

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



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



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: 23 maja 2019 r.

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na minimalne wymagania AOTMiT (nr pisma: OT.4331.66.2019.KP.2). Data zakończenia aktualizacji: 12 grudnia 2019 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, opracowanie pliku obliczeniowego,
[REDACTED] analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy,
[REDACTED] metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac,
[REDACTED] analiza danych, metodyka 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/a/li:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	16
1.1. Cel analizy.....	16
1.2. Stan aktualny	16
1.2.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	19
1.2.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	20
1.2.3. Aktualna liczebność populacji docelowej	31
1.2.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	32
1.3. Projekt programu lekowego	33
1.3.1. Kryteria kwalifikacji.....	33
1.3.2. Czas trwania terapii.....	34
1.3.3. Kryteria wyłączenia z programu	34
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej	35
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	37
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	37
2.2. Forma analizy.....	37
2.3. Perspektywa analizy	38
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	38
2.5. Populacja docelowa	38
2.5.1. Zapadalność na raka płuca	39
2.5.2. Niedrobnokomórkowy rak płuca.....	40
2.5.3. Stadium zaawansowania choroby.....	41
2.5.4. Progresja ze stadium I-III do IV.....	42
2.5.5. Płaskonabłonkowy rak płuca	44
2.5.6. Leczenie NDRP w I linii.....	45
2.5.7. Stopień sprawności w skali ECOG 0-1.....	46
2.5.8. Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1	47
2.5.9. Podsumowanie	47
2.5.10. Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1.....	49
2.6. Rozpowszechnienie uwzględnionych opcji terapeutycznych.....	51

2.7. Kolejne linie leczenia.....	52
2.8. Dawkowanie.....	54
2.9. Koszty.....	54
2.9.1. Koszty leków.....	54
2.9.2. Pozostałe koszty.....	57
[REDACTED].....	58
2.11. Analiza wrażliwości.....	58
2.12. Podsumowanie.....	58
3. WYNIKI ANALIZY.....	62
3.1. Populacja ogólna.....	62
3.1.1. Populacja docelowa.....	62
[REDACTED].....	63
[REDACTED].....	64
[REDACTED].....	65
[REDACTED].....	67
3.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%.....	67
3.2.1. Populacja docelowa.....	67
[REDACTED].....	68
[REDACTED].....	70
[REDACTED].....	71
[REDACTED].....	72
3.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%.....	73
3.3.1. Populacja docelowa.....	73
[REDACTED].....	74
[REDACTED].....	75
[REDACTED].....	77
[REDACTED].....	78
3.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%.....	79
3.4.1. Populacja docelowa.....	79
[REDACTED].....	80
[REDACTED].....	81
[REDACTED].....	83
[REDACTED].....	84
[REDACTED].....	85
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	86
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	86

4.2. Populacja ogólna.....	87
█ █.....	87
█ █.....	88
█ █.....	90
4.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%.....	90
█ █.....	90
█ █.....	92
█ █.....	93
4.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%	94
█ █.....	94
█ █.....	95
█ █.....	96
4.5. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%.....	97
█ █.....	97
█ █.....	98
█ █.....	99
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	101
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	101
5.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	101
6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	103
7. OGRANICZENIA.....	110
8. DYSKUSJA	112
9. BIBLIOGRAFIA	115
10. SPIS ELEMENTÓW	120
10.1. Spis tabel	120
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	124
ANEKS A.....	126
A.1. Epidemiologia.....	126
A.2. Rozkład kohorty	127

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CP	Schemat chemioterapii złożony z karboplatyny oraz paklitakselu (<i>Carboplatin and paclitaxel</i>)
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
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
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>)
P-CTH	Chemioterapia oparta o pochodne platyny (<i>Platin-based chemotherapy</i>)
█	█
SCC	Rak płaskonabłonkowy (<i>Squamous Cell Carcinoma</i>)
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 (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z paklitakselem i karboplatiną w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek komórek nowotworowych z ekspresją 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). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia za leki, zatem perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent są tożsame. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. W analizie założono, że pembrolizumab będzie finansowany w ramach programu lekowego „*Leczenie pierwszego rzutu nie drobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią*”.

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

- IV stopień zaawansowania,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek komórek nowotworowych z ekspresją 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, stopień sprawności według skali ECOG oraz kwalifikację do I linii leczenia, które zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej.

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.

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:

1. koszty leków,
2. koszty podania leków,
3. koszty kwalifikacji do leczenia (badania genetyczne),
4. koszty monitorowania terapii i progresji choroby,
5. koszty kolejnych linii leczenia,
6. koszty opieki terminalnej,
7. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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.

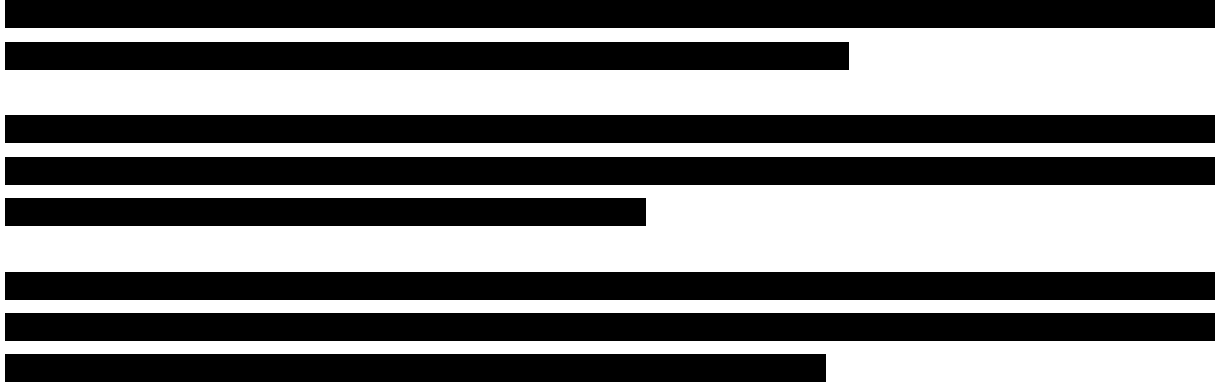
W scenariuszu nowym założono, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% będzie stosowało PEMBR+CP jako najbardziej skuteczną spośród dostępnych metod leczenia. W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR+CP i 50%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

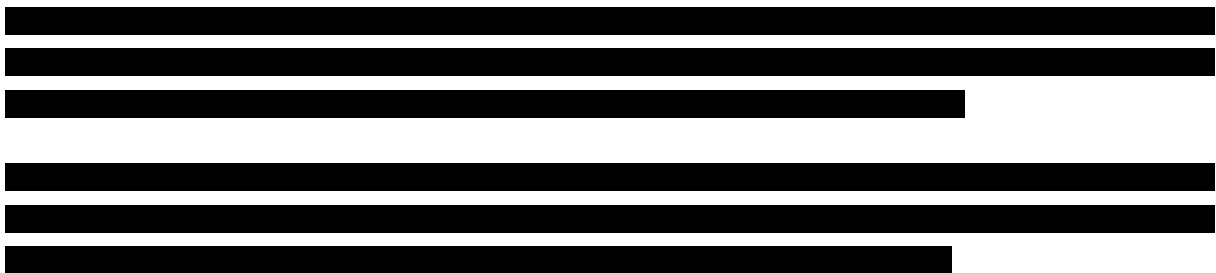
Populacja



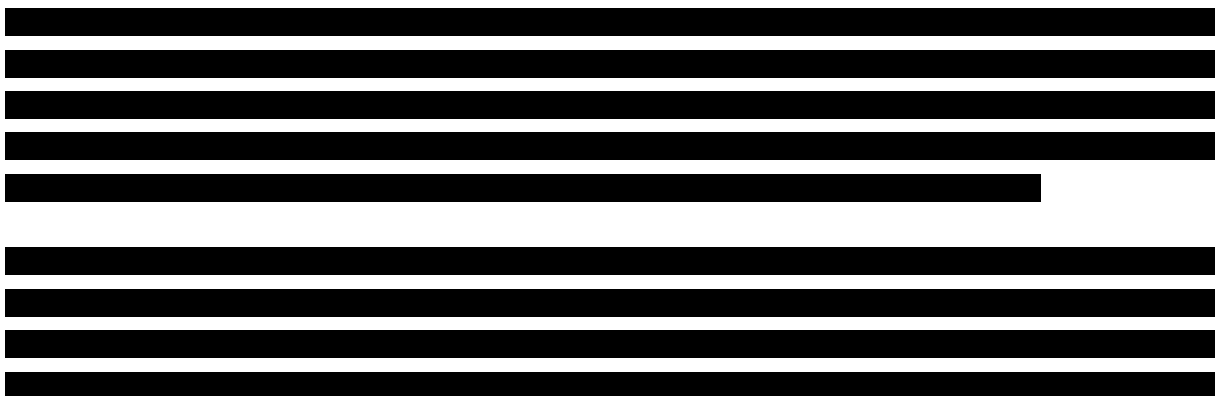
Scenariusz istniejący



Scenariusz nowy



Wydatki inkrementalne



[Redacted text]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

Populacja

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[Redacted text]

Scenariusz nowy

[Redacted text]

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50%

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted content]

Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy [Redacted] dla populacji ogólnej i uwzględnionych subpopulacji.

