

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM (YERVOY®) ORAZ CHEMIOTERAPIĄ W LECZENIU I LINII PRZERZUTOWEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 26 listopada 2020 roku

W dniu 1 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.5.2021.KP.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[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:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	11
1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna	11
1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej – 2020 r.	14
1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	14
1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	16
1.4. Założenia analizy	18
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	20
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	20
2.2. Forma analizy.....	20
2.3. Perspektywa analizy	21
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.5. Populacja docelowa	21
2.5.1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych literaturowych	22
2.5.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów	33
2.5.3. Podsumowanie liczebności populacji docelowej	34
2.5.4. Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1	34
2.5.5. Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1	35
2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	36
2.6.1. Scenariusz istniejący.....	36
2.6.2. Scenariusz nowy	38
2.6.3. Udziały poszczególnych schematów CTH w I linii.....	40
2.6.4. Kolejne linie leczenia.....	42
2.7. Koszty.....	45
2.7.1. Koszty leków	45
2.7.2. Pozostałe kategorie kosztowe.....	48
2.8. Obliczenia	50

2.9. Analiza wrażliwości	51
3. WYNIKI ANALIZY	52
3.1. Populacja docelowa	52
3.2. Scenariusz istniejący.....	53
3.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	53
3.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	54
3.3. Scenariusz nowy	55
3.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	55
3.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	57
3.4. Wydatki inkrementalne.....	58
3.4.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	58
3.4.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	60
3.5. Podsumowanie.....	61
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	63
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	63
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	63
5. PODSUMOWANIE	65
6. WNIOSKI	67
7. OGRANICZENIA.....	68
8. Dyskusja	69
9. Bibliografia	71
10. SPIS ELEMENTÓW	75
10.1. Spis tabel	75
10.2. Spis rysunków	77
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	78
ANEKS A.....	80
A.1. Analiza wrażliwości	80
A.1.1. Warianty analizy wrażliwości.....	80
A.1.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	81
A.1.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	82
A.1.4. Podsumowanie	84
A.2. Epidemiologia.....	84

Indeks skrótów

ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CIS	Cisplatyna
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRB	Karboplatyna
CTH	Chemioterapia
DCT	Docetaksel
ECOG	Skala sprawności i jakości życia pacjentów onkologicznych (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IPI	Ipilimumab
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NIWO	Niwolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
PEMBR	Pembrolizumab

PMX Pemetreksed

RSS Umowa podziału ryzyka
(*Risk Sharing Scheme*)

WIN Winorelbina

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 terapii niwolumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy. W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Opdivo® będzie finansowany w ramach PL B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o opinię ekspertów. Przyjęto, że w kolejnych 28-dniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnej linii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, monitorowania po progresji oraz koszty opieki terminalnej. Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem wyznaczonych w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla poszczególnych kategorii kosztowych skumulowanych na koniec roku kalendarzowego w zależności od cyklu rozpoczęcia terapii dla danej grupy pacjentów, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia.

W analizie wyznaczono wydatki płatnika publicznego (i pacjentów) w scenariuszu istniejącym, czyli przy utrzymaniu aktualnych zasad refundacji leków stosowanych w populacji docelowej oraz w scenariuszu nowym, przy założeniu finansowania niwolumabu ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych. Finalnie wyznaczono wydatki inkrementalne stanowiące różnicę w wydatkach w scenariuszu nowym i istniejącym, wskazujące dodatkowe wydatki/oszczędności wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w analizowanym problemie.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

■ Wyniki

Populacja

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

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 terapii niwolimumabem (Opdivo®) (NIWO) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (IPI) oraz 2 cyklami chemioterapii (CTH) opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający następujące kryteria proponowanego programu lekowego [1]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [2].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

1.2.1.1. Program lekowy

W Polsce pacjenci z EGFR-ujemnym oraz ALK-ujemnym zaawansowanym NDRP mogą korzystać z terapii refundowanych aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Program ten obejmuje stosowanie pembrolizumabu (PEMBR) w leczeniu dorosłych pacjentów nie poddanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym NDRP niezależnie od typu histologicznego (płasko- i niepłaskonabłonkowy), w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK. Finansowanie leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6 rozpoczęto w maju 2018 roku. Według danych NFZ terapię pembrolizumabem w ramach programu lekowego w 2019 roku otrzymało 627 pacjentów. [2]

Kryteria kwalifikacji do programu B.6

Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) - pembrolizumab (ekspresja PDL1 $\geq 50\%$):

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy);
- obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263;
- wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem

zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;

- 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 umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego;
- czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- czynność wątroby umożliwiającą 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 charakterystyce produktu leczniczego;
- 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.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

Tabela 1.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6 – pembrolizumab – dane za rok 2019

Substancja czynna	2019
Pembrolizumab - P - pozajelitow (parenteral) - 1 mg	627

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej – 2020 r.

