed + Platyny	Gemcytabina + Platyny	Taksany + Platyny	Winorelbina + Platyny
Karboplatyna	4 (3,6%)	5 (4,5%)	0 (0,0%)	28 (25,0%)
Cisplatyna	18 (16,1%)	9 (8,0%)	3 (2,7%)	45 (40,2%)

Dane z 7 polskich ośrodków

Tabela 53.
Dane z badania Barni 2015 uwzględnione w analizie

Schemat zawierający taksany	Liczba pacjentów stosujących dany schemat (%)
DCT+CIS	7 (87,5%)
PAC+CIS	1 (12,5%)

DCT – docetaksel, PAC – paklitaksel, CIS – cisplatyna

Do badania Schnabel 2012 włączona zarówno pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, jak i płaskonabłonkowym. Biorąc pod uwagę fakt, że pemetreksed nie jest stosowany u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, przyjęcie danych z tego badania skutkuje zaniżeniem odsetka pacjentów stosujących pemetreksed w populacji docelowej. Ze względu na wyższe koszty chemioterapii opartej na PMX w porównaniu z innymi schematami chemioterapii (por. rozdz. 2.10.1.2), przyjęcie rozkładu poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym zgodnie z badaniem Schnabel 2012 stanowi podejście konserwatywne.

Otrzymane udziały zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 55).

Tabela 54.
Rozpowszechnienie poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym

	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%
PEMBR	0,0%	100,0%
PMX+CIS	16,1%	–
PMX+CRB	3,6%	–
GEM+CIS	8,0%	–
GEM+CRB	4,5%	–

	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%
DCT+CIS	2,3%	–
PAC+CIS	0,3%	–
DCT+CRB	0,0%	–
PAC+CRB	0,0%	–
WIN+CIS	40,2%	–
WIN+CRB	25,0%	–

GEM – gemcytabina, PAC – paklitaksel, PMX – pemetreksed, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyna, DCT – docetaksel, WIN – winorelbina

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% będzie stosowało PEMBR+PP jako najbardziej skuteczną spośród dostępnych metod leczenia (Tabela 55).

W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR+PP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Odnajdzone opinie ekspertów na temat stosowania PEMBR wskazują, że w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% wskazane jest stosowanie PEMBR w monoterapii, a jedynie pacjenci wymagający szybkiej odpowiedzi na leczenie powinni otrzymać PEMBR skojarzony z chemioterapią [108–112]. Najprawdopodobniej zatem przyjęty w analizie odsetek pacjentów leczonych PEMBR+PP jest zawyżony i założenie takie stanowi podejście konserwatywne. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR+PP, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze przy założeniu wartości w zakresie 0-100% (Tabela 55).

Tabela 55.
Rozpowszechnienie PEMBR+PP w scenariuszu nowym

	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%
Analiza podstawowa		
PEMBR+PP	100,0%	50,0%
PEMBR	–	50,0%
Wariant minimalny		
PEMBR+PP	100,0%	0%
PEMBR	–	100%
Wariant maksymalny		
PEMBR+PP	100,0%	100%
PEMBR	–	0%

Rozkład pacjentów stosujących pembrolizumab skojarzony z pemetreksedem i pochodną platyny ze względu na stosowanie w tym schemacie cisplatynę i karboplatynę przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [99] (Tabela 56).

Tabela 56.
Rozkład stosowania cisplatyny i karboplatyny wśród pacjentów leczonych PEMBR+PP

	Odsetek pacjentów
PEMBR+PMX+CIS	27,7%
PEMBR+PMX+CRB	72,3%

2.7. Efektywność

W obliczeniach BIA wykorzystano następujące krzywe z modelu ekonomicznego wyznaczone na podstawie badań klinicznych KN189 i KN024 [99]:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*),
- przeżycie po progresji,
- czas trwania leczenia (ToT, *time on treatment*).

Krzywe zostały dopasowane do następujących subpopulacji pacjentów:

- pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$,
- pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%,
- pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$.

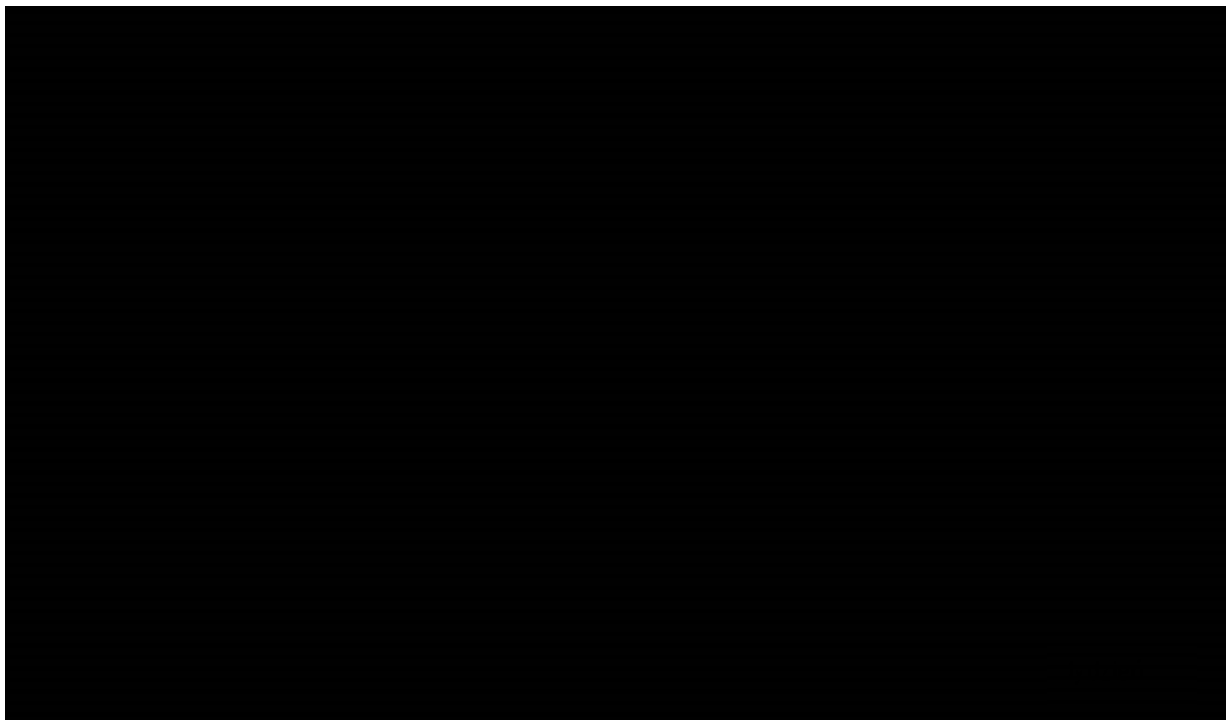
W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant K) uwzględniono alternatywne rozkłady kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym jednokierunkowej analizy wrażliwości opracowanej w ramach analizy ekonomicznej [99], rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych.

Zastosowanie danych z badania KN189 w analizie stanowi podejście konserwatywne, ponieważ może prowadzić do zawyżenia efektywności w ramieniu P-CTH ze względu na prawdopodobnie dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą PMX w porównaniu z pacjentami, u których terapia podtrzymująca nie jest stosowana.

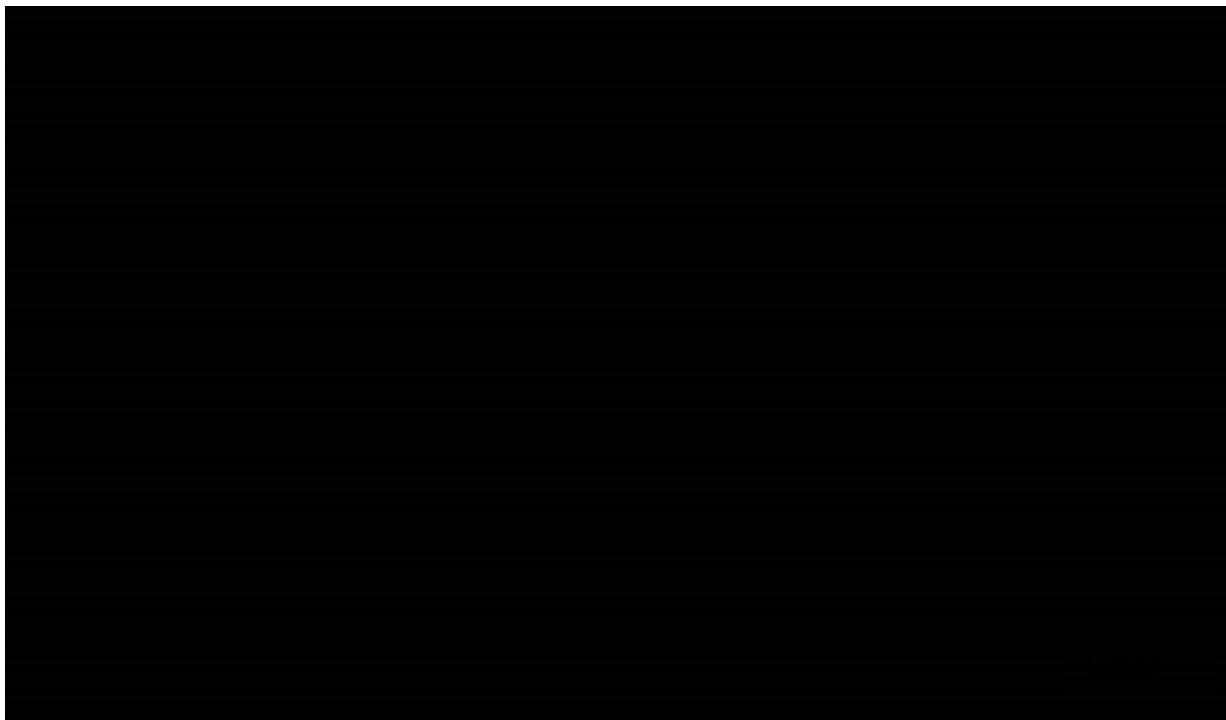
2.7.1. Przeżycie wolne od progresji

Krzywe określające przeżycie wolne od progresji dla poszczególnych terapii w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [99] przedstawiono na wykresach poniżej (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3).