Tabela 1. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ [Redacted]

Parametr	2020	2021
Populacja ogólna		
Liczebność populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]
Wydatki inkrementalne	[Redacted]	[Redacted]
W tym pembrolizumab	[Redacted]	[Redacted]
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%		
Liczebność populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]
Wydatki inkrementalne	[Redacted]	[Redacted]
W tym pembrolizumab	[Redacted]	[Redacted]
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%		
Liczebność populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]
Wydatki inkrementalne	[Redacted]	[Redacted]
W tym pembrolizumab	[Redacted]	[Redacted]
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%		
Liczebność populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]
Wydatki inkrementalne	[Redacted]	[Redacted]
W tym pembrolizumab	[Redacted]	[Redacted]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje [Redacted] wydatków płatnika publicznego. Ze względu na aktualnie dostępną refundację pembrolizumabu w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% komórek nowotworowych, największy [Redacted] wydatków płatnika

publicznego jest widoczny w subpopulacji pacjentów z populacji docelowej z ekspresją PD-L1 <50% komórek. Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium IV z ekspresją PD-L1<50% komórek nie mają dostępu do skutecznych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jest to zatem populacja pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, 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 płaskonabłonkowym NDRP 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 + CP udostępniłaby dodatkową opcję terapeutyczną m.in. pacjentom wymagającym szybkiej odpowiedzi na leczenie [REDACTED]

Podkreślenia wymaga fakt, że aktualnie w Polsce pacjenci będący w II linii leczenia NDRP mają szeroki dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja wygląda już inaczej w przypadku linii I – aż 73% wśród pacjentów z SCC nie ma możliwości zakwalifikowania się i dostępu do leczenia innowacyjnego. Mając na względzie powyższe przesłanki, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wśród chorych z SCC wymagających uzyskania dostępu do terapii innowacyjnych, jaką jest pembrolizumab.

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 paklitakselem i karboplatiną w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w I linii leczenia w stadium uogólnienia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek komórek nowotworowych z ekspresją 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. Stan aktualny

Obecnie (stan na maj 2019 r.) w Polsce leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca odbywa się w ramach programów lekowych (B.6 oraz B.63) oraz katalogu chemioterapii.

Program B.63 obejmuje leczenie pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym:

- afatynibem (I i II linia) – z potwierdzeniem obecności mutacji aktywującej EGFR,
- nintedanibem (II linia).

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

- w NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy):
 - pembrolizumabu (I linia) – wymagana obecność ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$,
 - atezolizumabu (II linia) – niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1,

- wyłącznie w NDRP płaskonabłonkowym:
 - niwolumabu (II linia) – niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1,
- wyłącznie w NDRP niepłaskonabłonkowym:
 - erlotynibu oraz gefitynibu (I i II linia leczenia) – z potwierdzeniem obecności mutacji aktywującej EGFR,
 - ozymertynibu (II linia leczenia) – z potwierdzeniem obecności mutacji T790M w genie EGFR,
 - kryzotynibu (I, II lub III linia leczenia) – z potwierdzeniem rearanżacji genów ALK/ROS1 [1].

Zastosowanie większości leków w ramach programów lekowych ograniczone jest do pacjentów z NDRP o podtypach innych niż rak płaskonabłonkowy (afatynib, erlotynib, gefitynib, ozymertynib, kryzotynib, nintedanib). Z kolei niwolumab i atezolizumab refundowane są w II linii leczenia raka płaskonabłonkowego. Wobec powyższego szczegółowo opisano program lekowy obejmujący monoterapię pembrolizumabem w I linii leczenia NDRP, w ramach którego mogą być leczeni pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym [1].

Do programu lekowego z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy), 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, wielkomórkowego lub NDRP NOS. Szczegółowe kryteria włączenia przedstawiono poniżej (Tabela 2) [1].

Tabela 2.

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:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (SCC i NDRP niepłaskonabłonkowy),
- 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, wielkomórkowego 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:
 - 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 w SCC (Tabela 3), w tym cisplatyna i karboplatyna oraz chemioterapeutyki III generacji tj. paklitaksel, docetaksel, gemcytabina i winorelbina. Natomiast nab-paklitaksel nie jest aktualnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce [2].

Tabela 3.

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

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	
Cyklofosfamid	Endoxan	Lp/Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	
Doksorubicyna	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
	Adr blastina PFS, Doxorubicinum Accord	Lz	
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
	Etopozyd Accord	Lz	
Gemcytabina	Gemcit, Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Irinotecan Fresenius	Rp	B
	Campto, Irinotecan Accord	Lz	
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	
Lanreotyd	Somatuline Autogel, Somatuline PR	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Lz	B
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	
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord	Rp	B

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 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).

1.2.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [1] pembrolizumab (Keytruda®) refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych: B6. *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, na podstawie danych z portalu IKAR Pro [3], przedstawiono liczbę pacjentów otrzymujących pembrolizumab w wymienionych programach lekowych (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Program lekowy	2018	I połowa 2019 ^b	2019 ^b	2020 ^b	2021 ^b
B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	230 ^a	365	730 ^c	1230 ^d	1730 ^d
B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych	575	440	880 ^c	1094 ^e	1335 ^e
Łącznie	805	805	1 610	2 324	3 065

a) refundacja od 1 maja 2018 roku

b) dane przedstawione w odpowiedzi na minimalne wymagania nr pisma: OT.4331.66.2019.KP.2

c) założono, że w II połowie 2019 roku będzie leczonych tyle samo pacjentów co w I połowie roku

d) prognoza na podstawie danych z lat 2018-2019

e) prognoza na podstawie danych z lat 2016-2019

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4], pembrolizumab jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji u osób dorosłych,
- w monoterapii 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 skojarzeniu z pemeteksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny 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,
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych,
- w monoterapii 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 monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,

- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w monoterapii 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.

Poniższe podrozdziały zostały uzupełnione w odpowiedzi na minimalne wymagania AOTMiT (nr pisma: OT.4331.66.2019.KP.2).

1.2.2.1. 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 [5]. 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 – 2021 (Tabela 5).

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

Rok	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba nowych rozpoznań czerniaka (C43)	3 532	3 647	3 763	3 878	3 994

Zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)

Rozkład pacjentów ze względu na stopień zaawansowania w momencie zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [6]. Pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym) stanowią 15%, a w stopniu IV – 5% osób nowo zdiagnozowanych. Pacjenci ci kwalifikują się do leczenia farmakologicznego. U pozostałych pacjentów, również w przypadku wystąpienia późniejszej wznowy miejscowej lub przerzutów, terapią z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Wytyczne leczenia czerniaka złośliwego wskazują, że 90% pacjentów z wcześniej wykrytym i usuniętym czerniakiem powraca do zdrowia [7]. U części pacjentów jednak pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego dochodzi do progresji choroby do stadium nieoperacyjnego, po czym kwalifikowani są oni do leczenia farmakologicznego. Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów z progresją choroby z niższych stanów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV, dlatego w obliczeniach przyjęto, że występuje ona u 10% pacjentów, co najprawdopodobniej jest wartością zawyżoną. 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 zawiązującym szacowaną liczebność ocenianej populacji.

W poniższej tabeli (Tabela 6) przedstawiono kolejne kroki oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów z czerniakiem skóry kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem zgodnie z zapisem ChPL [8].