Definicję oraz oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata 2021–2022 przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (stan na 2020 rok) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	████████

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano do oszacowania wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym. Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą około ██████████.

Tabela 5.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Koszty chemioterapii	████████
Koszty pembrolizumabu	████████
Koszty podania leków	████████
Koszty monitorowania terapii	████████
Koszty kolejnych linii	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████
Pozostałe koszty ^a	████████
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	████████

a) koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, monitorowania po progresji oraz koszty opieki terminalnej

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [3] nivolumab (Opdivo®) refundowany jest w ramach pięciu programów lekowych: B.6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca*, B.10 *Leczenie raka nerki*, B.52 *Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi*, B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*, B.100 *Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem nivolumabu*. W przypadku programu B.6 nivolumab refundowany jest od 1 lipca 2016 roku; refundacja obejmuje terapię po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia systemowego.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów otrzymujących niwolumab w wymienionych programach lekowych na podstawie danych z portalu IKAR Pro [5] (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2019 rok

Program lekowy	Liczba osób otrzymujących niwolumab
B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	866
B.10 Leczenie raka nerki	337
B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	57
B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych	623
B.100 Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	38
Łącznie	1 921

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [6] niwolumab w monoterapii jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,
- w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji,
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych,
- w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną,
- w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych,
- w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [6] niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych,
- w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem,

- w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet „Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego”, ocenianej przez AOTMiT [7] (stan na rok 2018). Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK przyjęto konserwatywnie na podstawie wyliczeń liczebności populacji docelowej w 2020 roku dokonanej na podstawie danych KRN oraz odnalezionych danych literaturowych (por. rozdz. 2.5.1).

Tabela 7.
Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie

Wskazanie	Liczba pacjentów
Leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych	730
Leczenie uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji	365
Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (w monoterapii)	4 699
Leczenie pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK	■
Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych	699
Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	742
Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną	59
Leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych	180
Leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	2 190
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których niwolumab może być zastosowany	■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie niwolumab jest finansowany w Polsce w ramach programów lekowych B.6 *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*, B.10 *Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)*, B.52 *Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi*, B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*, B.100 *Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)*. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1144.0, *Niwolumab*.

Z kolei ipilimumab obecnie finansowany jest w Polsce w ramach programu lekowego B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1124.0, *Ipilimumab*.

W analizie założono, że preparaty Opdivo® i Yervoy® będą finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwszej linii, EGFR-ujemnego oraz ALK-ujemnego zaawansowanego NDRP ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [8] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla niwolumabu / ipilimumabu 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.

Nazwy grup limitowych 1144.0, *Niwolumab*, do której należy niwolumab oraz 1124.0, *Ipilimumab*, do której należy ipilimumab, nie określają szczegółowego wskazań, których dotyczą. W związku z tym założono, że niwolumab i ipilimumab w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK również będą refundowane w ramach grup limitowych 1144.0, *Niwolumab* i 1124.0, *Ipilimumab*. 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 [3]. 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 8).

Tabela 8.
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.
Golimimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.

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

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2021 roku do 31 grudnia 2022 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Populację docelową niniejszej analizy określono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, a w wariantach maksymalnych - o dane raportowane na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów oraz odnalezione dane epidemiologiczne.
- W scenariuszu istniejącym w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1<50% założono 100% rozpowszechnienie terapii CTH, natomiast w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1≥50% przyjęto możliwość stosowania pembrolizumabu w monoterapii oraz terapii CTH zgodnie z badaniem ankietowym. Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów.
- Arkusze kalkulacyjne analizy wpływu na budżet znajdują się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego (*BIA Settings, BIA Calcs, BIA Results*).
- Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty kwalifikacji do PL, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnej linii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- W analizie przyjęto, że w kolejnych miesięcznych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.
- Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem obliczonych w ramach analizy ekonomicznej skumulowanych kosztów na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia.