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji – PEMBR+PP



Wykres 2.
Przeżycie wolne od progresji – P-CTH



Wykres 3.
Przeżycie wolne od progresji – PEMBR

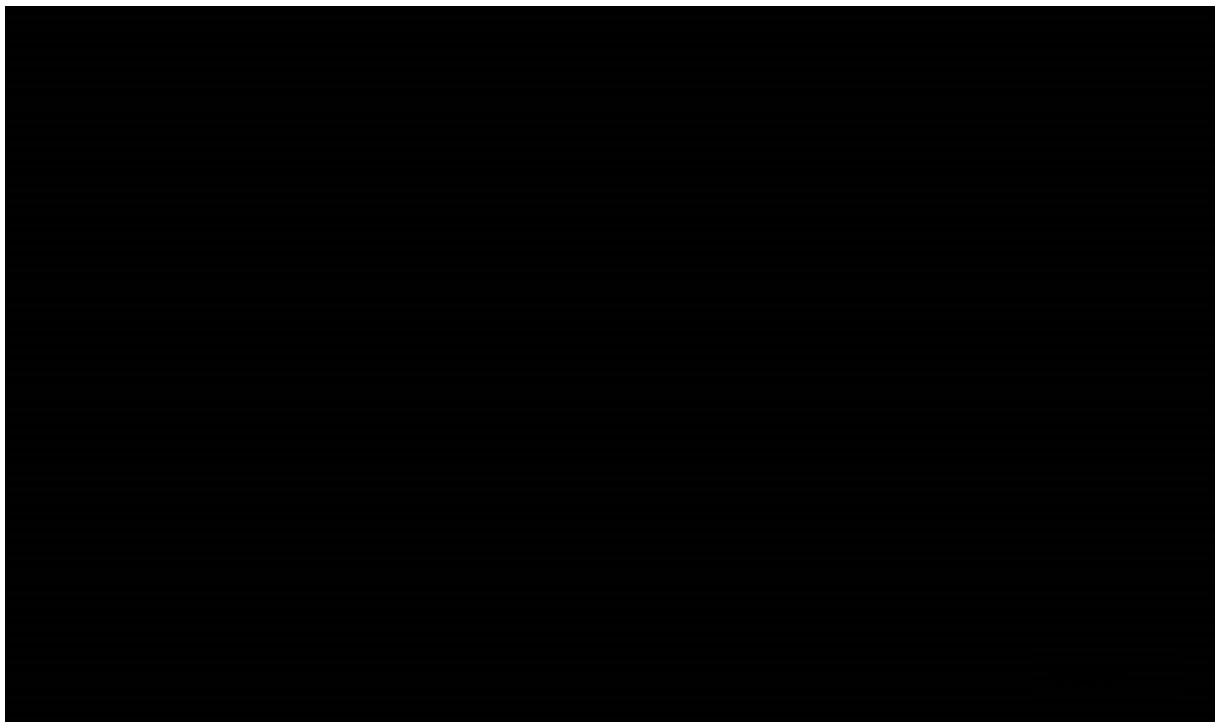


2.7.2. Przeżycie po progresji

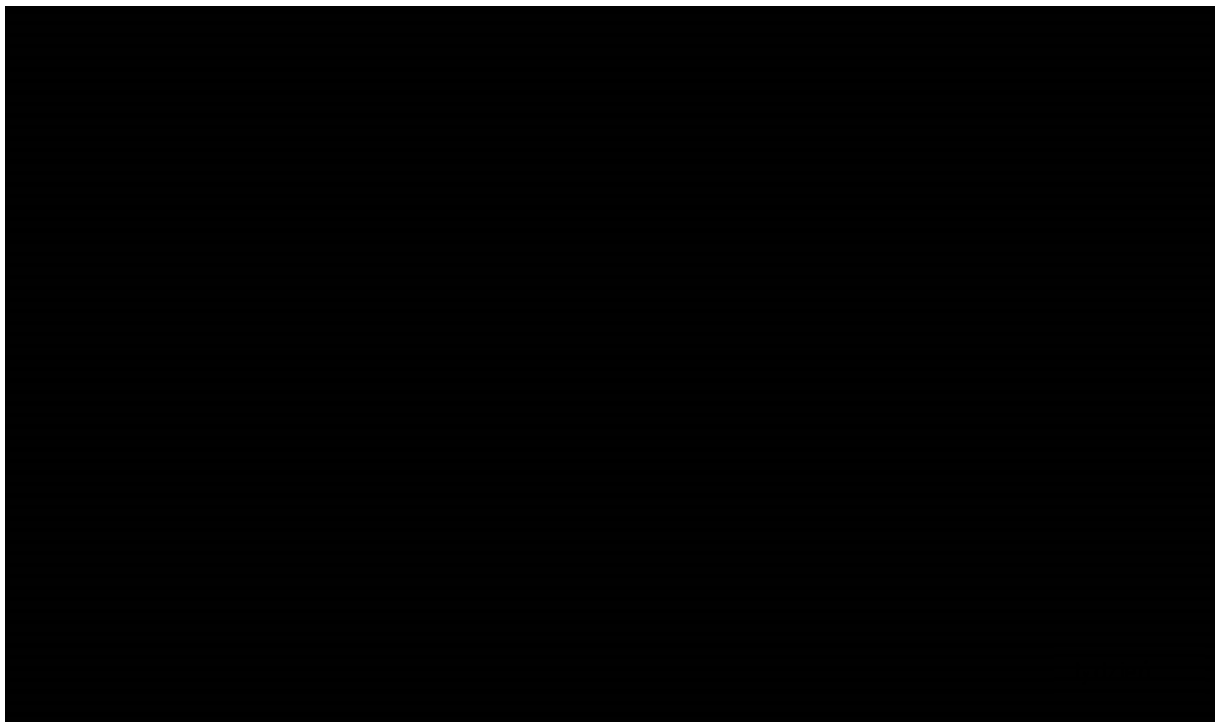
Krzywa przeżycia po progresji została wykorzystana do naliczenia pacjentom kosztów monitorowania po progresji choroby.

Krzywe określające przeżycie po progresji dla poszczególnych terapii w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [99] przedstawiono na wykresach poniżej (Wykres 4, Wykres 5, Wykres 6)

Wykres 4.
Przeżycie po progresji – PEMBR+PP



Wykres 5.
Przeżycie po progresji – P-CTH



Wykres 6.
Przeżycie po progresji – PEMBR



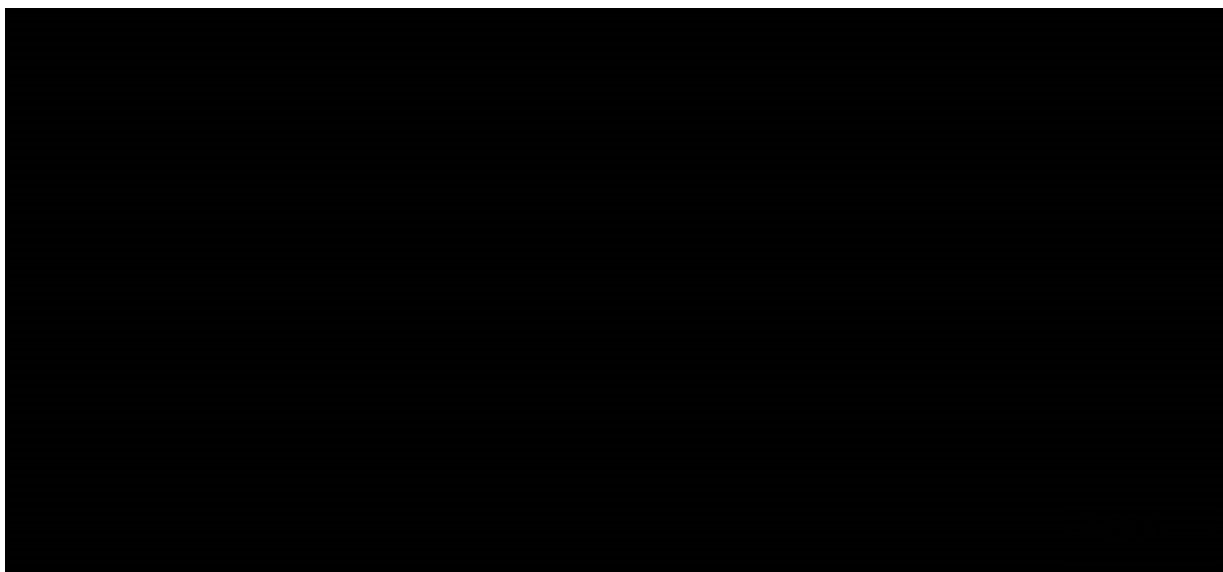
2.7.3. Czas trwania leczenia

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego [71] stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią powinno być prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

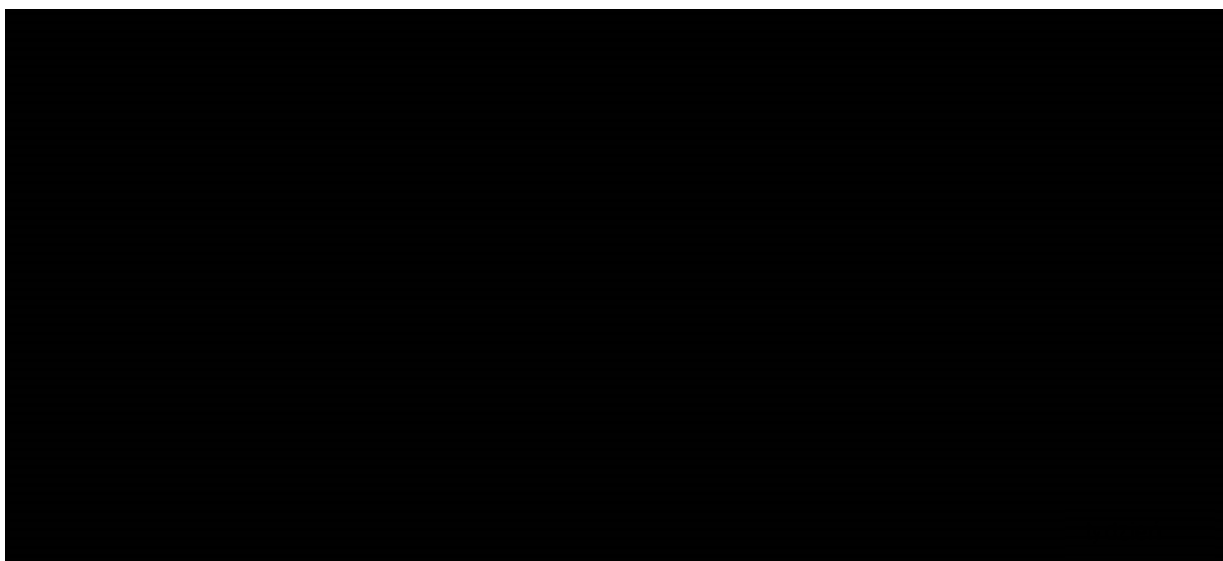
Czas trwania terapii PEMBR+PP i P-CTH został wyznaczony zgodnie z krzywą ToT zaczerpniętą z modelu ekonomicznego [99] (Wykres 7, Wykres 8). W subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS ≥ 50 czas trwania terapii PEMBR+PP modelowano z zastosowaniem krzywej PFS.

W każdym tygodniu analizy do liczby pacjentów rozpoczynających leczenie PEMBR+PP, PP lub PEMBR został zastosowany odpowiedni odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach terapii zgodny z rozważaną krzywą.

Wykres 7.
Czas trwania leczenia – PEMBR+PP



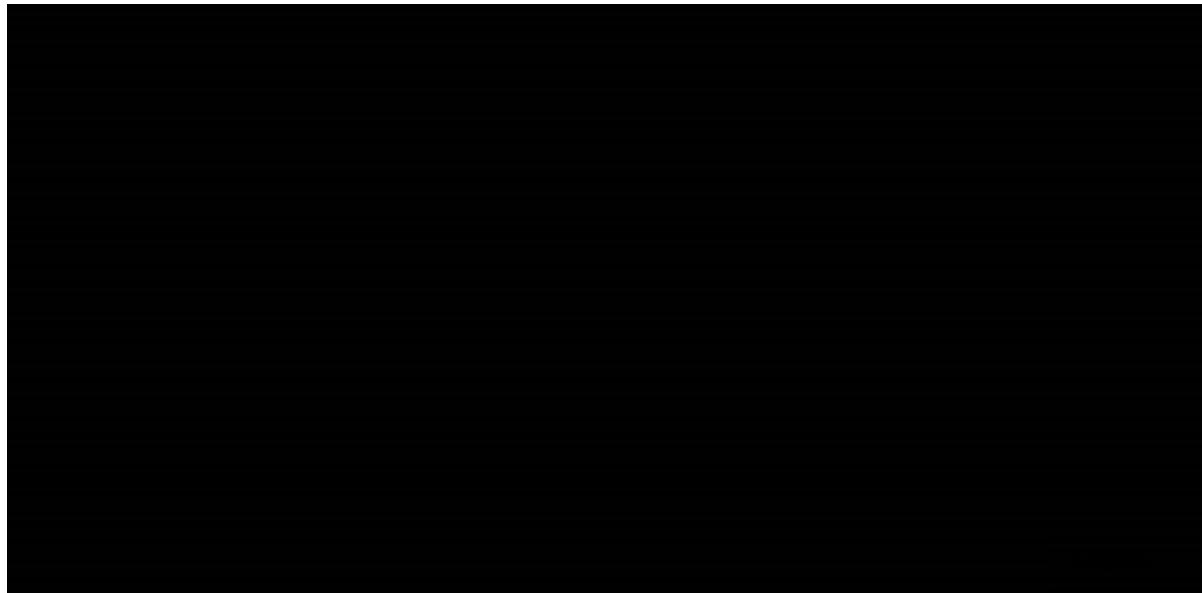
Wykres 8.
Czas trwania leczenia – P-CTH



Maksymalny czas trwania chemioterapii określono na 4 cykle zarówno w ramieniu PEMBR+PP, jak i P-CTH [99]. W badaniu KN189 pacjenci po zakończeniu 4 cykli chemioterapii otrzymywali leczenie podtrzymujące z zastosowaniem PMX, co zostało uwzględnione w niniejszej analizie w ramieniu PEMBR+PP. W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono możliwości otrzymywania takiej terapii w ramieniu P-CTH ze względu na aktualny brak finansowania PMX w takim wskazaniu w Polsce [12]. Możliwość otrzymania leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PMX w ramieniu P-CTH została uwzględniona w ramach wariantu L1 analizy wrażliwości.

Czas trwania leczenia pembrolizumabem w monoterapii przyjęto na podstawie krzywej PFS, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [99] (Wykres 9).

Wykres 9.
Czas trwania leczenia – PEMBR



2.8. Kolejne linie leczenia

Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu PEMBR+PP lub PEMBR w monoterapii w I linii leczenia ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii P-CTH w I linii leczenia na podstawie danych przedstawionych w rozdziale 2.6. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r. [12] pemetreksed drugiej linii leczenia NDRP stosowany jest w monoterapii. W związku z tym rozpowszechnienie w odnalezionych badaniach zmodyfikowano tak, aby odzwierciedlić powyższe zasady.

Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu P-CTH w I linii leczenia ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii CTH w II linii leczenia. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie włoskiego badania Gridelli 2011 [32]. W przypadku terapii II linii część pacjentów stosowała schemat zawierający karboplatynę, paklitaksel i bewacyzumab. W niniejszej analizie pacjentów tych rozłożono proporcjonalnie pomiędzy pozostałe schematy chemioterapii. Analogiczne postępowanie przyjęto w przypadku pacjentów, którzy w II linii terapii stosowali niwolumab, który nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej niniejszej analizy.

Dodatkowo w przypadku stosowania w I linii P-CTH uwzględniono możliwość zastosowania w II linii schematu nintedanib+docetaksel w ramach programu lekowego B.63. Za względu na brak danych pozwalających na określenie udziału tego schematu w terapii w ramach kolejnych linii uwzględniono odsetek wyznaczony na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla nintedanibu [113], tj. 30%. Udziały pozostałych schematów w kolejnych liniach leczenia po zastosowaniu w I linii P-CTH zostały odpowiednio przeskalowane tak, aby ich łączny udział wyniósł 70%.