Tabela 6.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy)

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego (C43)	-	3 763	3 878	3 994
w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)	80,00%	3 010	3 103	3 195
w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV	20,00%	753	776	799
Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów	10,00%	292	301	310
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub którzy mieli progresję z niższych stanów		1 044	1 077	1 109

Pooperacyjne leczenie uzupełniające w stadium III

Zgodnie z badaniem Ługowska 2012 [6], 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 [9] 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 [9], Nejc 2005 [10], Nowecki 2003 [11], Rutkowski 2015 [12]), 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 zdiagnozowanych 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	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry u dorosłych pacjentów		3 763	3 878	3 994
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	25,00%	941	970	998
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy	70,00%	2 634	2 715	2 796
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, u których wykonano biopsję węzła wartowniczego	57,69%	1520	1 566	1 613
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium III	19,95%	303	312	322
Liczba pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III, u których wykonano resekcję	40,00%	498	513	528

1.2.2.2. NDRP I linia leczenia

Nieplaskonabłonkowy NDRP bez mutacji genu EGFR lub rearanżacji w genie ALK

Oszacowanie aktualnej liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu nieplaskonabłonkowego 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), przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej (rozdz. 2.5). Dodatkowo wykorzystano wartości z badań McKay 2016 [13], Schuette 2015 [14], Abernethy 2017 [15] w celu oszacowania liczebności pacjentów bez obecności mutacji EGFR oraz ALK. Z oszacowań tych wynika, że aktualna liczebność tej populacji w 2019 roku wynosi 6 374 pacjentów (Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – I linia leczenia nieplaskonabłonkowego NDRP

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	-	22 314	22 461	22 608
Liczba pacjentów z NDRP	85,00%	18 967	19 092	19 216
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	60,46%	11 467	11 542	11 618
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	39,54%	7 500	7 549	7 599
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	33,18%	2 488	2 505	2 521
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	-	13 955	14 047	14 139
Liczba pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP	53,71%	7 496	7 545	7 594
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK	85,04%	6 374	6 416	6 458

Płaskonabłonkowy NDRP

Oszacowanie aktualnej liczebności pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem, przeprowadzono przy wykorzystaniu tych samych danych jak w przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej niniejszej analizy. Wykorzystane wartości i otrzymane wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – I linia leczenia płaskonabłonkowego NDRP

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	-	22 314	22 461	22 608
Liczba pacjentów z NDRP	85,00%	18 967	19 092	19 216
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	60,46%	11 467	11 542	11 618
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	39,54%	7 500	7 549	7 599
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	33,18%	2 488	2 505	2 521
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	-	13 955	14 047	14 139
Liczba pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP	46,29%	6 459	6 502	6 544

NDRP z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej

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 dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – I linia leczenia NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	-	22 314	22 461	22 608
Liczba pacjentów z NDRP	85,00%	18 967	19 092	19 216
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	60,46%	11 467	11 542	11 618
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	39,54%	7 500	7 549	7 599
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	33,18%	2 488	2 505	2 521
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	-	13 955	14 047	14 139
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK	85,04%	11 868	11 946	12 024
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	28,49%	3 381	3 403	3 425

Podsumowanie

Ze względu na częściowe pokrywanie się definicji powyższych populacji, wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do dwóch z trzech grup, tj. liczbę pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia oraz liczbę pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia (Tabela 11). Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym zaczerpnięto z badania Langer 2016 [16]

Tabela 11.
Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia	-	6 374	6 416	6 458
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	30%	1 912	1 925	1 938

1.2.2.3. 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 tę samą metodykę i źródła danych co w rozdz. 1.2.2.2 i 2.5.

Odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia w I i II linii wyznaczono na podstawie badań Gridelli 2011 [17], McKay 2016 [13], Reinmunth 2013 [18] i Abernethy 2017 [15], a odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ zaczerpnięto z badania Herbst 2016 [19].

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

Tabela 12.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – II linia leczenia NDRP w stopniu zaawansowanym

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	-	22 314	22 461	22 608
Liczba pacjentów z NDRP	85,00%	18 967	19 092	19 216
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV	75,40%	14 300	14 394	14 488
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-IIIA	24,60%	4 667	4 697	4 728
Liczba pacjentów z progresją I-IIIA \rightarrow IIIB/IV	33,18%	1 548	1 559	1 569
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IIIB/IV	-	15 848	15 953	16 057

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	77,89%	12 344	12 425	12 507
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	36,39%	4 492	4 522	4 552
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	66,38%	2 982	3 002	3 021

1.2.2.4. 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 były leczone 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 [3]). Zgodnie z odnalezionymi informacjami, w 2018 roku 153 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę BV. Założono, że w kolejnych latach liczba pacjentów będzie stała.

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których terapia BV była nieskuteczna, wykorzystano analizę weryfikacyjną AOTMiT (AWA) do wniosku refundacyjnego dla preparatu Adcetris® (brentuksymabum vedotin) [20]. 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 [21]). 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 13).

Tabela 13.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – chłoniak Hodgkina

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba pacjentów leczonych BV w ramach PL B.77	-	153	153	153
Pacjenci z progresją choroby po leczeniu BV	33,00%	50	50	50

1.2.2.5. Rak urotelialny

Liczebność dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, oszacowano na podstawie danych pochodzących z KRN [22] oraz GUS [23]. 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 2017–2021. (Tabela 14).

Tabela 14.
Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba zgonów z powodu raka urotelialnego	3 959	4 044	4 130	4 215	4 301

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 [24], Niegisch 2018 [25], Laurent 2017 [26] i Sonpavde 2012 [27] (Tabela 15).

Tabela 15.
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 [27]
Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii leczenia platynę	72,21%	Galsky 2018 [24], Niegisch 2018 [25], Laurent 2017 [26], Sonpavde 2012 [27]

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (Tabela 16).

Tabela 16.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – rak urotelialny po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	-	4 130	4 215	4 301
Liczba pacjentów leczonych w I linii P-CTH	75,00%	3 097	3 161	3 225
Liczba pacjentów leczonych w I linii platyną	72,21%	2 237	2 283	2 329
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny	-	2 237	2 283	2 329

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 17).

Tabela 17.
Odsetek leczonych w I linii chemioterapii

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia	75,00%	Sonpavde 2012 [27]

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 18). Dane z odnalezionych publikacji przyjęto w obliczeniach jako średnią ważoną liczbą pacjentów uwzględnionych w badaniach.

Tabela 18.
Odsetek pacjentów nieleczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
Galsky 2018 [24]	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 [25]	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 [26]	Francja	styczeń 1999 – grudzień 2011	Pacjenci z potwierdzonym histologicznie rakiem pęcherza moczowego w stadium przerzutowym.	193	109	56,48%
Sonpavde 2012 [27]	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 19).

Tabela 19.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – rak urotelialny, pacjenci którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	-	4 130	4 215	4 301
Liczba pacjentów leczonych w I linii chemioterapią	75,00%	3 097	3 161	3 225
Liczba pacjentów, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	57,00%	1 765	1 802	1 838

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	-	1 765	1 802	1 838

1.2.2.6. Rak głowy i szyi

Zgodnie z „Ogólnopolskim programem profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [28] 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 [22] dotyczących liczby zachorowań w latach 1999-2016 na nowotwory określone wyżej wymienionymi kodami (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2017-2021. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2019

Rok	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba nowych rozpoznań raka głowy i szyi	12 017	12 244	12 470	12 696	12 923

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) [29]. 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 [28] (wartość szczytana z wykresu, ok. 23,77%).

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zaczerpnięto z publikacji Ruback 2012 [30] (24,20%), natomiast odsetek pacjentów otrzymujących CTH na bazie platyny oszacowano na podstawie publikacji Peron 2014 [31] (24,20%). Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby określono na podstawie wartości odnotowanych w publikacji Jehn 2008 [32] (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 [33] odnotowano liczbę pacjentów z wysokim oraz niskim odsetkiem komórek nowotworowych. W analizie wykorzystano 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 21).

Tabela 21.
Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – rak głowy i szyi

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem głowy i szyi	-	12 470	12 696	12 923
Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym	92,13%	11 489	11 697	11 906
Liczba pacjentów z przerzutami (stadium IV)	23,77%	2 731	2 780	2 830
Liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię	24,20%	661	673	685
Liczba pacjentów otrzymujących leczenie na bazie platyny	72,22%	477	486	495
Liczba pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia wystąpiła progresja choroby	82,61%	394	401	409
Liczba pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 z TPS \geq 50%	21,50%	85	86	88
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	-	85	86	88

1.2.2.7. Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Keytruda® może mieć zastosowanie to około 21 495 pacjentów w 2019 roku (Tabela 22).