W poniższej tabeli (Tabela 9) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 9.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji docelowej przyjęta w analizie podstawowej	Opinia ekspertów przedstawiona na Advisory Board	[9]
	Liczba nowych rozpoznań raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34)	KRN	[10]
	Odsetek pacjentów z NDRP wśród osób z nowotworami płuc	Sukiennicki 2019, Wolny-Rokicka 2018	[11, 12]
	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	Ramlau 2017	[13]
	Odsetek pacjentów z progresją I-III -> IV	Moore 2019	[14]
	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR i rearanżacji ALK	Badanie ankietowe	[4]
	Odsetek pacjentów bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK	Schuetz 2015, McKay 2016, Abernethy 2017, Lee 2018	[15–18]
	Odsetek pacjentów leczonych w I linii	Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmuth 2013, Abernethy 2017	[16, 17, 19, 20]
	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	Barni 2015, Carrato 2014, Schuetz 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016	[15, 18, 21–25]
	Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1	Opinia ekspertów przedstawiona na Advisory Board	[9]
Odsetek pacjentów z PD-L1 \geq 50%	badanie CheckMate-9LA	[26]	
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Założenie	–
	Scenariusz nowy	Badanie ankietowe, Opinia ekspertów przedstawiona na Advisory Board	[4, 9]
Udziały	I linia	Badanie ankietowe, dane literaturowe	[4, 27]
	Kolejne linie	Badanie ankietowe, dane literaturowe	[4, 19, 27, 28]
Koszty	NIN, IPI	Dane Wnioskodawcy	-
	PEMBR	Dane sprzedażowe NFZ	[5]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[29]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Opdivo®. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy, tj. od 1 stycznia 2021 do 31 grudnia 2022.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie nivolumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Koszty na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Koszty pembrolizumabu wyznaczono przy uwzględnieniu przyjętej krzywej PFS – odmienną metodykę przyjęto ze względu na brak obliczeń dla pembrolizumabu w analizie ekonomicznej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2021–2022 dla:
 - a. scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Opdivo® ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. 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. Arkusze analizy wpływu na budżet znajdują się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego (*BIA Settings*, *BIA Calcs*, *BIA Results*) i umożliwiają 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 [30], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 stycznia 2021 do 31 grudnia 2022.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [31] 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 [8], 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 pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający następujące kryteria proponowanego programu lekowego [1]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono w dwóch wariantach z wykorzystaniem następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [10] i dane literaturowe,
- opinia ekspertów przedstawioną w ramach Rady Doradczej [9].

2.5.1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych literaturowych

Na stronie AOTMiT odnaleziono analizy dla leków Keytruda® oraz Alecensa® [32, 33]. W obu analizach dane z przeprowadzonego przeszukania były widoczne. W ramach prac przeprowadzonych nad oszacowaniem liczebności populacji docelowej niniejszej analizy dokonano aktualizacji przeszukań zamieszczonych w analizach wpływu na budżet dla leków Keytruda® oraz Alecensa® [32, 33]. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 108 nowych publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Finalnie do dalszej analizy włączono 11 badań. Szczegóły odnośnie strategii przeszukania zamieszczono w aneksie (rozdział A.2).

2.5.1.1. Zachorowalność

Dane odnośnie liczby nowych przypadków rozpoznania raka płuca i oskrzela w Polsce w latach 1999 – 2017 zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów [10]. Baza Krajowego Rejestru Nowotworów zawiera informacje dotyczące między innymi zachorowań oraz zgonów na choroby onkologiczne (wg kodu ICD-10) w Polsce. Na podstawie danych opublikowanych na stronie KRN

dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce określono liczbę nowych przypadków nowotworów płuca (ICD-10: C34).

Do prognozowania liczby pacjentów z rakiem płuca i oskrzela w kolejnych latach rozważano trendy: liniowy, wykładniczy oraz logarytmiczny. Jako najlepiej dopasowaną do danych do dalszych obliczeń wybrano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2018-2022 (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba zachorowań na raka płuca i oskrzela w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2018-2022

Rok	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
Dane KRN			
1999	15 808	3 984	19 792
2000	15 701	4 251	19 952
2001	15 451	4 241	19 692
2002	15 171	4 379	19 550
2003	15 762	4 781	20 543
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	13 796	7 747	21 543
Prognoza			
2018	-	-	22 066
2019	-	-	22 206
2020	-	-	22 345
2021	-	-	22 485
2022	-	-	22 624

2.5.1.2. Odsetek pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród pacjentów z nowotworami płuc

W odnalezionych analizach wpływu na budżet dla leków Alecensa® [33] oraz Keytruda® [32] odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc określono w oparciu o dane polskie oraz międzynarodowe. Z danych zamieszczonych w dokumencie dla leku Alecensa® wynika, że odsetek ten wynosił 82,68%, natomiast dla leku Keytruda® najczęściej przytaczano informację, że NDRP stanowi 80% lub 85% wszystkich przypadków raka płuca (Tabela 11).