Ostateczne udziały leków w kolejnych liniach leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Rozpowszechnienia terapii w kolejnych liniach leczenia

	Po stosowaniu w I linii P-CTH	Po stosowaniu w I linii PEMBR+PP / PEMBR
GEM+CIS	0,0%	8,0%
GEM+CRB	0,0%	4,5%
DCT+CIS	0,0%	2,3%
PAC+CIS	0,0%	0,3%
DCT+CRB	0,0%	0,0%
PAC+CRB	0,0%	0,0%
WIN+CIS	0,0%	40,2%
WIN+CRB	0,0%	25,0%
Nintedanib+DCT	30,0%	0,0%
PMX	28,0%	19,6%
DCT	23,0%	0,0%
GEM	9,5%	0,0%
WIN	9,5%	0,0%

GEM – gemcytabina, PAC – paklitaksel, PMX – pemetreksed, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyna, DCT – docetaksel, WIN – winorelbina

W kolejnych liniach po PEMBR+PP pacjenci mają możliwość zastosowania jedynie schematów chemioterapii, natomiast pacjenci po P-CTH stosują również droższą terapię z zastosowaniem nintedanibu. Można się zatem spodziewać oszczędności płatnika w zakresie wydatków na kolejne linie leczenia w przypadku objęcia refundacją schematu PEMBR+PP.

W celu oszacowania kosztów terapii stosowanych w kolejnych liniach niezbędne było również określenia odsetków pacjentów stosujących terapię w kolejnych liniach oraz średniego czasu trwania terapii w kolejnych liniach zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [99] (Tabela 58).

Tabela 58.
Parametry dotyczące stosowanie kolejnych liniach leczenia

Parametr	PEMBR+PP / PEMBR	P-CTH
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii)	45,8%	56,5%
Średni czas trwania terapii CTH w kolejnych liniach (dni)	146	72

2.9. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków składających się na standard postępowania w niniejszej analizie określono bazując głównie na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku [97], ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania, co najlepiej odpowiada definicji populacji docelowej. W przypadku karboplatyny dawkę można obliczyć z zastosowaniem tzw. wzoru Calverta jako iloczyn docelowego poziomu AUC oraz poziomu GFR (*glomerular filtration rate*) pacjenta. Zalecenia PTOK 2013 [97] wskazują docelowo AUC6, jednak z uwagi na brak danych o poziomie GFR w populacji docelowej, nie można ustalić jednoznacznie dawki karboplatyny. Przyjęto zatem dawkę 550 mg za autorami oryginalnego modelu. Należy zaznaczyć, że wartość ta mieści się w oczekiwanym zakresie. Dawkowanie pembrolizumabu oraz nintedanibu określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [14, 114]. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 59).

Tabela 59.
Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
Pembrolizumab w schemacie PEMBR+PP	IV	200	mg	Raz na 3 tygodnie
Pembrolizumab w monoterapii	IV	200	mg	Raz na 3 tygodnie
Gemcytabina	IV	1250	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu
Paklitaksel	IV	200	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Pemetreksed	IV	500	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Cisplatyna ^a	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Karboplatyna	IV	550	mg	Raz na 3 tygodnie
Docetaksel	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Winorelbina (w monoterapii)	IV	25	mg/m ²	Raz na tydzień
Winorelbina (w skojarzeniu)	IV	25	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu
Nintedanib	IV	400	mg	Dni 2.-21. w 3 tygodniowym cyklu

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

W przypadku stosowania DCT oraz PMX zaleca się podanie dodatkowej premedykacji. W terapii DCT stosuje się dodatkowo doustny kortykosteroid w dawce 16 mg na dobę, zaś w przypadku PMX w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę. Podanie deksametazonu powinno nastąpić w dniu poprzedzającym zastosowanie DCT lub PMX, w dniu zastosowania leku oraz w dniu następnym [67–70, 115]. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci przyjmujący PMX powinni również otrzymać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i witaminę B12. Zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego kwas foliowy i witamina B12 powinny być przyjmowane nie tylko podczas stosowania PMX, ale również przed pierwszą dawką i po podaniu ostatniej dawki PMX [67–70]. Ze względu na strukturę

Tabela 62.
Koszt terapii pembrolizumabem

	Cena za mg substancji	Koszt 3 tygodniowej terapii

2.10.1.2. Koszty chemioterapii

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione ceny następujących leków chemoterapeutycznych: winorelbiny (WIN), gemcitabiny (GEM), paklitakselu (PAC), cisplatyny (CIS), karboplatyny (CRB), pemetreksedu (PMX) oraz docetakselu (DCT).

Wykorzystując Charakterystyki Produktów Leczniczych [115–119] oraz wytyczne PTOK [120] określono dawkowanie poszczególnych schematów P-CTH uwzględnionych w analizie (por. rozdz. 2.9). W obliczeniach przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [99], że średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP wynosi 1,82 m². Dawkowanie leków zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

Tabela 63.
Dawkowanie leków w schematach P-CTH

Substancja	Maksymalna liczba cykli leczenia	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka	Jednostka
WIN			2	25	mg/m ²
GEM			2	1250	mg/m ²
PAC			1	200	mg/m ²
PMX	4	3	1	500	mg/m ²
DCT			1	75	mg/m ²
CIS			1	75	mg/m ²
CRB			1	550	mg

GEM – gemcytabina, PAC – paklitaksel, PMX – pemetreksed, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyna, DCT – docetaksel, WIN – winorelbina

Wszystkie uwzględnione substancje są refundowane w leczeniu raka płuc w ramach katalogu chemioterapii (WIN, GEM, PAC, CIS, CRB, PMX, DCT), dlatego całkowite koszty terapii tymi lekami ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty jednostkowe chemioterapii

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					Obw. MZ	Dane NFZ (DGL)
1020.0 Gemcitabinum						
GEMCIT	5909990775200	19,28 zł	1 336	128,79 zł		
GEMCIT	5909990775224	70,88 zł	0	0,00 zł		
GEMCIT	5909990818143	130,41 zł	0	0,00 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976096	124,74 zł	540 521	23 808,56 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976102	176,90 zł	25 678 842	1 144 114,99 zł	0,10 zł	0,05 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976089	88,45 zł	19 318 340	997 352,45 zł		
Gemcitabine Accord	5909990976072	18,71 zł	1 725 338	121 467,27 zł		
Gemsol	5909990871032	113,40 zł	14 966 825	733 382,47 zł		
Gemsol	5909990871049	226,80 zł	45 266 491	2 237 969,70 zł		
Gemsol	5909990870998	28,35 zł	2 149 216	155 195,11 zł		
1032.0 Paclitaxelum						
Paclitaxel-Ebewe	5909990018383	34,02 zł	66 282	32 323,00 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018390	113,40 zł	1 208 409	499 628,96 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018406	170,10 zł	324 510	126 969,84 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018420	340,20 zł	6 122 973	2 130 162,54 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874347	28,35 zł	0	0,00 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874446	317,52 zł	2 361 763	563 882,00 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874361	55,57 zł	642 151	225 416,81 zł	0,76 zł	0,35 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874385	79,38 zł	0	0,00 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874408	158,76 zł	2 241 644	598 085,45 zł		
Paclitaxelum Accord	5909991037086	79,38 zł	176 166	86 315,81 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840267	15,31 zł	104 767	47 816,76 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840274	51,03 zł	2 054 353	729 517,48 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840281	153,09 zł	2 826 715	991 807,95 zł		
Paclitaxelum Accord	5909991037093	272,16 zł	2 387 429	848 328,47 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					Obw. MZ	Dane NFZ (DGL)
Sindaxel	5909990976010	42,78 zł	5 878	4 817,02 zł		
Sindaxel	5909990976027	104,78 zł	93 348	35 749,23 zł		
Sindaxel	5909990976034	885,65 zł	91 393	64 305,30 zł		
Sindaxel	5909990668878	309,58 zł	522 704	399 833,24 zł		
1034.0 Pemetreksed						
Pemetreksed Adamed	5909991253820	4 380,08 zł	253 600	115 592,47 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253813	2 190,04 zł	618 301	1 299 493,04 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253806	438,01 zł	177 152	451 773,15 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724613	438,01 zł	631 980	573 753,51 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724736	4 380,08 zł	630 185	311 614,71 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724620	2 190,04 zł	1 559 121	1 440 577,43 zł		
Pemetrexed Alvogen	5909991258597	2 190,04 zł	5 070	1 919,99 zł		
Pemetrexed Alvogen	5909991258573	438,01 zł	2 745	996,91 zł		
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991289393	396,90 zł	93 144	46 419,70 zł	4,35 zł	1,04 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991289409	2 041,20 zł	403 113	164 700,51 zł		
Pemetrexed Glenmark	5902020241522	438,01 zł	59 612	73 421,57 zł		
Pemetrexed Glenmark	5902020241539	2 190,04 zł	224 500	196 761,46 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706079	438,01 zł	301 208	385 180,37 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706086	2 190,04 zł	928 614	1 056 666,31 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706093	4 380,08 zł	138 911	131 967,33 zł		
Pemetrexed Zentiva	5909991270414	1 701,00 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Zentiva	5909991270407	340,20 zł	0	0,00 zł		
1008.0 Cisplatinum						
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	75,98 zł	3 315 817	1 722 806,19 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	9,48 zł	132 595	108 817,81 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	44,23 zł	1 902 430	1 122 506,37 zł		
Cisplatin Teva	5909990722600	9,07 zł	2 745	2 228,11 zł		
Cisplatin Teva	5909990722631	34,02 zł	109 883	59 799,33 zł	0,75 zł	0,51 zł
Cisplatin Teva	5909990722648	68,04 zł	305 678	137 195,66 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838752	18,14 zł	0	0,00 zł		
Cisplatinum Accord	5909990894772	65,77 zł	2 191 180	939 108,38 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838769	32,89 zł	704 209	326 987,49 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838745	6,57 zł	135 645	84 540,69 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					Obw. MZ	Dane NFZ (DGL)
1005.0 Carboplatinum						
Carbomedac	5909990816156	19,16 zł	0	0,00 zł		
Carbomedac	5909990816194	273,29 zł	1 015 524	270 800,00 zł		
Carbomedac	5909990816187	182,57 zł	4 551 469	1 188 487,72 zł		
Carbomedac	5909990816170	107,16 zł	1 242 312	292 594,68 zł		
Carbomedac	5909990816163	41,96 zł	450	40,82 zł		
Carboplatin Accord	5909990851058	138,35 zł	5 984 362	1 291 548,19 zł		
Carboplatin Accord	5909990776733	38,56 zł	1 709 124	414 867,90 zł		
Carboplatin Accord	5909990776740	110,00 zł	9 807 880	2 169 769,25 zł		
Carboplatin Accord	5909990776726	13,61 zł	352 099	89 751,80 zł	0,26 zł	0,23 zł
Carboplatin - Ebewe	5909990450022	48,76 zł	237 401	67 616,34 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990662753	197,32 zł	2 019 044	485 929,94 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450039	147,42 zł	1 174 279	309 049,03 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450015	25,85 zł	46 935	14 065,83 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990662760	283,50 zł	0	0,00 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477418	26,08 zł	165 564	46 251,08 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477432	107,40 zł	3 641 847	815 953,49 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477425	44,01 zł	676 361	168 132,36 zł		
1013.0 Docetaxelum						
Docetaxel Accord	5909990994601	272,16 zł	1 469 726	1 024 308,83 zł		
Docetaxel Accord	5909990994557	34,02 zł	241 451	187 743,11 zł		
Docetaxel Accord	5909990994564	136,08 zł	598 605	427 757,11 zł	2,40 zł	0,75 zł
Docetaxel - Ebewe	5909990777006	62,37 zł	101 717	101 626,63 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777020	249,48 zł	854 829	703 409,36 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990850280	498,96 zł	1 284 673	969 809,71 zł		
1042.1 Vinorelbium inj						
Navelbine	5909990173617	226,80 zł	74 223	175 316,53 zł		
Navelbine	5909990173624	1 134,00 zł	480 489	1 109 246,19 zł		
Navirel	5909990573349	1 134,00 zł	528 177	904 971,15 zł		
Navirel	5909990573325	226,80 zł	40 294	83 812,12 zł	2,27 zł	2,06 zł
Neocitec	5909990668045	22,68 zł	68 962	165 452,45 zł		
Neocitec	5909990668052	113,40 zł	262 725	562 154,92 zł		
Vinorelbine Accord	5909991314439	22,68 zł	5 981	12 551,44 zł		
Vinorelbine Accord	5909991314446	113,40 zł	37 776	79 651,70 zł		

Poniżej (Tabela 65) przedstawiono koszty substancji stosowanych w ramach terapii standardowej uwzględnione w analizie.