Tabela 22.
Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie

L.p.	Populacja	2019	2020	2021
1	Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniakiem	1 044	1 077	1 109
2	Liczba dorosłych pacjentów z czerniakiem stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji	498	513	528
3	Liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu 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	3 381	3 403	3 425
	<i>W tym: liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym</i>	1 469	1 478	1 488
	<i>W tym: liczba pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym</i>	1 912	1 925	1 938
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	6 374	6 416	6 458
5	Liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami	6 459	6 502	6 544
6	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	2 982	3 002	3 021

L.p.	Populacja	2019	2020	2021
7	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	50	50	50
8	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 237	2 283	2 329
9	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę	1 765	1 802	1 838
10	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	85	86	88
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		21 495^a	21 731^a	21 967^a

a) w obliczeniach uwzględniono, że pacjenci z populacji nr 3 są uwzględnieni w populacji nr 4 oraz populacji 5

1.2.3. Aktualna liczebność populacji docelowej

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

Tabela 23.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Odsetek	Wartość
[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.2.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Od 1 maja 2018 w części populacji docelowej (pacjenci z PD-L1 TPS $\geq 50\%$) finansowana jest monoterapia pembrolizumabem 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 około 830 pacjentów rocznie. Dotychczasowe dane wskazują, że w 2018 roku pembrolizumab w monoterapii stosowało 230 pacjentów (w liczbie tej uwzględnieni są również pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP). Również dane sprzedażowe NFZ [3] wskazują, że pacjenci z NDRP leczeni PEMBR w kolejnych miesiącach (od maja do grudnia 2018 roku) stanowią niewielką część pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki na pembrolizumab w programie B.6 w 2018 roku (wartości zaczerpnięte z portalu IKARPro [3]) (Tabela 24).

Tabela 24.
Kwota refundacji PEMBR 100 mg w 2018 roku na leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.6.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób	Koszty świadczeń [PLN]
5.08.09.0000148	PEMBROLIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	■	■	■

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) Zastosowano tę samą metodykę oraz źródła 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). Dodatkowo założono, że część pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, oprócz P-CTH< w 2018 roku stosowała pembrolizumab zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli powyżej (Tabela 24).

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	Wartość
Koszty leków	■
Pembrolizumab	■
Chemioterapia	■
Koszty podania	■

[Redacted text block]

1.3.2. Czas trwania terapii

[Redacted text block]

1.3.3. Kryteria wyłączenia z programu

[Redacted text block]



1.4. 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* [1].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [34] 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 płaskonabłonkowym w IV stopniu zaawansowania 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 [1]. 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.
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.
Pembrolizumab	1143.0 Pembrolizumab	B.6.,B.59.
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 karboplatiną i paklitakselem w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej w latach 2020-2021.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
3. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią pembrolizumabem oraz pozostałymi lekami, koszty kwalifikacji, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kolejnych linii leczenia, koszty monitorowania po progresji choroby, koszty opieki terminalnej 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 ze środków publicznych pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do K). 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 [35], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

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 [36] 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 [34], 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 płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie):

- IV stopień zaawansowania,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek komórek nowotworowych z ekspresją 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 paklitaksemem i karboplatiną opisano w rozdziale 1.3.

W celu oszacowania liczebności pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria, przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [37] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [38]. 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 [22]. 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	
2016	14 466	7 729	22 195	
2017	-	-	22 020	Prognoza
2018	-	-	22 167	
2019	-	-	22 314	
2020	-	-	22 461	
2021	-	-	22 608	

2.5.2. Niedrobnokomórkowy rak płuca

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 27 publikacji, 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 płuc (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 [39]	85%
Gridelli 2011 [17]	85%
Ihbe-Heffinger 2013 [40]	80%
McKay 2016 [13]	85%
Schuette 2015 [14]	80%
Abernethy 2017 [15]	85%
Arunachalam 2018 [41]	85%
Ashour Badawy 2018 [42]	85%
Banna 2017 [43]	85%
Bittoni 2018 [44]	85%
Davies 2018 [45]	85%
de Castro 2017 [46]	80-85%
Lee 2018 [47]	>80%
Peters 2017 [48]	85%
Skinner 2018 [49]	80%
Spence 2017 [50]	85%
Ramlau 2015 [51]	80%
Borek 2016 [52]	80%
Duchnowska 2010 [53]	85%
Jassem 2014 [54]	85%
Kamińska 2016 [55]	80-85%
Ramlau 2007 [56]	85%
Pruszko 2014 [57]	80%
Osowiecka 2015 [58]	80-85%
Rzyman 2008 [59]	85%
Miller 2016 [60]	83%
Radzikowska 2002 [61]	79%

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 5 badań raportujących dane odnośnie do odsetka pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania: Aberle 2013 [62], Barni 2015 [39], Carrato 2014 [63], Ramlau 2017 [64] i van der Drift 2012 [65].

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. W publikacji van der Drift 2012 przedstawiono dane pacjentów w momencie diagnozy NDRP z holenderskiego rejestru nowotworów z lat 1989-2009 (dane przedstawiono z podziałem na 4 przedziały: 1989-1993, 1994-1998, 1999-2003 oraz 2004-2009). W latach 2004-2009 w stadium IV zdiagnozowano 43,8% pacjentów (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%
Carrato 2014	3 508	48,6%
Ramlau 2017	569	60,5%
van der Drift 2012	47 468	43,8%

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 van der Drift 2012.

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)	56,2%	43,8%	van der Drift 2012

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 płaskonabłonkowym 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 [66], Opoka 2013 [67] i Chmielewska 2000 [68] (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 [66]	1073	356	33,2%
Opoka 2013 [67]	72	45	62,5%
Chmielewska 2000 [68]	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. Płaskonabłonkowy rak płuca

Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca przyjęto na podstawie 4 publikacji obejmujących polskich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: Adamowicz 2017 [69], Socha 2013 [70], Kasprzyk 2015 [71] i Opoka 2013 [67] (Tabela 34). Średni odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca z tych badań wynosi 46,3%. Wartość ta jest zbliżona do wartości odnalezionych w dwóch analizach weryfikacyjnych: Analiza Weryfikacyjna do zlecenia 190/2014 [72] (ok 40%, Tabela 35) oraz Analiza Weryfikacyjna 107/2016 [73] (ok 40%, Tabela 35). Według wytycznych PTOK 2013 [74] rak płaskonabłonkowy stanowi 30% wszystkich typów, taka sama informacja pojawia się w odnalezionych raporcie *Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro* [75].

Tabela 34.
Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc – dane z polskich badań

Publikacja	N	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc
Adamowicz 2017 [69]	191	44,50%
Socha 2013 [70]	65	44,62%
	173	43,93%
Kasprzyk 2015 [71]	135	50,37%
Opoka 2013 [67]	69	50,72%
Średnia ważona		46,3%

Tabela 35.
Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc – pozostałe źródła danych

Źródło	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP
Analiza Weryfikacyjna do zlecenia 190/2014	ok. 40%
Analiza Weryfikacyjna 107/2016	ok. 40%
Wytyczne PTOK 2013	ok. 30%
<i>Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro</i>	30%

W analizie podstawowej wykorzystano średnią oszacowaną na podstawie odnalezionych badań. W analizie wrażliwości przetestowano najniższą oraz najwyższą raportowaną wartość (Tabela 36).

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

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP	Źródło
Analiza podstawowa	46,3%	Adamowicz 2017, Socha 2013, Kasprzyk 2015, Opoka 2013
Wariant minimalny (wariant D1)	30,0%	Wytyczne PTOK 2013, <i>Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro</i>
Wariant maksymalny (wariant D2)	50,7%	Opoka 2013

2.5.6. 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 [74].

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 [17], McKay 2016 [13], Reinmunth 2013 [18] i Abernethy 2017 [15] (Tabela 37). Średnią ważoną odsetka wyznaczoną na podstawie tych badań uwzględniono w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie odsetka z badania Reinmunth 2013 (wariant minimalny) oraz z badania Gridelli 2011 (wariant maksymalny) (Tabela 38). Odsetki z pozostałych badań są zbliżone do przyjętego w analizie podstawowej.