Tabela 11.
Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca wykorzystany w analizie dla leku Alecensa® oraz Keytruda®

Parametr	Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc
Analiza wpływu na budżet dla leku Alecensa®	82,68%*
Analiza wpływu na budżet dla leku Keytruda®	Analiza podstawowa – 85% Analiza wrażliwości – 80%

*oszacowania własne na podstawie danych zamieszczonych w BIA Alecensa®

W wyniku przeprowadzonego przeszukania do analizy włączono 7 nowych publikacji, w których raportowano odsetek osób z rakiem niedrobnokomórkowym w populacji pacjentów z rakiem płuca (Tabela 12).

Tabela 12.
Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca

Źródło danych	Odsetek
Koller 2020 [34]	84,51%
Li 2019 [35]	71,61%
Sukiennicki 2019 [11]	84,90%
Kachuri 2019 [36]	68,99%
Wang 2018 [37]	87,16%
Wolny-Rokicka 2018 [12]	86,11%
Hovanec 2018 [38]	67,09%

Do dalszej analizy włączono tylko te badania, w których raportowano dane polskie (tj. publikacje: Sukiennicki 2019 [11] oraz Wolny-Rokicka 2018 [12]). Odsetek pacjentów na podstawie badań dla Polski zaprezentowano poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca - badania polskie

Źródło danych	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z NDRP	Odsetek
Sukiennicki 2019 [11]	192	163	84,9%
Wolny-Rokicka 2018 [12]	72	62	86,1%
Średnia			85,2%

2.5.1.3. Stadium zaawansowania choroby

W celu oszacowania liczby pacjentów w stopniu zaawansowania choroby IV poszukiwano badań, w których raportowano odsetek osób spełniających to kryterium.

W Mapach Potrzeb Zdrowotnych przedstawiono strukturę zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu płuca według województw. Stadium zaawansowania choroby IV stanowiło od 45% w województwie podlaskim, do 62% w województwie dolnośląskim (dane na rok 2012) [39].

W rekomendacji nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [40] podano, że odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (stadium IIIB i IV) w Polsce wynosi 60–70%, natomiast w rekomendacji nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego [41] podano, że stadia najbardziej zaawansowane stanowią 60–80% nowo rozpoznanych przypadków.

W analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa® [33] odsetek pacjentów w stadium zaawansowania choroby IIIB lub IV w populacji pacjentów z NDRP przyjęto na poziomie 67,20%. Wartość ta została oszacowana na podstawie danych z 2 badań: Wójcik 2009 [42] oraz Barni 2015 [21]. Zarówno badanie Wójcik 2009 jak i Barni 2015 pozwalają na oszacowanie populacji w IV stadium zaawansowania choroby. Wartość odsetka pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym w IV stadium zaawansowania w badaniu Wójcik 2009 wynosiła 5,5%. Z uwagi na znacznie różniącą się wartość odsetka pacjentów ze stadium IV zaawansowania NDRP, zdecydowano się nie włączać badania Wójcik 2009 [42] do dalszej analizy. Potencjalną przyczyną rozbieżności pomiędzy wynikami badania Wójcik 2009 a wartościami przedstawionymi w rekomendacjach jest niewielka liczebność populacji uwzględnionej w badaniu – jedynie 44 pacjentów miało typ gruczolowy oraz 156 typ płaskonabłonkowy (tylko 11 pacjentów było w stanie IV zaawansowania choroby).

W analizie wpływu na budżet dla leku Keytruda® [32] odnaleziono 4 badania raportujące dane odnośnie odsetka pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania: Aberle 2013 [43], Barni 2015 [21], Carrato 2014 [22] i Ramlau 2017 [13].

W wyniku niesystematycznego przeszukania źródeł danych odnaleziono dodatkowo badanie Moore 2019 [14].

Wyniki publikacji Barni 2015 [21] zostały wykorzystane przy oszacowaniu populacji zarówno w analizie wpływu na budżet dla leku Alecensa®, jak i leku Keytruda®. W publikacji Barni 2015 przedstawione zostały wyniki badania RIGHT-3, w którym udział brało 680 pacjentów z 53 ośrodków leczących raka płuca we Włoszech. Byli to pacjenci ze zdiagnozowanym NDRP, którzy odbyli pierwszą wizytę w jednym z ośrodków w 2010 roku. Pacjenci w stadium zaawansowania 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. Celem badania Moore 2019 [13] było określenie zależności przeżycia całkowitego od stanu przerzutów. Badanie obejmowało łącznie 9 651 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. 5 782 (59,9%) pacjentów z grupy miało stadium choroby IV de novo, 3 869 (40,1%) stadium I-III (Tabela 14).