Tabela 65.
Średnia cena za mg chemioterapii

Substancja czynna	Średnia cena za mg	
Gemcytabina	0,10 zł	0,05 zł
Paklitaksel	0,76 zł	0,35 zł
Pemetreksed	4,35 zł	1,04 zł
Cisplatyna	0,75 zł	0,51 zł
Karboplatyna	0,26 zł	0,23 zł
Docetaksel	2,40 zł	0,75 zł
Winorelbina	2,27 zł	2,06 zł

a) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

Wykorzystując powyższe dane obliczono średni 3-tygodniowy koszt P-CTH u jednego pacjenta wykorzystany w analizie (Tabela 66).

Tabela 66.
Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią

Schemat	3-tygodniowy koszt leczenia jednego pacjenta	
PMX+CIS	4 064,45	1 013,62
PMX+CRB	4 106,54	1 072,30
GEM+CIS	572,29	294,50
GEM+CRB	614,37	353,18
DCT+CIS	429,95	172,28
PAC+CIS	380,70	196,48
DCT+CRB	472,04	230,96
PAC+CRB	422,78	255,16
WIN+CIS	308,86	257,69
WIN+CRB	350,95	316,37

a) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

GEM – gemcytabina, PAC – paklitaksel, PMX – pemetreksed, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyna, DCT – docetaksel, WIN – winorelbina

W niniejszej analizie jako chemioterapię skojarzoną z pembrolizumabem uwzględniono koszt schematów PMX+CIS i PMX+CRB – średni koszt PP ważono odsetkami z badania KN189 (odpowiednio 27,7% i 72,3%) [99] (Tabela 67).

Średni koszt P-CTH w I linii wyznaczono na podstawie kosztów przedstawionych w powyższej tabeli oraz rozkładu częstości stosowania poszczególnych schematów przedstawionego w rozdziale 2.6 (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszty chemioterapii – dane uwzględnione w analizie

Schemat		
PP (PMX+CIS/CRB)	4 094,88 zł	1 056,04 zł
P-CTH	1 096,48 zł	427,95 zł

2.10.1.3. Koszty leków dodatkowych

W przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX przez 3 dni, począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania DCT lub PMX, należy dodatkowo zastosować lek z grupy kortykosteroidów. W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymują deksametazon (szczegóły dotyczące dawkowania deksametazonu zamieszczono w rozdziale 2.9). Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci otrzymujący PMX powinni również otrzymywać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i podawaną domięśniowo witaminę B12.

Koszt jednostkowy deksametazonu oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [12], jako średni koszt jednostek zawartych w poszczególnych opakowaniach, ważony wielkością sprzedaży za okres 10.2017–09.2018 [13] (Tabela 68, Tabela 69).

Tabela 68.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Dexamethasone Krka	0,5 mg	20 tabl.	5909991353735	9,20 zł	4,36 zł	4,84 zł
Dexamethasone KRKA	40 mg	20 szt.	5909991297879	553,19 zł	496,30 zł	56,89 zł
Dexamethasone KRKA	8 mg	20 szt.	5909991297633	120,90 zł	109,52 zł	11,38 zł
Dexamethasone KRKA	4 mg	20 szt.	5909991297480	63,37 zł	54,76 zł	8,61 zł
Dexamethasone KRKA	20 mg	20 szt.	5909991297763	286,81 zł	258,37 zł	28,44 zł
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	22,09 zł	11,91 zł	10,18 zł
PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	11,47 zł	4,36 zł	7,11 zł

Tabela 69.
Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Sprzedaż [mg] 07.2017-06.2018	Koszt NFZ/mg	Koszt pacjenta/mg
Dexamethasone Krka	0,5 mg	10 mg	5909991353735	5 510		
Dexamethasone KRKA	40 mg	800 mg	5909991297879	0		
Dexamethasone KRKA	8 mg	160 mg	5909991297633	3 084 800		
Dexamethasone KRKA	4 mg	80 mg	5909991297480	6 481 600	0,64 zł	0,24 zł
Dexamethasone KRKA	20 mg	400 mg	5909991297763	3 822 000		
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 mg	5909990170517	7 033 940		
PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	10 mg	5909990170418	231 850		

Koszt kwasu foliowego oraz witaminy B12 zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [121], ze względu na fakt, iż substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP. W związku z dopuszczalną dawką kwasu foliowego określoną w ChPL [116], do wyznaczenia kosztu jednostkowego wybrano tylko te opakowania leku, w których dawka nie przekracza 1 mg. Z danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna wynika, że poza opakowaniem witaminy B12 zawierającym 5 ampulek po 1 mg dostępne jest również opakowanie zawierające 10 ampulek po 0,1 mg, co oznacza, że pacjent musiałby otrzymać 10 zastrzyków celem zapewnienia mu zalecanej dawki leku. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt opakowania zawierającego 5 ampulek. Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 70).

Tabela 70.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ/mg	Koszt pacjenta/mg
Kwas foliowy					
Folacid 0,4	0,4 mg	30 tabl.	7,70 zł		
Folica	0,4 mg	30 tabl.	6,70 zł		
Folik	0,4 mg	30 tabl.	9,80 zł		
Folik	0,4 mg	60 tabl.	16,23 zł		
Folik	0,4 mg	90 tabl.	21,69 zł	0,00 zł	0,50 zł
Kwas foliowy	0,4 mg	250 tabl.	14,49 zł		
Kwas foliowy 400 µg APTEO	0,4 mg	30 tabl.	3,55 zł		
Kwas foliowy 400 µg APTEO	0,4 mg	90 tal.	9,29 zł		

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ/mg	Koszt pacjenta/mg
Witamina B12					
Vitaminum B12 WZF	500 mcg / ml	5 amp. 2 ml	8,24 zł	0 zł	1,65 zł

Poniżej (Tabela 71) przedstawiono 3-tygodniowy koszt leków dodatkowych w przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX.

Tabela 71.
Koszty leków dodatkowych

Schemat	3-tygodniowy koszt NFZ	3-tygodniowy koszt NFZ+pacjent	Dodatkowy koszt pacjenta przed rozpoczęciem leczenia
Docetaksel			
Deksametazon	30,92 zł	42,39 zł	0,00 zł
Pemetreksed			
Deksametazon	15,46 zł	21,20 zł	0,00 zł
Kwas foliowy	0,00 zł	8,39 zł	2,40 zł
Witamina B12	0,00 zł	0,55 zł	1,65 zł

Średni koszt leków dodatkowych w zależności od stosowanego leczenia ważony rozkładem częstości stosowanych terapii (por. rozdz. 2.6, 2.10.1.2) przedstawiono poniżej (Tabela 72).

Tabela 72.
Średnie koszty leków dodatkowych w zależności od stosowanego leczenia

	Dodatkowy koszt pacjenta przed rozpoczęciem leczenia		3-tygodniowy koszt leków dodatkowych	
	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
PEMBR	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
PEMBR+PP	0,00 zł	4,04 zł	15,46 zł	30,13 zł
P-CTH	0,00 zł	0,79 zł	3,76 zł	6,91 zł

2.10.2. Koszty podania

W analizie przyjęto, iż podanie PEMBR+PP oraz PEMBR w monoterapii odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie tego leku odbywa się w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające

zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [122].

Tabela 73.
Koszt podania leków w programach lekowych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł

Koszt podania P-CTH przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 56/2018/DGL z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [123]. W analizie podstawowej założono, że podanie P-CTH odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie P-CTH odbywa się w ramach świadczenia: podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Tabela 74).

Tabela 74.
Koszt podania chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56	1,00 zł	378,56 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16	1,00 zł	108,16 zł

Na podstawie schematów podawania poszczególnych leków (rozd. 2.9) oraz ich rozpowszechnienia (rozd. 2.6) wyznaczono średni koszt podania (Tabela 75).

Tabela 75.
Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie

Schemat	Koszt świadczenia	Średni koszt podania / 3 tygodnie
Analiza podstawowa		
PEMBR+PP	486,72 zł	486,72 zł
P-CTH	378,56 zł	672,62 zł
PEMBR	486,72 zł	486,72 zł
Analiza wrażliwości		
PEMBR+PP	108,16 zł	108,16 zł
P-CTH	108,16 zł	192,18 zł
PEMBR	108,16 zł	108,16 zł

2.10.3. Koszt badań genetycznych

W analizie założono, że pacjenci kwalifikowani do leczenia z zastosowaniem pembrolizumabu w ramach programu lekowego będą mieć wykonywane następujące badania genetyczne

- badania obecności ekspresji PD-L1,
- badanie mutacji aktywującej genu EGFR,
- badanie rearanżacji w genie ALK,
- badanie rearanżacji w genie ROS-1.

Zgodnie z zarządzeniem nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r., istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [124]. Wykaz świadczeń związanych z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.
Świadczenia związane z badaniem genetycznym w chorobach nowotworowych

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	648,96	1,00 zł	648,96 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1297,92	1,00 zł	1 297,92 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2433,6	1,00 zł	2 433,60 zł

Test na obecność ekspresji PD-L1 wykonywany metodą immunohistochemiczną [125] oraz badanie EGFR, które wykonywane jest metodą PCR [126] można zaliczyć do prostych badań genetycznych. Badania ALK i ROS-1 wykonywane są metodą FISH [127, 128], założono zatem, że jest to złożone badanie genetyczne. Ponieważ powyższe produkty (Tabela 76) nie mogą być wykazywane łącznie, założono, że wszystkie wymienione badania są rozliczane razem w ramach jednego świadczenia: *Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*. Przyjęto, iż badanie to wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: *D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej* w trybie „hospitalizacja < 3 dni” (Tabela 77).

Tabela 77.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1 297,92	1,00 zł	1 297,92 zł
Hospitalizacja – JGP: D28 choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	5.51.01.0004028	2 055 ^a	1,00 zł	2 055,00 zł
Suma				3 352,92 zł

a) wartość punktowa hospitalizacji <3 dni

2.10.4. Koszt monitorowania leczenia i koszt po progresji

Koszt monitorowania leczenia i koszt monitorowania pacjentów po progresji zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [99]. Szczegółowy opis danych przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości kosztów tygodniowych, które zostały uwzględnione w analizie (Tabela 78).

Tabela 78.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Parametr	Koszt tygodniowy
Koszt monitorowania leczenia	PEMBR+PP: 75,26 zł PEMBR: 75,26 zł P-CTH: 31,09 zł
Koszt monitorowania po progresji	75,26 zł

2.10.5. Koszty kolejnej linii leczenia

W analizie uwzględniono leczenie kolejnych linii po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii NDRP. W kolejnych liniach terapii stosowane są schematy:

- P-CTH,
- nintedanib+DCT (po stosowaniu w I linii P-CTH),
- chemioterapia w monoterapii (PMX / DCT / GEM / WIN).

Koszty leków w schematach P-CTH oszacowano w rozdz. 2.10.1.

W poniższych tabelach (Tabela 79, Tabela 80) zestawiono koszty terapii z zastosowaniem schematu nintedanib+DCT. Nintedanib w ramach programu lekowego B.63 jest finansowany ze środków publicznych od 1 lipca 2018 roku. [REDACTED] koszty nintedanibu oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku [12]. [REDACTED]

Tabela 79.
Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib+DCT

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
Nintedanib	1,10 zł	400 mg	20	2 923,20 zł
DCT	2,40 zł	75 mg/m ²	1	109,16 zł
Suma				3 032,96 zł

Tabela 80.
Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib+DCT

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (28 dni)	Koszt tygodniowy
Nintedanib	0,54 zł	400 mg	20	1 427,61 zł
DCT	0,75 zł	75 mg/m ²	1	34,14 zł
Suma				2 956,91 zł

W kolejnych tabelach (Tabela 81, Tabela 82) zestawiono koszty tygodniowe chemioterapii z zastosowaniem PMX / DCT / GEM / WIN stosowanych w monoterapii. Koszty jednostkowe PMX / DCT/ GEM / WIN oszacowano w rozdz. 2.10.1.

Tabela 81.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
PMX	4,35 zł	500 mg/m ²	1	1 320,66 zł
DCT	2,40 zł	75 mg/m ²	1	109,16 zł
GEM	0,10 zł	1250 mg/m ²	2	156,60 zł
WIN	2,27 zł	25 mg/m ²	3	103,19 zł

Tabela 82.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
PMX	1,04 zł	500 mg/m ²	1	314,59 zł
DCT	0,75 zł	75 mg/m ²	1	34,14 zł
GEM	0,05 zł	1250 mg/m ²	2	74,88 zł
WIN	2,06 zł	25 mg/m ²	3	93,91 zł

W ramach kolejnej linii terapii uwzględniono również koszty podania leków oraz dodatkowych leków.

Dla P-CTH koszty podania oszacowano w rozdz. 2.10.2. Koszty podania w przypadku chemioterapii stosowanej w monoterapii wyznaczono analogicznie jak dla P-CTH.

Nintedanib jest finansowany w ramach programu lekowego (B.63. *Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34)*), zatem przyjęto, że podanie nintedanibu odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu [122].

3-tygodniowe koszty związane z leczeniem kolejnych linii zamieszczono poniżej (Tabela 83).