Tabela 37.
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 [17]	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 [13]	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 [18]	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 2017 [15]	Pacjenci z nowo rozpoznany NDRP w stadium IV, bez obecności białka EGFR i mutacji ALK	3 661	2 904	79,3%
Średnia ważona				77,9%

Tabela 38.
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
Wariant minimalny (wariant E1)	71,4%	Reinmunth 2013
Wariant maksymalny (wariant E2)	80,0%	Gridelli 2011

2.5.7. 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. 1.3).

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 39). 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 40).

Tabela 39.
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 [39]	455	299	90,2%	89,0%
Carrato 2014 [63]	3508	–	74,7%	–
Schuetz 2015 [14]	4200	–	74,0%	–
Cortellini 2018 [76]	–	81	–	69,1%
Lee 2018 [47], de Castro 2017 [46]	484	–	85,7%	–
Peters 2017 [48]	1995	–	69,4%	–
Czyżykowski 2016 [77]	50	–	86,0%	–
Średnia ważona			74,6%	84,8%

Tabela 40.
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 F1)	69,4%	Peters 2017
Wariant maksymalny (wariant F2)	90,2%	Barni 2015

2.5.8. 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 [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, iż odsetek pacjentów testowanych w kierunku ekspresji PD-L1 będzie uzależniony od efektywności systemu opieki zdrowotnej, a co za tym idzie od czasu trwania procesu diagnostycznego. Wydłużanie tego czasu powodować będzie zwiększenie stopnia zaawansowania choroby przez co pacjent może nie spełniać kryteriów włączenia do programu lekowego.

Dodatkowo w ramach wariant G1 analizy wrażliwości przetestowano sytuację, w której u wszystkich pacjentów zostanie wykonany test w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych, natomiast w wariacie G2 przyjęto, iż test zostanie wykonany u 47% pacjentów – wartość tę przyjęto na podstawie AWA Tarceva [78] (Tabela 41).

Tabela 41.
Odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1

Wariant analizy	Odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1
Wariant podstawowy	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (wariant G1)	100%
Analiza wrażliwości (wariant G2)	47%

2.5.9. Podsumowanie

Na podstawie odnalezionych danych wyznaczono liczebność populacji docelowej [REDACTED] w 2020 roku i [REDACTED] w 2021 roku (Tabela 42). 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 42.
Liczebność populacji docelowej

Parametr	2020	2021
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	22 461	22 608
Odsetek pacjentów z NDRP	85%	
Liczba pacjentów z NDRP	19 092	19 216
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	60,5%	
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%	
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 płaskonabłonkowym NDRP	46,3%	
Liczba pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP	6 502	6 544
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	77,9%	
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	5 064	5 097
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	74,6%	
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	3 779	3 804
Odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1	■	
Liczebność populacji docelowej	■	■

W tabeli poniżej zestawiono liczebności populacji docelowej przy uwzględnieniu wariantów A-G analizy wrażliwości (Tabela 43). Minimalną liczebność pacjentów generuje wariant G2, maksymalną natomiast – wariant F2.

Tabela 43.
Liczebność populacji docelowej – warianty analizy wrażliwości

Wariant	2020	2021
Analiza podstawowa	■	■
Wariant A1	■	■
Wariant B1	■	■
Wariant C1	■	■
Wariant D1	■	■
Wariant D2	■	■
Wariant E1	■	■
Wariant E2	■	■
Wariant F1	■	■
Wariant F2	■	■
Wariant G1	■	■

Wariant	2020	2021
Wariant G2	■	■

2.5.10. 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 [79] 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 3 publikacji raportujących dane dotyczące ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP, w tym 2 raportujące odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach NDRP $\geq 50\%$ komórek oraz $\geq 1\%$ komórek – Garon 2015 [80] oraz Herbst 2016 [19] (Tabela 44).

Tabela 44.
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1

Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
	$< 1\%$ komórek	1-49% komórek	$\geq 50\%$ komórek
NDRP			
Garon 2015 [80]	39,2%	37,6%	23,2%
Herbst 2016 [19]	33,6%	37,9%	28,5%
Reck 2016 [81]	bd	bd	30,2%

bd – brak danych

Żadna z odnalezionych publikacji nie dotyczyła wyłącznie pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP. Zatem w analizie podstawowej wykorzystano dane z oryginalnego modelu, na podstawie publikacji Paz-Ares 2018 [82], gdzie populacje stanowili wyłącznie pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP (Tabela 45). W analizie wrażliwości uwzględniono rozkłady pacjentów z badań Garon 2015 oraz Herbst 2015 (Tabela 46).

Tabela 45.
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – publikacja Paz-Ares 2018



















Parametr	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
	<1%	1-49%	≥50%
Liczba pacjentów	194	207	146
Odsetek	35,5%	37,8%	26,7%

Tabela 46.
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP			Źródło
	<1%	1-49%	≥50%	
Wariant podstawowy	35,5%	37,8%	26,7%	Paz-Ares 2018
Analiza wrażliwości (wariant H1)	39,2%	37,6%	23,3%	Garon 2015
Analiza wrażliwości (wariant H2)	33,6%	37,9%	28,5%	Herbst 2016

Poniżej zestawiono liczebność populacji docelowej w latach 2020-2021 z uwzględnieniem poziomu ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP (Tabela 47).

Tabela 47.
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		
≥50% komórek		
1-49% komórek		
<1% komórek		
Analiza wrażliwości (wariant H1)		
≥50% komórek		
1-49% komórek		
<1% komórek		
Analiza wrażliwości (wariant H2)		
≥50% komórek		
1-49% komórek		
<1% komórek		

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 [37] (rozdz. A.1). Do analizy włączono 3 publikacje: Schnabel 2012 [83], Barni 2015 [39] i Gridelli 2011 [17].

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 [83]. 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 [39] (badanie włoskie przeprowadzone w 2010 roku). W oszacowaniach nie uwzględniono pemetreksedu – nie ma on wskazania w leczenie płaskonabłonkowego NDRP.

Otrzymane udziały zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 49).

Tabela 48.
Rozpowszechnienie poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym

	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%
PEMBR	■	■
GEM+CIS	■	■
GEM+CRB	■	■
DCT+CIS	■	■
PAC+CIS	■	■
DCT+CRB	■	■
PAC+CRB	■	■
WIN+CIS	■	■
WIN+CRB	■	■

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 + CP jako najbardziej skutecznej spośród dostępnych metod leczenia (Tabela 49).

W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR + CP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR + CP, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze przy założeniu wartości w zakresie 0-100% (Tabela 49).

Tabela 49.
Rozpowszechnienie PEMBR + CP w scenariuszu nowym

	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%
Analiza podstawowa		
PEMBR + CP	100,0%	50,0%
PEMBR	–	50,0%
Wariant minimalny (wariant I1)		
PEMBR + CP	100,0%	0%
PEMBR	–	100%
Wariant maksymalny (wariant I2)		
PEMBR + CP	100,0%	100%
PEMBR	–	0%

2.7. Kolejne linie leczenia

Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu PEMBR + CP 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 2.6.2.

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 [17]. Przyjęto, że po P-CTH pacjenci stosują w kolejnej linii wyłącznie leki podawane w monoterapii.

Dodatkowo uwzględniono możliwość zastosowania w II linii niwolumabu lub atezolizumabu w ramach programu lekowego B.6. Przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu oraz atezolizumabu w II linii leczenia po P-CTH będzie na poziomie [REDACTED]

Tabela 50.
Rozpowszechnienie kolejnej linii po leczeniu P-CTH - oszacowania

Parametr	Wartość	Źródło
Udział NIVO w II linii	████	Założenie
Udział ATEZO w II linii	████	Założenie
Udział CTH w II linii, w tym	████	Założenie
DCT	████	Gridelli 2011, obliczenia własne
GEM	████	Gridelli 2011, obliczenia własne
VIN	████	Gridelli 2011, obliczenia własne

Podsumowanie udziałów leków w kolejnej linii leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach leczenia

Schemat leczenia	Po stosowaniu w I linii P-CTH	Po stosowaniu w I linii PEMBR + CP / PEMBR
GEM+CIS	████	████
GEM+CRB	████	████
DCT+CIS	████	████
PAC+CIS	████	████
DCT+CRB	████	████
PAC+CRB	████	████
WIN+CIS	████	████
WIN+CRB	████	████
Niwolumab	████	████
Atezolizumab	████	████
DCT	████	████
GEM	████	████
WIN	████	████

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

Zgodnie z przyjętymi założeniami, po progresji w ramieniu P-CTH ██████ pacjentów otrzymuje leki z grupy PD1/PD-L1; udział ten jest zbliżony do udziałów w oryginalnym modelu (████████████████████). Zmiana odsetków z oryginalnego modelu na te zgodne z polską praktyką kliniczną pozwala na modelowanie w sposób adekwatny do warunków polskich kosztów po progresji choroby pacjentów stosujących P-CTH.