Tabela 14.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów objętych badaniem	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV
Aberle 2013 [43]	381	20,7%
Barni 2015 [21]	680	44,0%
Carrato 2014 [22]	3 508	48,6%
Ramlau 2017 [13]	696	60,5%
Moore 2019 [14]	9 651	59,9%

W obliczeniach przyjęto rozkład pacjentów ze względu na stadia I-III i IV z badania Ramlau 2017 obejmującego polskich pacjentów z NDRP (Tabela 15). Badanie to prezentuje najwyższy odsetek pacjentów w stadium IV spośród wszystkich odnalezionych publikacji (60,5%). Podobną wartość tego odsetka prezentuje badanie Moore 2019 o najwyższej liczbie pacjentów (59,9%).

Tabela 15.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III i IV - wartości przyjęte w obliczeniach

Parametr	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	Źródło
Rozkład stadiów NDRP	39,5%	60,5%	Ramlau 2017

2.5.1.4. Progresja ze stadium I-III do IV

Jednym z kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego jest niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca, z zaznaczeniem, że za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej chemioradioterapii w przypadku choroby zaawansowanej miejscowo, o ile ostatnia dawka radioterapii lub chemioterapii została podana przed 6 miesiącami lub wcześniej, oraz wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, o ile została ona zakończona przed 6 miesiącami lub wcześniej. 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 analizy wpływu na budżet dla leku Keytruda® odnaleziono 3 publikacje raportujące częstość nawrotów wśród pacjentów z NDRP: Sugimura 2007 [44], Opoka 2013 [45] i Chmielewska 2000 [46] (Tabela 16).

Badanie Sugimura 2007 [44] 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 [45] 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. Dodatkową przyczyną wykluczenia badania z dalszej analizy była niewielka grupa badana (najmniej liczne badanie spośród odnalezionych).

Celem badania Chmielewska 2000 [46] była ocena niepowodzeń radykalnej radioterapii u 260 chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium I-IIIB 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.

W wyniku niesystematycznego przeszukania źródeł danych, odnaleziono dodatkowo badanie Moore 2019 [14]. Badanie obejmowało łącznie 9 651 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. 3 869 (40,1%) pacjentów z grupy miało stadium choroby I-III *de novo*. Spośród tych pacjentów 1 658

było leczonych terapią z zamiarem wyleczenia, a u 757 (45,7%) z nich rozwinęły się przerzuty odległe (Tabela 16).

Tabela 16.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby

Źródło	N	Liczba pacjentów z nawrotem	Odsetek pacjentów z nawrotem
Sugimura 2007 [44]	1 073	356	33,2%
Opoka 2013 [45]	72	45	62,5%
Chmielewska 2000 [46]	260	47	18,1%
Moore 2019 [14]	1 658	757	45,7%

W analizie podstawowej przyjęto dane z badania Moore 2019 ze względu na najliczniejszą próbę badanych pacjentów oraz uwzględnienie pacjentów w stadium I-III.

Tabela 17.
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby - wartości przyjęte w obliczeniach

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby	45,7%	Moore 2019

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 2021-2022. Biorąc dodatkowo pod uwagę lekki trend rosnący liczby pacjentów zdiagnozowanych z rakiem płuca w Polsce (por. rozdz. 2.5.1.1), powyższy sposób obliczeń można uznać za konserwatywny.

2.5.1.5. Testowanie na obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK



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

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

2.5.1.6. Brak obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK

W analizie wpływu na budżet dla leku Keytruda® [32] odnaleziono badania raportujące częstość występowania mutacji EGFR lub rearanżacji ALK wśród pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP: McKay 2016 [16], Abernethy 2017 [17] i Schuette 2015 [15]. W ramach niniejszej analizy dane z powyższych publikacji zaczerpnięto bez względu na typ NDRP (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) (Tabela 20).