Tabela 83.
Koszty kolejnych linii leczenia

Terapia kolejnej linii	Koszt 3-tygodniowy						
	Koszt leku		Podanie leku	Dodatkowy koszt pacjenta przed rozpoczęciem leczenia		3-tygodniowy koszt leków dodatkowych	
				NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
GEM+CIS	572,29 zł	294,50 zł	757,12 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
GEM+CRB	614,37 zł	353,18 zł	757,12 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
DCT+CIS	429,95 zł	172,28 zł	378,56 zł	0,00 zł	0,00 zł	30,92 zł	42,39 zł
DCT+CRB	472,04 zł	230,96 zł	378,56 zł	0,00 zł	0,00 zł	30,92 zł	42,39 zł
PAC+CIS	380,70 zł	196,48 zł	378,56 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
PAC+CRB	422,78 zł	255,16 zł	378,56 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
WIN+CIS	308,86 zł	257,69 zł	757,12 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
WIN+CRB	350,95 zł	316,37 zł	757,12 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Nintedanib+DCT	9 097,07 zł	4 385,24 zł	486,72 zł	0,00 zł	0,00 zł	30,92 zł	42,39 zł
PMX	3 961,98 zł	943,76 zł	378,56 zł	0,00 zł	4,04 zł	15,46 zł	30,13 zł
DCT	327,47 zł	102,42 zł	378,56 zł	0,00 zł	0,00 zł	30,92 zł	42,39 zł
GEM	469,81 zł	224,64 zł	757,12 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
WIN	309,58 zł	281,74 zł	1 135,68 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki (por. rozdz. 2.7 i 2.9) wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnych linii, osobno dla PEMBR+PP, PEMBR i P-CTH. Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

Interwencja				
PEMBR+PP	3 465 zł	3 475 zł	5 575 zł	5 585 zł
PEMBR	3 465 zł	3 475 zł	5 575 zł	5 585 zł
P-CTH	4 242 zł	4 263 zł	8 766 zł	8 786 zł

2.10.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- anemia,
- trombocytopenia,
- biegunka,
- neutropenia,
- gorączka neutropeniczna,
- zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia),
- zmęczenie,
- astenia,
- hiponatremia.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zgodnie z analizą ekonomiczną [99] (Tabela 85).

Tabela 85.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	PEMBR+PP	P-CTH	PEMBR
Anemia	■	■	■
Astenia	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Duszność	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■	■
Hiponatremia	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■

Założono, że część przypadków zdarzeń niepożądanych wymaga hospitalizacji, a pozostałe leczone są w ramach wizyt ambulatoryjnych. Zgodnie z analizą ekonomiczną [99] określono częstość zdarzeń wymagających hospitalizacji (Tabela 89).

Tabela 86.
Częstość hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie	Odsetek hospitalizacji
Anemia	■
Astenia	■
Biegunka	■
Duszności	■
Zmęczenie	■
Gorączka neutropeniczna	■
Hiponatremia	■
Neutropenia	■
Zapalenie płuc	■
Trombocytopenia	■

W poniższej tabeli (Tabela 87) zestawiono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie hospitalizacji zgodnie z analizą ekonomiczną [99].

Tabela 87.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – hospitalizacje

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji
Anemia	2 137,80 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł
Biegunka	2 899,46 zł
Neutropenia	5 850,92 zł
Gorączka neutropeniczna	5 850,92 zł
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	1 741,67 zł
Duszność	1 974,39 zł
Hiponatremia	1 619,55 zł

W przypadku leczenia w trybie ambulatoryjnym przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Na podstawie zarządzenia 22/2018 Prezesa NFZ [129] przyjęto wartość punktową takiej wizyty (Tabela 88).

Tabela 88.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie ambulatoryjnym

Świadczenie specjalistyczne	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1 zł	33,00 zł

- wariant C: odsetek pacjentów z nawrotem choroby,
- wariant D: odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca,
- wariant E: odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK,
- wariant F: odsetek pacjentów leczonych w I linii,
- wariant G: odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1,
- wariant H: odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR oraz odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1,
- wariant I: rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1,
- wariant J: rozpowszechnienie PEMBR w subpopulacji PD-L1 \geq 50%,
- wariant K: dane z analizy ekonomicznej,
- wariant L: leczenia podtrzymującego z zastosowaniem PMX w ramieniu P-CTH,
- wariant M: koszt podania dawki leków.

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 rozdziale 4. Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

2.13. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 91) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 91.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr		Wartość	Źródło	Referencje
	Liczba nowych rozpoznań raka płuca	2020	22 461	Krajowy Rejestr Nowotworów	[10]
		2021	22 608		
Dane populacyjne	Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)		85%	Maksymalny odsetek z przeglądu literatury	[28, 30, 32, 50, 54, 78–82, 84, 87, 88, 90]
	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV		60,5%	Ramlau 2017	[22]
	Odsetek pacjentów z progresją I-III → IV		33,2%	Sugimura 2007	[23]

Parametr	Wartość	Źródło	Referencje		
Odsetek pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP	53,7%	Adamowicz 2017, Socha 2013, Kasprzyk 2015, Opoka 2013	[24–27]		
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR	83%	Dane od Zamawiającego	–		
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	85,0%	McKay 2016, Schuette 2015, Abernethy 2017	[28–30]		
Odsetek pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1	96,6%	Dugay 2017, Marchetti 2017, Joshi 2019	[47–49]		
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	77,9%	Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013, Abernethy 2017	[28, 30, 32, 33]		
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	74,6%	Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016	[29, 50–55]		
Odsetek pacjentów testowanych ze względu stopień ekspresji PD-L1	83%	Dane od Zamawiającego	–		
Rozkład pacjentów testowanych ze względu stopień ekspresji PD-L1	<1%	35%	Langer 2016	[4]	
	1-49%	35%			
	≥50%	30%			
Rozpowszechnienie PEMBR+PP	Rozpowszechnienie PEMBR+PP w scenariuszu nowym	PD-L1 <50%	100%	Założenie własne	–
		PD-L1 ≥50%	50%		
Dawkowanie PEMBR (łącznie dawka na podanie)	PEMBR w schemacie PEMBR + PP	200 mg	ChPL	[14]	
	PEMBR w monoterapii	200 mg			
Rozkład stosowania cisplatyny i karboplatyny wśród pacjentów leczonych PEMBR+PP	PEMBR+PMX+CIS	27,7%	Analiza ekonomiczna	[99]	
	PEMBR+PMX+CRB	72,3%			
Zużycie zasobów	Dawkowanie leków stosowanych w chemioterapii (łącznie dawka na podanie)	Gemcytabina	1250 mg/m ²	Wytyczne PTOK z 2013 roku, ChPL	[114–120]
		Paklitaksel	200 mg/m ²		
		Pemetreksed	500 mg/m ²		
		Cisplatyna	75 mg/m ²		
		Karboplatyna	550 mg		
		Docetaksel	75 mg/m ²		
		Winorelbina (w monoterapii)	25 mg/m ²		
		Winorelbina (w skojarzeniu)	25 mg/m ²		
	Nintedanib	400 mg			

Parametr	Wartość	Źródło	Referencje		
Udziały schematów w I linii P-CTH	PMX+CIS	16,1%	Schnabel 2012, Barni 2015	[50, 107]	
	PMX+CRB	3,6%			
	GEM+CIS	8,0%			
	GEM+CRB	4,5%			
	DCT+CIS	2,3%			
	PAC+CIS	0,3%			
	DCT+CRB	0,0%			
	PAC+CRB	0,0%			
	WIN+CIS	40,2%			
	WIN+CRB	25,0%			
Udziały schematów stosowanych w II linii CTH	Nintedanib+DCT	30,0%	Gridelli 2011, AW dla nintedanibu	[32, 113]	
	PMX	28,0%			
	DCT	23,0%			
	GEM	9,5%			
	WIN	9,5%			
Udziały schematów stosowanych w II linii po PEMBR+PP / PEMBR w monoterapii	GEM+CIS	8,0%	Schnabel 2012, Barni 2015	[50, 107]	
	GEM+CRB	4,5%			
	DCT+CIS	2,3%			
	PAC+CIS	0,3%			
	DCT+CRB	0,0%			
	PAC+CRB	0,0%			
	WIN+CIS	40,2%			
	WIN+CRB	25,0%			
	PMX	19,6%			
Czas trwania leczenia PEMBR+PP, PEMBR, P-CTH	Krzywe TTD	Projekt PL, Analiza ekonomiczna	[71, 99]		
Czas trwania leczenia w II linii	PEMBR+PP / PEMBR	146 dni	Analiza ekonomiczna	[99]	
	P-CTH	72 dni			
Maksymalna cena hurtowa za opakowanie PEMBR	██████	██████			
Koszty	Cena jednostkowa za mg pozostałych substancji ██████	Gemcytabina	0,05 zł / 0,10 zł	Dane Zamawiającego, Obwieszczenie MZ, Ikar Pro	[12, 13]
		Paklitaksel	0,35 zł / 0,76 zł		
		Pemetreksed	1,04 zł / 4,35 zł		
		Cisplatyna	0,51 zł / 0,75 zł		
		Karboplatyna	0,23 zł / 0,26 zł		
		Docetaksel	0,75 zł / 2,40 zł		

Parametr	Wartość	Źródło	Referencje
	Winorelbina	2,06 zł / 2,27 zł	
Koszty leków dodatkowych za mg pozostałych substancji (NFZ / NFZ + pacjent)	Deksametazon	0,64 zł / 0,88 zł	
	Kwas foliowy	0 zł / 0,50 zł	
	Witamina B12	0 zł / 1,65 zł	
	Koszt podania - PEMBR+PP	486,72 zł / 3 tyg.	
	Koszt podania – P-CTH	672,62 zł / 3 tyg.	
	Koszt podania - PEMBR	486,72 zł / 3 tyg.	
	Koszt badań genetycznych	3 352,92 zł	
	Koszt monitorowania (tygodniowy)	PEMBR+PP: 75,26 zł PEMBR: 75,26 zł P-CTH: 31,09 zł	
	Koszt monitorowania po progresji	75,26 zł	
Pozostałe koszty	Koszty kolejnych linii leczenia	3 465 zł / 3 475 zł	
	Koszty kolejnych linii leczenia	3 465 zł / 3 475 zł	Analiza ekonomiczna, Zarządzenia Prezesa NFZ
	Koszty kolejnych linii leczenia	4 242 zł / 4 263 zł	
	Koszty kolejnych linii leczenia	5 575 zł / 5 585 zł	
	Koszty kolejnych linii leczenia	5 575 zł / 5 585 zł	
	Koszty kolejnych linii leczenia	8 766 zł / 8 786 zł	
	Koszt AE – PEMBR+PP	████████	
	Koszt AE – PEMBR	████████	
Koszt AE – P-CTH	████████		

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja ogólna

3.1.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 2 483 w 2020 roku i 2 499 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 745 w roku 2020 i 750 w roku 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 1 738 w 2020 roku i 1 749 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetrekselem i pochodną platyny wynosi 2 110 w 2020 roku i 2 124 w 2021 roku. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 372 w roku 2020 i 375 w roku 2021.

Szczegółowe dane na temat liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 92). Przedstawione wartości zostały wyznaczone w załączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym BIA.

Tabela 92.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2020-2021

Interwencja	Liczba pacjentów	
	2020	2021
Scenariusz istniejący		
PEMBR+PP	0	0
PEMBR	745	750
P-CTH	1 738	1 749
Razem	2 483	2 499
Scenariusz nowy		
PEMBR+PP	2 110	2 124
PEMBR	372	375
P-CTH	0	0
Razem	2 483	2 499

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

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

3.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

3.2.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS <1% rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 0 w roku 2020 i 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 869 w 2020 roku i 875 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

Szczegółowe dane na temat liczebności populacji docelowej z PD-L1 TPS <1% przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 107).

Tabela 107.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2020-2021 – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

Interwencja	Liczba pacjentów	
	2020	2021
Scenariusz istniejący		
PEMBR+PP	0	0
PEMBR	0	0
P-CTH	869	875
Razem	869	875
Scenariusz nowy		
PEMBR+PP	869	875
PEMBR	0	0
P-CTH	0	0
Razem	869	875

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 0 w roku 2020 i 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 869 w 2020 roku i 875 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetrekselem i pochodną platyny wynosi 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

Szczegółowe dane na temat liczebności populacji docelowej z PD-L1 TPS 1-49% przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 122).

Tabela 122.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2020-2021 – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

Interwencja	Liczba pacjentów	
	2020	2021
Scenariusz istniejący		
PEMBR+PP	0	0
PEMBR	0	0
P-CTH	869	875
Razem	869	875
Scenariusz nowy		
PEMBR+PP	869	875
PEMBR	0	0
P-CTH	0	0
Razem	869	875

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

3.4.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 745 w 2020 roku i 750 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 745 w roku 2020 i 750 w roku 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 0 w roku 2020 i 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 372 w

2020 roku i 375 w 2021 roku. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 372 w roku 2020 i 375 w roku 2021.

Szczegółowe dane na temat liczebności populacji docelowej z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 137).