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 [79] (Tabela 52).

Tabela 52.
Parametry dotyczące stosowanie kolejnych liniach leczenia

Parametr	PEMBR + CP	P-CTH	PEMBRO
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.8. Dawkowanie

W poniższej tabeli (Tabela 53) zestawiono dawkowanie leków uwzględnionych w analizie. Dane zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [79].

Tabela 53.
Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
Pembrolizumab w schemacie PEMBR+CT	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pembrolizumab w monoterapii	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gemcytabina	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Paklitaksel	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cisplatyna ^a	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Karboplatyna	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Docetaksel	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Winorelbina (w monoterapii)	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Winorelbina (w skojarzeniu)	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niwolumab	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Atezolizumab	IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

2.9. Koszty

2.9.1. Koszty leków

2.9.1.1. Pembrolizumab

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5% (Tabela 54). Zaproponowana cena hurtowa jest zgodna z aktualną wyceną pembrolizumabu na wykazie leków refundowanych [1].

Tabela 54.
Koszt preparatu Keytruda® (dane Wnioskodawcy)

Dawka	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	

Na podstawie schematu dawkowania (rozdział 2.8) oszacowano koszt 3-tygodniowej terapii pembrolizumabem – (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt terapii pembrolizumabem

Opcja analizy	Cena za mg substancji	Koszt 3-tygodniowej terapii

2.9.1.2. Koszty chemioterapii

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

Koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [79]. Poniżej zaprezentowano podsumowanie danych kosztowych dotyczących analizowanych w niniejszej analizie leków chemoterapeutycznych.

Tabela 56.
Średnia cena za mg chemioterapii

Substancja czynna	Średnia cena za mg	
Gemcytabina		
Paklitaksel		
Cisplatyna		
Karboplatyna		
Docetaksel		
Winorelbina		

a) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

Wykorzystując powyższe dane obliczono średni 3-tygodniowy koszt P-CTH u jednego pacjenta wykorzystany w analizie (Tabela 57).

Tabela 57.
Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią

Schemat	3-tygodniowy koszt leczenia jednego pacjenta	
GEM+CIS		
GEM+CRB		
DCT+CIS		
PAC+CIS		
DCT+CRB		
PAC+CRB		
WIN+CIS		
WIN+CRB		

a) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

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

2.9.1.3. Koszty leków dodatkowych

W przypadku terapii z uwzględnieniem DCT, przez 3 dni począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania DCT, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon [84, 85]. Ze względu na niewielki koszt tego leku oraz biorąc pod uwagę, że leczenie z zastosowaniem DCT otrzymuje niewielki odsetek pacjentów (2,7% w scenariuszu istniejącym, 0% w scenariuszu nowym) koszt premedykacji nie został uwzględniony w obliczeniach analizy.

W przypadku terapii z uwzględnieniem PAC, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H₂, np.:

1. Deksametazon, w dawce 20 mg doustnie (około 12 i 6 godzin przed podaniem PAC) lub dożylnie (30 do 60 minut przed podaniem PAC),
2. Difenhydramine, w dawce 50 mg dożylnie, 30 do 60 minut przed podaniem PAC,
3. Cymetydyna lub ranitydyna, 300 mg dożylnie (cymetydyna) lub 50 mg dożylnie (ranitydyna), 30 do 60 minut przed podaniem PAC.

W przypadku podania dożylnego wszystkie leki należy przyjąć 30-60 minut przed podaniem PAC, zatem w analizie założono, że leki te są podawane w szpitalu, a koszt leków stosowanych do premedykacji uwzględniony jest w koszcie podania leku (hospitalizacja jednodniowa lub porada ambulatoryjna).

Podsumowując, w analizie nie uwzględniono kosztów premedykacji.

2.9.2. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [79]. W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystane w przeprowadzonych obliczeniach.

Tabela 58.
Koszty uwzględnione w analizie

Schemat leczenia			
Koszty monitorowania i diagnostyki (koszt tygodniowy)			
	PEMBR + CP		
	P - CTH		
	PEMBR		
Koszt monitorowania po progresji (koszt tygodniowy)			
	PEMBR + CP		
	P - CTH		
	PEMBR		
Koszt podania leku (koszt na trzy tygodnie)			
Analiza podstawowa	PEMBR + CP		486,72 zł
	P - CTH		744,50 zł
	PEMBR		486,72 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz J1)	PEMBR + CP		108,16 zł
	P - CTH		212,71 zł
	PEMBR		108,16 zł
Koszt kwalifikacji do PL			
	PEMBR + CP		2 827,96 zł
	P - CTH		0,00 zł
	PEMBR		2 827,96 zł
Koszt kolejnej linii leczenia/jednorazowy			
	PEMBR + CP		
	P - CTH		
	PEMBR		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (jednorazowy)			
	PEMBR + CP		
	P - CTH		
	PEMBR		

a) założono koszt taki sam jak w przypadku schematu CP

2.11. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- wariant B: odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV,
- wariant C: odsetek pacjentów z nawrotem choroby,
- wariant D: odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc,
- wariant E: odsetek pacjentów leczonych w I linii,
- wariant F: odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1,
- wariant G: odsetek pacjentów z określonym odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1,
- wariant H: rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1,
- wariant I: rozpowszechnienie PEMBR w subpopulacji PD-L1 \geq 50%,
- wariant J: koszt podania dawki leków,
- wariant K: dane z analizy ekonomicznej,

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

2.12. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 59) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 59.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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. Wyniki analizy

3.1. Populacja ogólna

3.1.1. Populacja docelowa

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Interwencja	Liczba pacjentów	
	2020	2021
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

3.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

3.3.1. Populacja docelowa

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Analiza 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 97) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 97.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
[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]

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

[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 content]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii PEMBR+CRB+PAC 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 + CP 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 + CP zwiększyłyby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie PEMBR + CP w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium IV.

Tabela 106.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu PEMBR + CP 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?	
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 płaskonabłonkowym w stadium IV z ekspresją PD-L1 < 50% komórek nie mają dostępu do skutecznych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie remisji choroby, co potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej i obecna sytuacja refundacyjna w Polsce. Jest to populacja, która stanowi około 34% pacjentów w I linii raka płuca, o niezaspokojonych potrzebach medycznych, potrzebująca skutecznej terapii. Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, 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

Populacja ogólna

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

Populacja

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

Populacja

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

[Redacted content]

Tabela 107.
Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ

Parametr	2020	2021
Populacja ogólna		
Liczebność populacji docelowej		
Wydatki inkrementalne		
W tym pembrolizumab		
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%		
Liczebność populacji docelowej		
Wydatki inkrementalne		
W tym pembrolizumab		
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%		
Liczebność populacji docelowej		
Wydatki inkrementalne		
W tym pembrolizumab		
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%		
Liczebność populacji docelowej		
Wydatki inkrementalne		
W tym pembrolizumab		

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje [REDAKT] wydatków płatnika publicznego. Ze względu na aktualnie dostępną refundację pembrolizumabu w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, największy [REDAKT] wydatków płatnika publicznego jest widoczny w subpopulacji pacjentów z populacji docelowej z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ komórek. Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium IV z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ komórek, którzy stanowią 34% wszystkich pacjentów w I linii leczenia, nie mają dostępu do skutecznych 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 karboplatiną i paklitakselem, 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 płaskonabłonkowym NDRP 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 + CP udostępniłaby dodatkową opcję terapeutyczną m.in. pacjentom wymagającym szybkiej odpowiedzi na leczenie. [REDAKT]

[REDAKT] Podkreślenia wymaga fakt, że aktualnie w Polsce pacjenci będący w II linii leczenia NDRP mają szeroki dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja wygląda już inaczej w przypadku linii I – aż 73% wśród pacjentów z SCC nie ma możliwości zakwalifikowania się i dostępu do leczenia innowacyjnego. Mając na względzie powyższe przesłanki, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wśród chorych z SCC wymagających uzyskania dostępu do terapii innowacyjnych, jaką jest pembrolizumab.