W ramach przeprowadzonego doszukania odnaleziono 3 badania raportujących częstość braku występowania mutacji EGFR lub rearanżacji ALK: Lee 2018 [18], Schuette 2018 [47] oraz Szutowicz-Zielińska 2017 [48]. W publikacji Lee 2018 przedstawione zostały wyniki badania, przeprowadzonego w grupie pacjentów z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym NDRP (stadium IIIB/IV) w 8 ośrodkach: Włochy, Hiszpania, Niemcy, Australia, Japonia, Korea, Tajwan i Brazylia. Do analizy nie włączono pacjentów z Australii, Japonii, Korei, Tajwanu oraz Brazylii ze względu na odmienność rasową, która mogłaby zaburzyć otrzymane wyniki. Badanie Schuette 2018 [47] zostało przeprowadzone na podgrupie pacjentów z badania Schuette 2015 [15] i z tego powodu nie zostało włączone do dalszej analizy. Do oszacowania odsetka populacji wykorzystano dane z badania Schuette 2015 [15]. Badanie Szutowicz-Zielińska 2017 nie zostało uwzględnione w analizie, ze względu na fakt, iż prezentowane wartości są znacznie niższe od wartości w pozostałych źródłach (odsetek pacjentów bez EGFR równy 35,37%).

Tabela 20.
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK wśród pacjentów z NDRP

Publikacja	Liczba pacjentów z zaawansowanym NDRP	Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK
Schuetz 2015 [15]	3 574	88,9%
McKay 2016 [16]	4 861	85,9%
Abernethy 2017	2 725	80,5%
Lee 2018 [18]	309 ^a	78,3%
Średnia		85,4%

^aSuma pacjentów z Włoch, Hiszpanii i Niemiec, u których wykonano test molekularny

W obliczeniach liczebności populacji docelowej uwzględniono średni odsetek pacjentów bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK na podstawie badań McKay 2016 [16], Abernethy 2017 [17], Schuetz 2015 [15] i Lee 2018 [18] (Tabela 20).

Tabela 21.
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK wśród pacjentów z NDRP – wartości przyjęte w obliczeniach

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	85,4%	Schuetz 2015, McKay 2016, Abernethy 2017, Lee 2018

2.5.1.7. Leczenie NDRP w I linii

W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy dla leku Keytruda przeszukania, odnaleziono 4 publikacje, w których raportowano dane na temat odsetka pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych w I linii terapii: Gridelli 2011 [19], McKay 2016 [16], Reinmunth 2013 [20] i Abernethy 2017 [17] (Tabela 22). W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeszukania nie odnaleziono nowych badań raportujących odsetek pacjentów z NDRP w I linii.

Tabela 22.
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 [19]	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 [16]	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 [20]	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 [17]	Pacjenci z noworozpoznanym NDRP w stadium IV, bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	3 661	2 904	79,3%
Średnia ważona				77,9%

W obliczeniach uwzględniono średnią ważoną odsetka wyznaczoną na podstawie powyższych badań (Tabela 23).

Tabela 23.
Odsetek pacjentów leczonych w I linii - wartości przyjęte w obliczeniach

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów leczonych w I linii	77,9%	Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmuth 2013, Abernethy 2017

2.5.1.8. Stopień sprawności w skali ECOG 0-1

Dodatkowym kryterium, jakie muszą spełniać pacjenci kwalifikowani do proponowanego programu lekowego, jest sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

W ramach analizy wpływu na budżet dla leku Keytruda® [32] przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia badań raportujących odsetek pacjentów w stopniu sprawności w skali ECOG 0-1 zarówno w odniesieniu do pacjentów w stadium IIIB/IV, jak i IV (Tabela 24). 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 populacji pacjentów w stadium zaawansowania IV omawiany odsetek przyjmuje wartość co najwyżej taką, jak analogiczna wartość dla populacji IIIB-IV).

Tabela 24.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 dla leku Keytruda®

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 [21]	455	299	90,2%	89,0%
Carrato 2014 [22]	3508	–	74,7%	–
Schuetz 2015 [15]	4200	–	74,0%	–
Cortellini 2018 [49]	–	81	–	69,1%
Lee 2018 [18], de Castro 2017 [23]	484	–	85,7%	–
Peters 2017 [24]	1995	–	69,4%	–
Czyżykowski 2016 [25]	50	–	86,0%	–

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
Średnia ważona			74,6%	84,8%

W ramach aktualizacji strategii odnaleziono publikację Chabowski 2018 [50], która opisywała wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Dolnośląskim Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu. Populację docelową badania stanowili pacjenci z NDRP. Pacjenci ze stopniem sprawności 0-1 w skali ECOG stanowili w badaniu 61,6% ze wszystkich badanych (Tabela 25). Publikacja nie została włączona do dalszej analizy z powodu braku danych o stopniu sprawności 0-1 dla grupy pacjentów tylko w stopniu zaawansowania choroby IV.