Tabela 137.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2020-2021 – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Interwencja	Liczba pacjentów	
	2020	2021
Scenariusz istniejący		
PEMBR+PP	0	0
PEMBR	745	750
P-CTH	0	0
Razem	745	750
Scenariusz nowy		
PEMBR+PP	372	375
PEMBR	372	375
P-CTH	0	0
Razem	745	750

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Parametr	2020	2021
Populacja ogólna		
Liczebność populacji docelowej	2 483	2 499
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%		
Liczebność populacji docelowej	869	875
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	2020	2021
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%		
Liczebność populacji docelowej	869	875
████████████████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%		
Liczebność populacji docelowej	745	750
████████████████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████

4. Analiza wrażliwości

4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 153) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 153.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Uzasadnienie
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	A0	85%			–
	A1	80%			Wariant minimalny
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	B0	60,5%			–
	B1	44,0%			Dane alternatywne
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby	C0	33,2%			–
	C1	62,5%			Dane alternatywne
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuc	D0	53,7%			–
	D1	33,3%			Dane alternatywne
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	E0	85,0%			–
	E1	79,4%			Wariant minimalny
Odsetek pacjentów leczonych w I linii	F0	77,9%			–
	F1	71,4%			Wariant minimalny
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	G0	74,6%			–
	G1	69,4%			Wariant minimalny
	G2	90,2%			Wariant maksymalny
Testowanie na obecność mutacji EGFR i ekspresję PD-L1		EGFR	PD-L1		
	H0	83%	83%		–
	H1	47%	47%		Wariant minimalny
	H2	100%	100%		Wariant maksymalny
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1		TPS	<1%	1-49%	≥50%
	I0	35,0%	35,0%	30,0%	
	I1	37,0%	30,0%	33,0%	
	I2	39,2%	37,6%	23,2%	

Parametr	Wariant	Wartość parametru		Uzasadnienie
		PEMBR+PP	PEMBR monoterapia	
Rozpowszechnienie PEMBR w subpopulacji PD-L1≥50%	J0	50%	50%	-
	J1	0%	100%	Wariant minimalny
	J2	100%	0%	Wariant maksymalny
Dane z analizy ekonomicznej	K0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej		
	K1	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie		
	K2	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie		
Uwzględnienie terapii podtrzymującej PMX w ramieniu P-CTH	L0	Brak uwzględnienia		Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej
	L1	Uwzględnienie		
Koszt podania dawki leków		Program lekowy	Chemioterapia	
	M0	486,72 zł	378,56 zł	-
	M1	108,16 zł	108,16 zł	Podanie w trybie ambulatoryjnym

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kategoria	Podkategoria	Wartość (PLN)	
		2019	2020
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000
Leczenie	Chemioterapia	1000000000	1000000000
	Chemioterapia skojarzona z immunoterapią	1000000000	1000000000

[Redacted Title]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

Kod	Nazwa	Cena	
		Netto	Brutto
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Kod	Nazwa	Cena	
		Netto	Brutto
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted content]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii PEMBR+PP odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego na zasadach analogicznych do aktualnie funkcjonującego programu leczenia raka płuca. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania pembrolizumabu w populacji docelowej ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka płuca. Obecnie pembrolizumab w monoterapii finansowany jest w ramach programu lekowego B6. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie choroby pembrolizumabem w monoterapii będą w stanie prowadzić również terapię pembrolizumabem w terapii skojarzonej.

Podjęcie decyzji o finansowaniu PEMBR+PP 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.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu PEMBR+PP zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie PEMBR+PP w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium IV bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS-1.

Tabela 186.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu PEMBR+PP ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Analiza ekonomiczna wykazała opłacalność PEMBR+PP w podgrupie z ekspresją PD-L1 1-49% komórek. W podgrupach PD-L1 <1% i PD-L1 ≥50% stwierdzono brak kosztowej efektywności interwencji ocenianej.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano

Analiza aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych

Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium IV bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS-1 z ekspresją PD-L1 < 50% komórek nie mają dostępu do skutecznych innowacyjnych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie remisji choroby, co potwierdzają także opinie ekspertów oraz wytyczne praktyki klinicznej i obecna sytuacja refundacyjna w Polsce. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii raka płuca. Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja pembrolizumabu we wskazanej populacji docelowej pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z rakiem płuca z otrzymywanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

6. Podsumowanie i wnioski

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 (PEMBR, produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. W analizie założono, że pembrolizumab będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie):

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,

- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując liczbę nowych zachorowań na raka płuca wyznaczoną na podstawie raportów Krajowego Rejestru Nowotworów z danymi epidemiologicznymi określającymi typ nowotworu, jego stopień zaawansowania, częstość nawrotów, obecność aberracji genetycznych, stopień sprawności według skali ECOG oraz kwalifikację do I linii leczenia, które zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej.

Przy oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono również odsetki określające częstość wykonywania testów na obecność mutacji EGFR oraz ze względu na stopień ekspresji PD-L1 w populacji polskich pacjentów z rakiem płuca. Dostęp do badań genetycznych w Polsce jest nadal ograniczony, a wielu pacjentów z regionów wiejskich i mniejszych miejscowości nie ma dostępu do ośrodka onkologicznego w promieniu 100 km i w konsekwencji jest leczona w mniejszych ośrodkach standardową chemioterapią [1–3].

Obecnie pembrolizumab w monoterapii finansowany jest w ramach programu lekowego B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Kwalifikowani są do niego dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP, w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS. Z tego względu w analizie uwzględniono rozkład populacji docelowej ze względu na poziom ekspresji PD-L1 zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi. Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium IV bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1 z ekspresją PD L1 $<50\%$ komórek nie mają dostępu do skutecznych innowacyjnych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii raka płuca. Należy zwrócić uwagę, że liczebności subpopulacji z PD-L1 TPS 1–49% oraz z PD-L1 TPS $< 1\%$ są zbliżone do liczebności subpopulacji z PD-L1 TPS $\geq 50\%$.

Przyjęto, że w każdym tygodniu danego roku rozpocznie terapię taka sama liczba pacjentów z populacji docelowej. Liczebność populacji pacjentów leczonych w kolejnych cyklach modelowano na podstawie danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,

- koszty podania leków,
- koszty leków dodatkowych,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty badań genetycznych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty monitorowania pacjenta po progresji choroby.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% komórek będzie stosować chemioterapię opartą na związkach platyny (P-CTH) oraz 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% komórek będzie stosowało pembrolizumab w monoterapii.

W scenariuszu nowym założono, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% będzie stosowało PEMBR+PP jako najbardziej skuteczną spośród dostępnych metod leczenia. W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR+PP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR+PP, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze przy założeniu wartości w zakresie 0-100%.

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejącego i nowego) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w obu scenariuszach. [REDACTED]

Wyniki

Populacja ogólna

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 2 483 w 2020 roku i 2 499 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 745 w roku 2020 i 750 w roku 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 1 738 w 2020 roku i 1 749 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 2 110 w 2020 roku i 2 124 w 2021 roku. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 372 w roku 2020 i 375 w roku 2021.

[Redacted text block]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS <1% rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 0 w roku 2020 i 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 869 w 2020 roku i 875 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS 1-49% rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 0 w roku 2020 i 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 869 w 2020 roku i 875 w roku 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 869 w 2020 roku i 875 w 2021 roku.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ rozpoczynających leczenie wynosi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym 745 w 2020 roku i 750 w 2021 roku.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 745 w roku 2020 i 750 w roku 2021, natomiast liczba pacjentów rozpoczynających chemioterapię opartą na związkach platyny – 0 w roku 2020 i 2021.

W scenariuszu nowym prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny wynosi 372 w 2020 roku i 375 w 2021 roku. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem w monoterapii wynosi 372 w roku 2020 i 375 w roku 2021.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium IV bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1 z ekspresją PD-L1 <50% komórek nie mają dostępu do skutecznych innowacyjnych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii raka płuca. Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla tych pacjentów. Pacjenci, u których występuje ekspresja PD-L1 <50% komórek, powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia, jak chorzy z PD-L1 ≥50% komórek. Tymczasem obecnie osoby z NDRP-NP z ekspresją PD-L1 <50% komórek stosują terapie, które nie przynoszą oczekiwanych efektów klinicznych. W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% refundacja schematu PEMBR+PP udostępniłaby dodatkową opcję terapeutyczną m.in. pacjentom wymagającym szybkiej odpowiedzi na leczenie i będącym w dobrym stanie fizycznym (pacjenci poniżej 65. roku życia). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Ze względu na brak odpowiednich polskich danych, część parametrów potrzebnych do oszacowania liczebności populacji docelowej została zaczerpnięta z odnalezionych publikacji zagranicznych.
- Odsetek pacjentów z progresją do stadium IV wśród pacjentów zdiagnozowanych w stadium I-III zaczerpnięto z badania Sugimura 2007 [23], które obejmowało pacjentów poddanych całkowitej resekcji chirurgicznej. W praktyce klinicznej jednak nie wszyscy pacjenci w stadium I-III są kwalifikowani do leczenia operacyjnego. Pacjenci nieoperacyjni otrzymują leczenie radioterapią, radiochemioterapią lub chemioterapią [97]. Ze względu na gorsze rokowania i wyższą śmiertelność w populacji pacjentów nieoperacyjnych, przypuszczalnie odsetek nawrotów do stadium IV w tej populacji jest niższy niż w badaniu Sugimura 2007, na co wskazują wyniki badania Chmielewska 2000 [94]. Wyznaczona w analizie liczebność pacjentów z progresją do stadium IV ze stadiów I-III jest zatem najprawdopodobniej zawyżona.
- Nawrót choroby po zastosowanym leczeniu może nastąpić zarówno w tym samym roku, co rozpoznanie raka płuca, jak i w kolejnych latach kalendarzowych. Brak jest jednak danych o rozkładzie pacjentów ze względu na czas wystąpienia nawrotu, które pozwoliłyby podzielić pacjentów doświadczających progresji ze stadium I-III do IV na poszczególne lata po momencie diagnozy. Dlatego w analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że pacjenci z rozpoznaniem stadium I-III, u których nastąpi nawrót choroby, doświadczą progresji do stadium IV już w tym samym roku, w którym nastąpiło rozpoznanie NDRP.
- W scenariuszu nowym w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR+PP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR+PP, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze przy założeniu wartości w zakresie 0-100%.
- Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu P-CTH w I linii leczenia ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii CTH w II linii leczenia. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie badania włoskiego.
- Ze względu na brak polskich danych, czas trwania terapii pembrolizumabem oraz chemioterapii wyznaczono na podstawie odpowiednich krzywych z modelu ekonomicznego.

- Badanie kliniczne KN189, z którego zaczerpnięto krzywe efektywności, uwzględniło stosowanie przez pacjentów terapii podtrzymującej PMX po zakończeniu PP. Terapia podtrzymująca PMX nie jest refundowana w Polsce, dlatego w ramieniu P-CTH nie uwzględniono możliwość stosowania PMX po zakończeniu podawania związków platyny. Możliwość taką uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Zastosowanie danych z badania KN189 w analizie stanowi podejście konserwatywne, ponieważ może prowadzić do zawyżenia efektywności w ramieniu P-CTH ze względu na prawdopodobnie dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą PMX w porównaniu z pacjentami, u których terapia podtrzymująca nie jest stosowana.
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksesem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując liczbę nowych zachorowań na raka płuca zaczerpniętą z Krajowego Rejestru Nowotworów z danymi epidemiologicznymi, które zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej.

Jednym z kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego jest niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), z zaznaczeniem, że za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania. Dlatego w analizie oprócz pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV, uwzględniono również pacjentów, u których w momencie diagnozy stwierdzono stadium I-III, a następnie doświadczyli progresji do

stadium IV pomimo stosowanego leczenia. Nawrót choroby po zastosowanym leczeniu może nastąpić zarówno w tym samym roku, co rozpoznanie raka płuca, jak i w kolejnych latach kalendarzowych. Brak jest jednak danych o rozkładzie pacjentów ze względu na czas wystąpienia nawrotu, które pozwoliłyby podzielić pacjentów doświadczających progresji ze stadium I-III do IV na poszczególne lata po momencie diagnozy. Dlatego w analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że pacjenci z rozpoznaniem stadium I-III, u których nastąpi nawrót choroby, doświadczą progresji do stadium IV już w tym samym roku, w którym nastąpiło rozpoznanie NDRP. Założenie takie prowadzi z jednej strony do zawyżenia liczebności pacjentów z nawrotem. Z drugiej strony w oszacowaniach przeprowadzonych w ten sposób nie uwzględniono pacjentów zdiagnozowanych w stadium I-III w latach poprzedzających, a u których nawrót wystąpiłby w latach 2020-2021. Biorąc dodatkowo pod uwagę lekki trend rosnący liczby pacjentów zdiagnozowanych z rakiem płuca w Polsce, powyższy sposób obliczeń można uznać za konserwatywny

Przy oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono również odsetki określające częstość wykonywania testów na obecność mutacji EGFR oraz ze względu na stopień ekspresji PD-L1 w populacji polskich pacjentów z rakiem płuca. Dostęp do badań genetycznych w Polsce jest nadal ograniczony, a wielu pacjentów z regionów wiejskich i mniejszych miejscowości nie ma dostępu do ośrodka onkologicznego w promieniu 100 km i w konsekwencji jest leczona w mniejszych ośrodkach standardową chemioterapią [1–3].