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 [66], 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 [74]. 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 [68]. 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 + CP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR + CP, 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 na podstawie badania Gridelli 2011 oraz na podstawie przyjętych założeń o możliwości stosowania niwolumabu i atezolizumabu wśród tych pacjentów. Liczbę pacjentów stosujących NIVO w II linii leczenia ustalono zgodnie z aktualną liczbą pacjentów leczoną tym lekiem w ramach PL B.6., założono, [REDACTED]

- Ze względu na brak polskich danych, czas trwania terapii pembrolizumabem oraz chemioterapii wyznaczono na podstawie odpowiednich krzywych z modelu ekonomicznego.
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

8. Dyskusja

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 karboplatyną i paklitakselem, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek komórek nowotworowych z ekspresją 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 płaskonabłonkowym 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

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 (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy), 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 + CP 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 + CP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Wyniki analizy wrażliwości wskazują jednak, że przyjęcie skrajnych wartości rozpowszechnienia na poziomie 0% i 100% powoduje stosunkowo niewielką zmianę w wydatkach inkrementalnych.

W obliczeniach BIA wykorzystano krzywe z modelu ekonomicznego wyznaczone na podstawie badania klinicznego KN407: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie po progresji oraz czas trwania leczenia (ToT). Krzywe zostały dopasowane do następujących subpopulacji pacjentów: z PD-L1 TPS ≥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.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje ■■■■ wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów. Ze względu na aktualnie dostępną refundację pembrolizumabu w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% komórek nowotworowych, największy ■■■■ wydatków płatnika publicznego jest widoczny w subpopulacji pacjentów z populacji docelowej z ekspresją PD-L1 <50% komórek. Obecnie w Polsce, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium IV z ekspresją PD-L1 <50% komórek nie mają dostępu do skutecznych 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 karboplatiną i paklitakselem, 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 płaskonabłonkowym NDRP 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 + CP udostępniłaby dodatkową opcję terapeutyczną m.in. pacjentom wymagającym szybkiej odpowiedzi na leczenie. [REDACTED]

[REDACTED]. Podkreślenia wymaga fakt, że aktualnie w Polsce pacjenci będący w II linii leczenia NDRP mają szeroki dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja wygląda już inaczej w przypadku linii I – aż 73% wśród pacjentów z SCC nie ma możliwości zakwalifikowania się i dostępu do leczenia innowacyjnego. Mając na względzie powyższe przesłanki, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wśród chorych z SCC wymagających uzyskania dostępu do terapii innowacyjnych, jaką jest pembrolizumab.

9. Bibliografia

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r> (20.5.2019).
2. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting 2019.
3. IkarPro. <https://ikarpro.pl/pl/#/> (20.11.2018).
4. Keytruda (pembrolizumab) - charakterystyka produktu leczniczego.
5. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/> (22.3.2016).
6. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, i in. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research*. 2012; (2):41–47.
7. Rutkowski P, Wysocki P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.. Czerniak skóry.
8. Opdivo - Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf.
9. Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, i in. Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Research*. 2015; 35(1):351–358.
10. Nejc D, Piekarski J, Jeziorski A. [Is sentinel node biopsy in skin melanoma patients safe?]. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2005; 58(3–4):180–183.
11. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, i in. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes—one institution's experience. *Melanoma Research*. 2003; 13(1):35–43.
12. Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI, i in. The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015; 13:299.
13. McKay C, Burke T, Cao X, i in. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clinical Lung Cancer*. 2016; 17(5):449–460.e7.
14. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, i in. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015; 24(8):1254–1261.
15. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, i in. 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*. 2017; 12(6):e0178420.
16. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, i in. 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. *The Lancet. Oncology*. 2016; 17(11):1497–1508.
17. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, i in. Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the IUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011; 74(3):462–468.
18. Reinmuth N, Payer N, Muley T, i in. Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respiratory Research*. 2013; 14(1):139.
19. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, i in. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387(10027):1540–1550.
20. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 114/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AWA/114_AWA_OT_4351_39_Adacetriz_16.10.2015.pdf.

21. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, i in. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematological Oncology*. 2014; 32(4):187–191.
22. Raporty - Krajowy Rejestr Nowotworów - KRN. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.11.2018).
23. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (11.12.2018).
24. Galsky MD, Pal SK, Lin S-W, i in. Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. *Bladder Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2018; 4(2):227–238.
25. Niegisch G, Gerullis H, Lin S-W, i in. 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. *Journal of Cancer*. 2018; 9(8):1337–1348.
26. Laurent M, Brureau L, Demery ME, i in. Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urologic Oncology*. 2017; 35(1):34.e9-34.e16.
27. Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, i in. Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2012; 10(1):1–5.
28. Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
29. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 44/2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/044/AWA/OT.4331.6.2018_Opdivo_23.04.2018_BIP.pdf.
30. Ruback MJC, Galbiatti AL, Arantes LMRB, i in. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina*. 2012; 130(5):307–313.
31. Péron J, Polivka V, Chabaud S, i in. An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC cancer*. 2014; 14:504.
32. Jehn CF, Boulikas T, Kourvetaris A, i in. 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 Research*. 2008; 28(6B):3961–3964.
33. Müller T, Braun M, Dietrich D, i in. PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8(32):52889–52900.
34. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
35. 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. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
36. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
37. Home - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (23.11.2018).
38. Polska Bibliografia Lekarska od 1991. <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (23.11.2018).
39. Barni S, Maiello E, Di Maio M, i in. 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 (Amsterdam, Netherlands)*. 2015; 90(2):234–242.
40. Ihbe-Heffinger A, Paessens B, Berger K, i in. 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. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(6):1665–1675.
41. Arunachalam A, Li H, Bittoni MA, i in. 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. *Clinical Lung Cancer*. 2018; 19(5):e783–e799.
42. Ashour Badawy A, Khedr G, Omar A, i in. Site of Metastases as Prognostic Factors in Unselected Population of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2018; 19(7):1907–1910.
43. Banna GL, Anile G, Russo G, i in. Predictive and Prognostic Value of Early Disease Progression by PET Evaluation in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2017; 92(1):39–47.

44. Bittoni MA, Arunachalam A, Li H, i in. 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. *Clinical Lung Cancer*. 2018; 19(5):e629–e645.
45. Davies J, Martinec M, Coudert M, i in. Real-world anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement testing patterns, treatment sequences, and survival of ALK inhibitor-treated patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;1–8.
46. de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, i in. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *European Journal of Cancer Care*. 2017; 26(6):.
47. Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, i in. Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. *PLoS One*. 2018; 13(8):e0202865.
48. Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, i in. Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. *Cancer Epidemiology*. 2017; 51:1–6.
49. Skinner KE, Fernandes AW, Walker MS, i in. Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study. *Journal of Medical Economics*. 2018; 21(2):192–200.
50. Spence MM, Hui RL, Chang JT, i in. Treatment Patterns and Overall Survival Associated with First-Line Systemic Therapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017; 23(2):195–205.
51. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, i in. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015; 10(9):1370–1374.
52. Borek E, Poborski W, Tomiczek A, i in. Farmakoekonomiczna ocena II rzutu chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. *Farmakoekonomika*. 2016; 72(5):279–285.
53. Duchnowska R. Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78(6):439–444.
54. Jassem J, Biernat W, Bryl M, i in. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82:133–149.
55. Kamińska A, Rzechonek A, Kołodziej J. Czy kinaza pirogronianowa może być markerem raka niedrobnokomórkowego płuca? *Family Medicine & Primary Care Review*. 2016; (2):114–122.
56. Ramlau R, Płużańska A, Szczęśna A, i in. 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*. 2007; 57(2):146–146.
57. Pruszek C, Jachimowicz M, Kalinowska A. Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2014; 10(2):63–67.
58. Osowiecka K, Rucińska M, Kaźarnowicz A, i in. 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*. 2015; 65(1):14–22.
59. Rzyman W. Rak płuca. *Via Medica 2008*.
60. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, i in. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66(4):271–289.
61. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Annals of Oncology*. 2002; 13(7):1087–1093.
62. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, i in. Results of the Two Incidence Screenings in the National Lung Screening Trial. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(10):920–931.
63. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, i in. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current Medical Research and Opinion*. 2014; 30(3):447–461.
64. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, i in. Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncology Letters*. 2017; 14(5):5611–5618.
65. van der Drift MA, Karim-Kos HE, Siesling S, i in. Progress in standard of care therapy and modest survival benefits in the treatment of non-small cell lung cancer patients in the Netherlands in the last 20 years.

- Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2012; 7(2):291–298.
66. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, i in. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2007; 83(2):409–417; discussion 417–418.
 67. Opoka L, Szolkowska M, Podgajny Z, i in. Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. *Pneumonologia I Alergologia Polska.* 2013; 81(3):214–220.
 68. Chmielewska E, Michalski W. Failures of radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *NOWOTWORY 2000.* 2000; 50(6):597–602.
 69. Adamowicz K. The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2017; 67(1):24–33.
 70. Socha J, Kołodziejczyk M, Kępka L. Wyniki radioterapii planowanej na podstawie badania PET-CT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81(1):30–39.
 71. Kasprzyk M, Sławiński G, Musik M, i in. Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2015; 12(1):18–25.
 72. Analiza weryfikacyjna do zlecenie 190/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD_10 C 34.0). <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3216> (25.4.2019).
 73. Analiza weryfikacyjna do zlecenia 107/2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii dorosłych. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc> (25.4.2019).
 74. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski D. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf.
 75. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro. ruchspoleczny.org.pl/upload/dokumenty/raportobrazrakaplucawpolsce.pdf (25.4.2019).
 76. Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, i in. 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. *Thoracic Cancer.* 2018; 9(12):1623–1630.
 77. Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, i in. 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. *Contemporary Oncology (Poznan, Poland).* 2016; 20(5):407–413.
 78. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 62/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf.
 79. ██████████ Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapia w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting 2019.
 80. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, i in. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015; 372(21):2018–2028.
 81. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, i in. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2016; 375(19):1823–1833.
 82. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, i in. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 379(21):2040–2051.
 83. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, i in. 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 (Amsterdam, Netherlands).* 2012; 78(3):263–269.
 84. Docetaxel Accord (docetaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (21.11.2018).
 85. Docetaxel-Ebewe - Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/72384,Docetaxel-Ebewe-koncentrat-do-sporzadzania-roztworu-do-infuzji>.
 86. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok - Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> (21.11.2018).
 87. Opdivo (niwolumab) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo#product-information-section> (20.5.2019).
 88. Tacentriq (atezolizumab) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tacentriq#product-information-section> (20.5.2019).

89. ChPL Keytruda (pembrolizumab). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.
90. Projekt programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.
91. Drzał R, Jasiak-Rysz P. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2018.
92. 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. [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r](http://web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r) (20.11.2018).
93. 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. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-982018dgl,6825.html> (20.11.2018).
94. 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. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html> (20.11.2018).
95. 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. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872018dsoz,6811.html> (21.11.2018).
96. 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. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (21.11.2018).

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ [REDACTED] [REDACTED].....	14
Tabela 2.	Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.....	18
Tabela 3.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [2].....	18
Tabela 4.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
Tabela 5.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	21
Tabela 6.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub przerzutowy).....	22
Tabela 7.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – pooperacyjne leczenie uzupełniające czerniaka w stadium III.....	23
Tabela 8.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – I linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP.....	23
Tabela 9.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – I linia leczenia płaskonabłonkowego NDRP.....	24
Tabela 10.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – I linia leczenia NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$	24
Tabela 11.	Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia.....	25
Tabela 12.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – II linia leczenia NDRP w stopniu zaawansowanym.....	25
Tabela 13.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – chłoniak Hodgkina.....	26
Tabela 14.	Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku.....	27
Tabela 15.	Pacjenci, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny – zestawienie parametrów.....	27
Tabela 16.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – rak urotelialny po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny.....	27
Tabela 17.	Odsetek leczonych w I linii chemioterapii.....	28
Tabela 18.	Odsetek pacjentów nieleczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji.....	28
Tabela 19.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – rak urotelialny, pacjenci którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę.....	28
Tabela 20.	Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2017–2019.....	29
Tabela 21.	Liczba pacjentów, u których można zastosować pembrolizumab – rak głowy i szyi.....	30
Tabela 22.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.....	30
Tabela 23.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	31
Tabela 24.	Kwota refundacji PEMBR 100 mg w 2018 roku na leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.6.....	32
Tabela 25.	Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku.....	32
Tabela 26.	Grupy limitowe dla wybranych leków.....	36
Tabela 27.	Dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka płuca na podst. danych KRN.....	39
Tabela 28.	Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.....	40
Tabela 29.	Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – wartości przyjęte w analizie.....	41
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV.....	41

Tabela 31.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III i IV – wartości przyjęte w analizie	42
Tabela 32.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby.....	43
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby – wartości przyjęte w analizie	43
Tabela 34.	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc – dane z polskich badań	44
Tabela 35.	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc – pozostałe źródła danych	44
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP – wartości przyjęte w analizie.....	45
Tabela 37.	Odsetek pacjentów leczonych w I linii	45
Tabela 38.	Odsetek pacjentów leczonych w I linii – wartości przyjęte w analizie	46
Tabela 39.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	46
Tabela 40.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – wartości przyjęte w analizie.....	47
Tabela 41.	Odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1	47
Tabela 42.	Liczebność populacji docelowej	48
Tabela 43.	Liczebność populacji docelowej – warianty analizy wrażliwości	48
Tabela 44.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1	49
Tabela 45.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – publikacja Paz-Ares 2018.....	50
Tabela 46.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – wartości przyjęte w analizie	50
Tabela 47.	Liczebność populacji docelowej ze względu na poziom ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP	50
Tabela 48.	Rozpowszechnienie poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym	51
Tabela 49.	Rozpowszechnienie PEMBR + CP w scenariuszu nowym	52
Tabela 50.	Rozpowszechnienie kolejnej linii po leczeniu P-CTH - oszacowania	53
Tabela 51.	Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach leczenia	53
Tabela 52.	Parametry dotyczące stosowanie kolejnych liniach leczenia.....	54
Tabela 53.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie	54
Tabela 54.	Koszt preparatu Keytruda® (dane Wnioskodawcy).....	55
Tabela 55.	Koszt terapii pembrolizumabem	55
Tabela 56.	Średnia cena za mg chemioterapii	55
Tabela 57.	Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią.....	56
Tabela 58.	Koszty uwzględnione w analizie	57
Tabela 59.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	59
	62
	63
	63
	64
	65
	65
	66
	67
	67
	68
	68
	69
	70
	71

[REDACTED]	[REDACTED]	71
[REDACTED]	[REDACTED]	72
[REDACTED]	[REDACTED]	73
[REDACTED]	[REDACTED]	73
[REDACTED]	[REDACTED]	74
[REDACTED]	[REDACTED]	74
[REDACTED]	[REDACTED]	75
[REDACTED]	[REDACTED]	76
[REDACTED]	[REDACTED]	76
[REDACTED]	[REDACTED]	77
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	85
Tabela 97.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	86
[REDACTED]	[REDACTED]	87
[REDACTED]	[REDACTED]	88
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	97

.....	98
Tabela 106. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu PEMBR + CP ze środków publicznych.....	101
Tabela 107. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ.....	108
Tabela 108. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	124
Tabela 109. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed.....	126
Tabela 110. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	126

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

Tabela 108.

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. 2.8)
§ 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. 1.2, 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. 3
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	
[REDACTED]	[REDACTED]
§ 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. 1.4
§ 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 [37] oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [38]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 109, Tabela 110). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Tabela 109.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	883 427
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	4 310 673
#3	#1 AND #2	357 835
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	216 911
#5	#3 OR #4	365 466
#6	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	66 981
#7	#5 OR #6	366 057
#8	"first line" OR "1st line" OR "1 line" OR "I line"	72 916
#9	(stage OR degree OR level) AND (IIIB OR IV OR IIIB/IV OR IIIB-IV)	98 327
#10	#7 AND #9	8 811
#11	#10 AND #8	933

Data ostatniego przeszukania: 14 marca 2019

Tabela 110.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	13
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - KLASYFIKACJA	17
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - LECZENIE	228
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - FARMAKOTERAPIA	269
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - DIAGNOSTYKA	143
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - GENETYKA	102

Data ostatniego przeszukania: 14 marca 2019

A.2. Rozkład kohorty

Wydatki w niniejszej analizie oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [79] dotyczących rozkładu kohorty w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym schematem dla horyzontu dwuletniego. Rozkłady kohorty, ze względu na odsetek PD-L1 zostały zestawione w pliku obliczeniowym na zakładce *CUA model vectors*. Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant K) uwzględniono alternatywny rozkład kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między interwencją a komparatorem. Tabele z tym rozkładem dostępne są w pliku obliczeniowym.