Tabela 25.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–1 wg skali ECOG

Źródło danych	N	n	Odsetek (%)
Chabowski 2018	185	114	61,6%

Do oszacowania liczebności populacji docelowej przyjęto wartość średnią wynikającą z badań dla stadiów IIIB/IV (Tabela 26).

Tabela 26.
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – wartości przyjęte w obliczeniach

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	74,6%	Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016

2.5.1.9. Podsumowanie

Zestawienie wszystkich wartości przyjętych w oszacowaniu liczebności populacji docelowej na podstawie danych literaturowych zaprezentowano poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych literaturowych

Parametr	2020	2021	2022	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	22 345	22 485	22 624	Na podstawie liczby zachorowań raportowanych w KRN, prognoza na lata 2021-2022
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)		85%		Sukiennicki 2019, Wolny-Rokicka 2018
Liczba pacjentów z NDRP	19 044	19 163	19 282	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV		60,5%		Ramlau 2017
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	11 514	11 585	11 657	

Parametr	2020	2021	2022	Źródło
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	7 531	7 578	7 625	
Odsetek pacjentów z progresją I-III -> IV		45,7%		Moore 2019
Liczba pacjentów z progresją I-III -> IV	3 438	3 460	3 481	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV	14 952	15 045	15 138	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK		■		Badanie ankietowe
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	■	■	■	
Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK		85,4%		Schuette 2015, McKay 2016, Abernethy 2017, Lee 2018
Liczba pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK	■	■	■	
Odsetek pacjenów kwalifikujących się do leczenia w I linii		77,9%		Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013, Abernethy 2017,
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w I linii	■	■	■	
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1		74,6%		Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016,
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1	■	■	■	

2.5.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów

■
■
■
■
■
■
■
■

Tabela 28.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów

Parametr	Wartość	Źródło
Roczna liczba pacjentów kwalifikujących się do populacji docelowej	■	■
■		
■		
■		
■		

[REDACTED]

2.5.3. Podsumowanie liczebności populacji docelowej

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.4. Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1

Stopień zastępowania aktualnie stosowanych terapii przez niwolumab w terapii skojarzonej z ipilimumabem i chemioterapią zależy od rozważanej podgrupy pacjentów ze względu na poziom ekspresji PD-L1 – zgodnie z opinią ekspertów będzie on inny dla pacjentów z PD-L1<50% i pacjentów z PD-L1≥50% [4, 9]. Z tego względu rozważaną populację docelową pacjentów podzielono na dwie powyższe grupy. W pierwszej kolejności określono zatem, u jakiego odsetka pacjentów wykonuje się testy na stopień ekspresji PD-L1.

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 30).

Tabela 30.
Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1 – wyniki badania ankietowego

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

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

(Tabela 31).

Tabela 31.
Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1 – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów, u których wykonuje się testy na stopień ekspresji PD-L1	Źródło
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.5. Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1

W ramach przeprowadzonego niesystematycznego przeszukania odnaleziono 3 publikacje raportujących dane dotyczące odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach NDRP $\geq 50\%$ – Garon 2015 [53], Herbst 2016 [54] i Reck 2016 [55] (Tabela 32).

Tabela 32.
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1

Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP $\geq 50\%$
Garon 2015	23,2%
Herbst 2016	28%
Reck 2016	30,2%

Ponadto dostępne były dane dotyczące odsetka pacjentów z PD-L1 \geq 50% z badania klinicznego CheckMate-9LA [26], które zdecydowano się wykorzystać w ramach analizy podstawowej.

Minimalny i maksymalny odsetek pacjentów z PD-L1 \geq 50% z pozostałych badań rozważono w ramach analiz wrażliwości (Tabela 33).

Tabela 33.
Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – dane przyjęte w analizie

Wariant analizy	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		Źródło
	<50% oraz status PD L1 nieokreślony	\geq 50%	
Wariant podstawowy	75,8%	24,2%	Badanie CheckMate-9LA [26]
Wariant minimalny	76,8%	23,2%	Garon 2015 [53]
Wariant maksymalny	69,8%	30,2%	Reck 2016 [55]

2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

Aktualnie w Polsce w populacji pacjentów z PD-L1<50% refundowana jest tylko chemioterapia, natomiast w populacji pacjentów z PD-L1 \geq 50% oprócz chemioterapii dostępna jest również terapia pembrolizumabem stosowanym w monoterapii [3]. Udziały w rynku pembrolizumabu i chemioterapii przyjęto na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego [4].