Obecnie pembrolizumab w monoterapii finansowany jest w ramach programu lekowego B6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*. Kwalifikowani są do niego dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP, w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS. Z tego względu analizie uwzględniono rozkład populacji docelowej ze względu na poziom ekspresji PD-L1.

W scenariuszu nowym założono, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% będzie stosowało PEMBR+PP jako najbardziej skuteczną spośród dostępnych metod leczenia. W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR+PP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Odnalezione opinie ekspertów na temat stosowania PEMBR wskazują, że w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% wskazane jest stosowanie PEMBR w monoterapii, a jedynie pacjenci wymagający szybkiej odpowiedzi na leczenie powinni otrzymać PEMBR skojarzony z chemioterapią [108–112]. Najprawdopodobniej zatem przyjęty w analizie odsetek pacjentów leczonych PEMBR+PP jest zawyżony i założenie takie stanowi podejście konserwatywne. Wyniki analizy wrażliwości wskazują jednak, że przyjęcie skrajnych wartości rozpowszechnienia na poziomie 0% i 100% powoduje stosunkowo niewielką zmianę w wydatkach inkrementalnych dla populacji ogólnej (o 3% w roku 2020 i o 5% w roku 2021).

W obliczeniach BIA wykorzystano krzywe z modelu ekonomicznego wyznaczone na podstawie badania klinicznego KN189: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie po progresji oraz czas trwania leczenia (ToT). Krzywe zostały dopasowane do następujących subpopulacji pacjentów: z PD-L1 TPS $\geq 50\%$, PD-L1 TPS 1-49% i PD-L1 TPS $< 1\%$. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne rozkłady kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym jednokierunkowej analizy wrażliwości opracowanej w ramach analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych.

[REDACTED]

[REDACTED] Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium IV bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1 z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ komórek nie mają dostępu do skutecznych innowacyjnych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii raka płuca. Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla tych pacjentów. Pacjenci, u których występuje ekspresja PD-L1 $< 50\%$ komórek, powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia, jak chorzy z PD-L1 $\geq 50\%$ komórek. Tymczasem obecnie osoby z NDRP-NP z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ komórek stosują terapie, które nie przynoszą oczekiwanych efektów klinicznych. W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ refundacja schematu PEMBR+PP udostępniłaby dodatkową opcję terapeutyczną m.in. pacjentom wymagającym szybkiej odpowiedzi na leczenie. [REDACTED]

[REDACTED]

9. Bibliografia

1. Kalbarczyk WP, Brzozowski S. (2015) Stan dostępności do leczniczych świadczeń onkologicznych w Polsce – analiza i rekomendacje. Raport przygotowany dla Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.
2. Leśniowska J, Pawłowska A. (2018) Poprawa opieki nad pacjentem onkologicznym – pacjentocentryczne mierniki w opiece onkologicznej. Dostęp: https://mypacjenci.org/wp-content/uploads/2018/12/Poprawa_opieki_nad_pacjentem_onkologicznym_18_12_2018-002.pdf.
3. Choroba nowotworowa - doświadczenia pacjentów Raport z badań na zlecenie AXA Życie i Fundacji Społecznej „Ludzie dla ludzi”. Dostęp: https://axa.pl/fileadmin/media/pdf/2015/Raport_AXA_Fundacja_nowotwory.pdf.
4. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 17(11):1497–1508.
5. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lipca 2018 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180001510> (30.5.2019).
6. ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2018.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359-386.
8. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. (2013) Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 30(2):93–98.
9. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. (2017) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf.
10. Raporty - Krajowy Rejestr Nowotworów - KR. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.11.2018).
11. PTO. (2014) Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewilhOnuvODeAhXCXSwKHWm7BiEQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fpto.med.pl%2Fcontent%2Fdownload%2F7709%2F84400%2Ffile%2FObecny_Stan.pdf&usg=AOvVaw3rYmVQWpIz65WzqRAfvZQR.
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: </web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> (20.11.2018).
13. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (20.11.2018).
14. Keytruda (pembrolizumab) - charakterystyka produktu leczniczego.
15. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
16. Rutkowski P, Wysocki P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.. Czerniak skóry.
17. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 148/2015. 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).
18. Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res.* 35(1):351–358.
19. Nejc D, Piekarski J, Jezierski A. (2005) [Is sentinel node biopsy in skin melanoma patients safe?]. *Wiad. Lek.* 58(3–4):180–183.

20. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. (2003) Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes--one institution's experience. *Melanoma Res.* 13(1):35–43.
21. Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI, Salamacha M, Goryń T, Mitręga-Korab B, Pieńkowski A, Dziewirski W, Zdzienicki M. (2015) The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World J Surg Oncol* 13:299.
22. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
23. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival after recurrent non-small-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann. Thorac. Surg.* 83(2):409–417; discussion 417–418.
24. Adamowicz K. (2017) The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. *Nowotwory. Journal of Oncology* 67(1):24–33.
25. Socha J, Kołodziejczyk M, Kępka L. (2013) Wyniki radioterapii planowanej na podstawie badania PET-CT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 81(1):30–39.
26. Kasprzyk M, Sławiński G, Musik M, Marciniak Ł, Dyszkiewicz W, Piwkowski C, Gałęcki B. (2015) Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. *Kardiologia i Torako-chirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 12(1):18–25.
27. Opoka L, Szołkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Śliż K. (2013) Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. *Pneumonol Alergol Pol* 81(3):214–220.
28. 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* 17(5):449-460.e7.
29. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24(8):1254–1261.
30. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS ONE* 12(6):e0178420.
31. 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, Castro G de, 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.
32. 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.
33. 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.
34. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 114/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AWA/114_AWA_OT_4351_39_Adcetris_16.10.2015.pdf.
35. 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. *Hematol Oncol* 32(4):187–191.
36. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (11.12.2018).
37. Galsky MD, Pal SK, Lin S-W, Ogale S, Zivkovic M, Simpson J, Derleth C, Schiff C, Sonpavde G. (2018) Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. *Bladder Cancer* 4(2):227–238.
38. Niegisch G, Gerullis H, Lin S-W, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, Haas G, Hennies N, Kramer MW. (2018) A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer* 9(8):1337–1348.

39. Laurent M, Brureau L, Demery ME, Fléchon A, Thuaut AL, Carvahlo-Verlinda M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui-Poitrine F, Culine S. (2017) Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urol. Oncol.* 35(1):34.e9-34.e16.
40. Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, Cowey CL, Hellerstedt B, Hutson TE, Zhan F, Vogelzang NJ. (2012) Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clin Genitourin Cancer* 10(1):1–5.
41. Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
42. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 44/2018. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/044/AWA/OT.4331.6.2018_Opdivo_23.04.2018_BIP.pdf.
43. Ruback MJC, Galbiatti AL, Arantes LMRB, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. (2012) Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J* 130(5):307–313.
44. Péron J, Polivka V, Chabaud S, Poupart M, Ceruse P, Ramade A, Girodet D, Zrounba P, Fayette J. (2014) An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer* 14:504.
45. Jehn CF, Boulikas T, Kourvetaris A, Kofla G, Possinger K, Lüftner D. (2008) First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res.* 28(6B):3961–3964.
46. Müller T, Braun M, Dietrich D, Aktakin S, Höft S, Kristiansen G, Göke F, Schröck A, Brägelmann J, Held SAE, Bootz F, Brossart P. (2017) PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 8(32):52889–52900.
47. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC, Becker E, Lamy R, Léna H, Rioux-Leclercq N, Belaud-Rotureau M-A, Cabillic F. (2017) Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget* 8(32):53336–53351.
48. Marchetti A, Barberis M, Di Lorito A, Pace MV, Di Lisio C, Felicioni L, Guerini-Rocco E, Vingiani A, D'Antuono T, Liberatore M, Filice G, De Luca G, De Marinis F, Passaro A, Guetti L, i in. (2017) ROS1 Gene Fusion in Advanced Lung Cancer in Women: A Systematic Analysis, Review of the Literature, and Diagnostic Algorithm. *JCO Precision Oncology* (1):1–9.
49. Joshi A, Pande N, Noronha V, Patil V, Kumar R, Chougule A, Trivedi V, Janu A, Mahajan A, Prabhash K. (2019) ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. *Ecancermedalscience* 13:900.
50. 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.
51. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 30(3):447–461.
52. Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, Isobe H, Huang M-S, Barrios CH, Khattak A, Marinis F de, Kothari S, Arunachalam A, Cao X, Burke T, Valladares A, Castro J de. (2018) Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. *PLoS ONE* 13(8):e0202865.
53. Castro J de, Tagliaferri P, Lima VCC de, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, Cao X, Kothari S, Burke T, Myeong H, Grattan A, Lee DH. (2017) Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 26(6):.
54. Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, Schramel FMNH, Garde EMW van de, Santeon NSCLC Study Group. (2017) Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. *Cancer Epidemiol* 51:1–6.
55. Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, Włodarczyk A, Sarniak A, Krakowska M, Potemski P. (2016) A retrospective evaluation of associations between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and efficacy of chemotherapy and selected laboratory parameters in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 20(5):407–413.
56. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 62/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf.
57. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 37/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf.

58. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23986-c>.
59. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=21427-c>.
60. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna) 1 mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19540-c>.
61. ChPL Cisplatin_Ebewe (cisplatyna) 0,5mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1459-c>.
62. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf.
63. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9027-c>.
64. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/70/Carboplatin-Ebewe.pdf>.
65. ChPL Carboplatin Kabi (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=28259-c>.
66. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=639-c>.
67. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004011/WC500194770.pdf.
68. ChPL Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003895/WC500211001.pdf.
69. ChPL Pemetrexed Accord (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004072/WC500200624.pdf.
70. ChPL Alimta (pemetreksed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
71. Projekt programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.
72. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
73. 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://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
74. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf.
75. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (23.11.2018).
76. Polska Bibliografia Lekarska od 1991. Dostęp: <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (23.11.2018).
77. Ihbe-Heffinger A, Paessens B, Berger K, Shlaen M, Bernard R, Schilling C von, 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.
78. Arunachalam A, Li H, Bittoni MA, Camacho R, Cao X, Zhong Y, Lubiniecki GM, Carbone DP. (2018) Real-World Treatment Patterns, Overall Survival, and Occurrence and Costs of Adverse Events Associated With Second-Line Therapies for Medicare Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 19(5):e783–e799.
79. Ashour Badawy A, Khedr G, Omar A, Bae S, Arafat W, Grant S. (2018) Site of Metastases as Prognostic Factors in Unselected Population of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 19(7):1907–1910.
80. Banna GL, Anile G, Russo G, Vigneri P, Castaing M, Nicolosi M, Strano S, Gieri S, Spina R, Patanè D, Calcara G, Fraggetta F, Marletta F, Stefano A, Ippolito M. (2017) Predictive and Prognostic Value of Early Disease Progression by PET Evaluation in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology* 92(1):39–47.
81. Bittoni MA, Arunachalam A, Li H, Camacho R, He J, Zhong Y, Lubiniecki GM, Carbone DP. (2018) Real-World Treatment Patterns, Overall Survival, and Occurrence and Costs of Adverse Events Associated With First-line Therapies for Medicare Patients 65 Years and Older With Advanced Non-small-cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Clin Lung Cancer* 19(5):e629–e645.

82. Davies J, Martinec M, Coudert M, Delmar P, Crane G. (2018) Real-world anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement testing patterns, treatment sequences, and survival of ALK inhibitor-treated patients. *Curr Med Res Opin* 1–8.
83. Skinner KE, Fernandes AW, Walker MS, Pavilack M, VanderWalde A. (2018) Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study. *J Med Econ* 21(2):192–200.
84. Spence MM, Hui RL, Chang JT, Schottinger JE, Millares M, Rashid N. (2017) Treatment Patterns and Overall Survival Associated with First-Line Systemic Therapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 23(2):195–205.
85. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusšk L, Zbozinkova Z, Pirker R, INSIGHT study team. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *J Thorac Oncol* 10(9):1370–1374.
86. Borek E, Poborski W, Tomiczek A, Kanarkiewicz M, Skowron A. (2016) Farmakoeconomiczna ocena II rzutu chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. *Farmakoeconomika* 72(5):279–285.
87. Duchnowska R. (2010) Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 78(6):439–444.
88. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 82:133–149.
89. Kamińska A, Rzechonek A, Kołodziej J. (2016) Czy kinaza pirogronianowa może być markerem raka niedrobnokomórkowego płuca? *Family Medicine & Primary Care Review* (2):114–122.
90. Ramlau R, Płużańska A, Szczęśna A, Karnicka-Młodkowska H, Wojtukiewicz M, Folcik K, Gałęba A, Spychalski Ł. (2007) Doświadczenia polskich ośrodków w ramach międzynarodowego randomizowanego badania III fazy z zastosowaniem schematów dwulekowych docetakselu i cisplatyny oraz doksetakselu i karboplatyny w porównaniu z połączeniem winorelbiny z cisplatyną w zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym płuca. *Nowotwory. Journal of Oncology* 57(2):146–146.
91. Pruszko C, Jachimowicz M, Kalinowska A. (2014) Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(2):63–67.
92. Osowiecka K, Rucińska M, Kaźarnowicz A, Nawrocki S. (2015) Przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych napromienianiem w latach 2003–2006 w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 65(1):14–22.
93. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, i in. (2013) Results of the Two Incidence Screenings in the National Lung Screening Trial. *New England Journal of Medicine* 369(10):920–931.
94. Chmielewska E, Michalski W. (2000) Failures of radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *NOWOTWORY* 2000 50(6):597–602.
95. Analiza weryfikacyjna do zlecenia 20/2017 - Opdivo we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AWA/020_AWA_OT_4351_2_2017_OPDIVO_rak_pluca_2017.03.31.pdf.
96. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2018) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 29(Supplement_4):iv192–iv237.
97. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski D. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf.
98. Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, Verna L, Giordano AV, Masciocchi C, Parisi A, Cannita K, Ficorella C, Bozzetti F. (2018) Single-institution study of correlations between skeletal muscle mass, its density, and clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. *Thorac Cancer* 9(12):1623–1630.
99. ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2018.
100. 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.
101. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2018)

- Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 378(22):2078–2092.
102. 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.
 103. 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.
 104. Shota Omori HK, Division of Thoracic Oncology SCC, Division of Pathology SCC, Division of Thoracic Surgery SCC, Division of Diagnostic Radiology SCC, Immunotherapy Division SCCRI. Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis.
 105. 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.
 106. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375(19):1823–1833.
 107. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
 108. Nyberg K. KEYNOTE-042: No Hard and Fast Rules for First-Line Pembrolizumab Regarding PD-L1-Positive Disease | IASLC Lung Cancer News. Dostęp: <http://www.lungcancernews.org/2018/08/28/keynote-042-no-hard-and-fast-rules-for-first-line-pembrolizumab-regarding-pd-l1-positive-disease/> (4.12.2018).
 109. Hellman M, West HJ. (2018) Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy>.
 110. Sheela S, Kim ES, Mileham KF. (2018) Moving away (finally) from doublet therapy in lung cancer: immunotherapy and KEYNOTE-189. *J Thorac Dis* 10(9):5186–5189.
 111. Saleh N. (2018) Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for PD-L1-Positive NSCLC? Dostęp: <https://www.cancernetwork.com/news/pembrolizumab-alone-or-chemotherapy-pd-l1-positive-nsclc>.
 112. Mountfort K. (2018) Pembrolizumab—Latest Data on its use as Monotherapy and in Combination with Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.touchoncology.com/content/pembrolizumab-latest-data-its-use-mono-therapy-and-combination-chemotherapy-non-small-cell>.
 113. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 131/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/AWA/131_OT_4351_43_VARGATEF_nintedanib_ndrp_II_2016.01.21_AWA.pdf.
 114. Vargatef (nintedanib) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130020/anx_130020_pl.pdf.
 115. Docetaxel Accord (docetaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (21.11.2018).
 116. Pemetrexed Lilly (pemetrexed) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150914132782/anx_132782_pl.pdf (21.11.2018).
 117. Paclitaxel Kabi (paclitaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2011-03-31_paclitaxel_kabi_chpl_2011_03_23.pdf (21.11.2018).
 118. Gemcitabine Strides (gemcitabine) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabine_10_0.pdf (21.11.2018).
 119. Vinorelbine Strides (vinorelbine) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_vinorelbinestrides_0.pdf (21.11.2018).
 120. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok - Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> (21.11.2018).
 121. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://www.mp.pl/> (20.11.2018).
 122. Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-982018dgl,6825.html> (20.11.2018).
 123. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp:

<http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562018dgl,6775.html>
(20.11.2018).

124. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-872018dsoz,6811.html> (21.11.2018).
125. Program Badań Ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) - MSD. Dostęp: <https://www.msd.pl/odpowiedzialnosc/etyka-i-przejrzystosc/program-badan-ekspresji-pd-l1-u-pacjentow-z-ndrp/> (7.12.2018).
126. Jagus P. (2015) EGFR mutation diagnostic program for NSCLC patients in Poland between 2011-2014. *EUROPEAN RESPIRATORY journal*.
127. ALK - badanie rearanżacji genu EML4-ALK. Dostęp: <http://oncogene.pl/badania/alk-badanie-rearanzacji-genu- eml4-alk/> (21.11.2018).
128. ROS1 - Badanie rearanżacji genu ROS1. Dostęp: <http://oncogene.pl/badania/ros1-badanie-rearanzacji-genu-ros1/> (28.5.2019).
129. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (21.11.2018).

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	21
Tabela 2.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34)	22
Tabela 3.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2017 rok*	23
Tabela 4.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)	24
Tabela 5.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)	25
Tabela 6.	Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ	25
Tabela 7.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – pooperacyjne leczenie uzupełniające czerniaka w stadium III	26
Tabela 8.	Oszacowanie liczby pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia	27
Tabela 9.	Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia	28
Tabela 10.	Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia	28
Tabela 11.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia	29
Tabela 12.	Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem	30
Tabela 13.	Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku	30
Tabela 14.	Pacjenci, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny – zestawienie parametrów	31
Tabela 15.	Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem	31
Tabela 16.	Odsetek leczonych w I linii chemioterapii	31
Tabela 17.	Odsetek pacjentów nie leczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji	32
Tabela 18.	Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym u osób, które nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	32
Tabela 19.	Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2018	33
Tabela 20.	Oszacowanie liczby nowych przypadków płaskonablonkowego raka głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia preparatem Keytruda®	34
Tabela 21.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie	34
Tabela 22.	Aktualna liczebność populacji docelowej	35
Tabela 23.	Liczba sprzedanych opakowań PEMBR 100 mg	37
Tabela 24.	Kwota refundacji PEMBR 100 mg	37
Tabela 25.	Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku	37
Tabela 26.	Grupy limitowe dla wybranych leków	48
Tabela 27.	Dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka płuca na podst. danych KRN	52
Tabela 28.	Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	53
Tabela 29.	Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – wartości przyjęte w analizie	54
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	54

Tabela 31.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III i IV – wartości przyjęte w analizie	55
Tabela 32.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby.....	56
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby – wartości przyjęte w analizie	56
Tabela 34.	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – dane z polskich badań	57
Tabela 35.	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – opinia ekspertów klinicznych – AWA do zlecenia 20/2017	57
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP – wartości przyjęte w analizie.....	58
Tabela 37.	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR – wartości przyjęte w analizie	58
Tabela 38.	Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	59
Tabela 39.	Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP – wartości przyjęte w analizie.....	59
Tabela 40.	Odsetek pacjentów bez rearanżacji ROS-1.....	60
Tabela 41.	Odsetek pacjentów bez rearanżacji ROS-1 – wartości przyjęte w analizie.....	60
Tabela 42.	Odsetek pacjentów leczonych w I linii	60
Tabela 43.	Odsetek pacjentów leczonych w I linii – wartości przyjęte w analizie	61
Tabela 44.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	61
Tabela 45.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – wartości przyjęte w analizie.....	62
Tabela 46.	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR oraz odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1.....	62
Tabela 47.	Liczebność populacji docelowej	63
Tabela 48.	Liczebność populacji docelowej – warianty analizy wrażliwości	64
Tabela 49.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1	65
Tabela 50.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – wartości przyjęte w analizie.....	65
Tabela 51.	Liczebność populacji docelowej ze względu na poziom ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP	66
Tabela 52.	Dane z badania Schnabel 2012 uwzględnione w analizie	67
Tabela 53.	Dane z badania Barni 2015 uwzględnione w analizie	67
Tabela 54.	Rozpowszechnienie poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym	67
Tabela 55.	Rozpowszechnienie PEMBR+PP w scenariuszu nowym	68
Tabela 56.	Rozkład stosowania cisplatyny i karboplatyny wśród pacjentów leczonych PEMBR+PP.....	69
Tabela 57.	Rozpowszechnienia terapii w kolejnych liniach leczenia	76
Tabela 58.	Parametry dotyczące stosowanie kolejnych liniach leczenia.....	76
Tabela 59.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie	77
Tabela 60.	Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie	78
Tabela 61.	Koszt preparatu Keytruda® (dane Wnioskodawcy)	78
Tabela 62.	Koszt terapii pembrolizumabem	79
Tabela 63.	Dawkowanie leków w schematach P-CTH	79
Tabela 64.	Koszty jednostkowe chemioterapii	80
Tabela 65.	Średnia cena za mg chemioterapii	83
Tabela 66.	Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią.....	83
Tabela 67.	Koszty chemioterapii – dane uwzględnione w analizie	84
Tabela 68.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon	84
Tabela 69.	Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu	85
Tabela 70.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12	85
Tabela 71.	Koszty leków dodatkowych.....	86
Tabela 72.	Średnie koszty leków dodatkowych w zależności od stosowanego leczenia.....	86
Tabela 73.	Koszt podania leków w programach lekowych	87
Tabela 74.	Koszt podania chemioterapii	87
Tabela 75.	Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie	87
Tabela 76.	Świadczenia związane z badaniem genetycznym w chorobach nowotworowych	88
Tabela 77.	Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.....	88
Tabela 78.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	89

Tabela 79. Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib+DCT ██████████	90
Tabela 80. Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib+DCT ██████████	90
Tabela 81. Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii ██████████	90
Tabela 82. Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii ██████████	90
Tabela 83. Koszty kolejnych linii leczenia	91
Tabela 84. Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji	91
Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	92
Tabela 86. Częstość hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi	93
Tabela 87. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – hospitalizacje	93
Tabela 88. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie ambulatoryjnym	93
Tabela 89. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	94
Tabela 90. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta	94
Tabela 91. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	95
██████████	99
██████████	100
██████████	100
██████████	101
██████████	101
██████████	101
██████████	102
██████████	103
██████████	103
██████████	104
██████████	104
██████████	105
██████████	106
██████████	106
██████████	107
██████████	107
██████████	108
██████████	109
██████████	109
██████████	110
██████████	110
██████████	111
██████████	111
██████████	112

[REDACTED]	113
[REDACTED]	113
[REDACTED]	114
[REDACTED]	115
[REDACTED]	115
[REDACTED]	116
[REDACTED]	116
[REDACTED]	117
[REDACTED]	118
[REDACTED]	118
[REDACTED]	119
[REDACTED]	119
[REDACTED]	120
[REDACTED]	120
[REDACTED]	121
[REDACTED]	121
[REDACTED]	122
[REDACTED]	123
[REDACTED]	123
[REDACTED]	124
[REDACTED]	124
[REDACTED]	125
[REDACTED]	126
[REDACTED]	126
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	129
[REDACTED]	129
[REDACTED]	130

[REDACTED]	130
[REDACTED]	131
[REDACTED]	132
[REDACTED]	132
[REDACTED]	133
[REDACTED]	133
[REDACTED]	134
[REDACTED]	134
Tabela 153. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	136
[REDACTED]	137
[REDACTED]	138
[REDACTED]	140
[REDACTED]	141
[REDACTED]	142
[REDACTED]	143
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146
[REDACTED]	148
[REDACTED]	149
[REDACTED]	150
[REDACTED]	152
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	157
[REDACTED]	159
[REDACTED]	160
[REDACTED]	161
[REDACTED]	162
[REDACTED]	164

[REDACTED]	165
[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	169
[REDACTED]	171
[REDACTED]	172
[REDACTED]	173
[REDACTED]	174
[REDACTED]	176
[REDACTED]	177
[REDACTED]	178
Tabela 186. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu PEMBR+PP ze środków publicznych.....	181
Tabela 187. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	211
Tabela 188. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed.....	213
Tabela 189. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	213

10.2. Spis wykresów

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji – PEMBR+PP	70
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji – P-CTH	70
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji – PEMBR	71
Wykres 4. Przeżycie po progresji – PEMBR+PP	72
Wykres 5. Przeżycie po progresji – P-CTH	72
Wykres 6. Przeżycie po progresji – PEMBR	73
Wykres 7. Czas trwania leczenia – PEMBR+PP	74
Wykres 8. Czas trwania leczenia – P-CTH.....	74
Wykres 9. Czas trwania leczenia – PEMBR.....	75

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 187.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania są aktualne na dzień złożenia wniosku (Rozdz. 2.10)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3, 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
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. 2.5, 2.6, 3
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. 3
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
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
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
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. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	

Wymaganie	Rozdział
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, Rozdz. 3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)
§ 6.4	
[REDAKCE]	Rozdz. 3
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 1.6
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
13. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9
14. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Epidemiologia

W celu odnalezienia badań epidemiologicznych oraz obserwacyjnych dotyczących raka płuc dokonano przeszukania baz Pubmed [75] oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [76]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 188, Tabela 189). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Tabela 188.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	865 774
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	4 218 027
#3	#1 AND #2	349 012
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	212 850
#5	#3 OR #4	356 534
#6	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	64 467
#7	#5 OR #6	357 034
#8	"first line" OR "1st line" OR "1 line" OR "I line"	69 956
#9	(stage OR degree OR level) AND (IIIB OR IV OR IIIB/IV OR IIIB-IV)	95 624
#10	#7 AND #9	8 567
#11	#10 AND #8	896

Data ostatniego przeszukania: 16 października 2018

Tabela 189.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	12
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - KLASYFIKACJA	15
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - LECZENIE	227
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - FARMAKOTERAPIA	260
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - DIAGNOSTYKA	138
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - GENETYKA	98

Data ostatniego przeszukania: 16 października 2018