(Tabela 34).

Tabela 34.
Częstość stosowania PEMBR i CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%

(Tabela 35).

Tabela 35.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie PEMBR

Parametr	Wartość	Źródło
Roczna liczebność populacji docelowej	■	■
Odsetek pacjentów testowanych ze względu na ekspresję PD-L1	■	■
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1≥50%	■	■
Odsetek pacjentów stosujących PEMBR w monoterapii	■	■
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie PEMBR w monoterapii	■	

Zgodnie z danymi NFZ raportowanymi w serwisie IKAR Pro [5], całkowita liczba pacjentów leczonych PEMBR w programie B.6 wynosiła 230 pacjentów w 2018 roku (PEMBR refundowany od maja 2018 r.) i 627 pacjentów w roku 2019 roku. Dane za I półrocza 2020 roku wskazują, że wszystkich pacjentów leczonych w pierwszej połowie 2020 roku było już 610 (Tabela 36).

Tabela 36.
Liczba pacjentów leczonych PEMBR w ramach programu lekowego B.6

Schemat leczenia	2018 (dane od maja)	2019	I półrocze 2020
Liczba pacjentów leczonych PEMBR w ramach programu lekowego B.6	210	627	610

W przypadku pacjentów, u których nie wykonano testu na stopień ekspresji PD-L1, zgodnie z kryteriami włączenia programu B.6 [3] nie jest możliwe zastosowanie pembrolizumabu. Dlatego u takich pacjentów uwzględniono możliwość stosowania jedynie chemioterapii.

Zestawienie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym przedstawiono poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym

Schemat leczenia	2021	2022
Populacja z ekspresją PD-L1<50%		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■
Populacja z ekspresją PD-L1≥50%		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■
PEMBR monoterapia	■	■
Populacja pacjentów bez wykonanego testu PD-L1		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu istniejącym w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 38).

Tabela 38.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu istniejącym

Schemat leczenia	2021	2022
Populacja z ekspresją PD-L1<50%		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■
Populacja z ekspresją PD-L1≥50%		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■
PEMBR monoterapia	■	■
Populacja pacjentów bez wykonanego testu PD-L1		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■

2.6.2. Scenariusz nowy

[REDACTED]

Tabela 39.
Rzopowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1<50% - wyniki badania ankietowego

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 40.
Rzopowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1<50% i nietestowanych ze względu na ekspresję PD-L1

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

[REDACTED]

Tabela 41.
Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%

Schemat leczenia	2021	2022
Analiza podstawowa		
PEMBR mono	■	■
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■
Analiza wrażliwości		
PEMBR mono	■	■
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu nowym w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu nowym

Schemat leczenia	2021	2022
Populacja z ekspresją PD-L1<50%		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■
Populacja z ekspresją PD-L1\geq50%		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■
PEMBR monoterapia	■	■
Populacja pacjentów bez wykonanego testu PD-L1		
NIWO+IPI+CTH	■	■
CTH	■	■

2.6.3. Udziały poszczególnych schematów CTH w I linii

■ (Tabela 43).

Tabela 43.
Stosowane terapie w I linii leczenia– opinie ekspertów

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których w ramach CTH uwzględniono najtańszy (wariant F1) oraz najdroższy (wariant F2) schemat.

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących udziałów stosowanych schematów w ramach chemioterapii opartej na platynach w I linii leczenia NDRP.

Tabela 44.
Częstość stosowania poszczególnych terapii stosowanych w ramach chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Schemat	Analiza podstawowa	Wariant F1	Wariant F2	Wariant F3	
	NIWO + IPI + CTH i CTH	NIWO + IPI + CTH i CTH	NIWO + IPI + CTH i CTH	NIWO + IPI + CTH	CTH
PMX+CIS					
PMX+CRB					
GEM+CIS					
GEM+CRB					
DCT+CIS					
PAC+CIS					
DCT+CRB					
PAC+CRB					
WIN+CIS					

Schemat	Analiza podstawowa	Wariant F1	Wariant F2	Wariant F3	
	NIWO + IPI + CTH i CTH	NIWO + IPI + CTH i CTH	NIWO + IPI + CTH i CTH	NIWO + IPI + CTH	CTH
WIN+CRB	■				
etopozyd + CIS	■				
etopozyd + CRB	■				

2.6.4. Kolejne linie leczenia

[Redacted text block]

Tabela 45.
Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – opinie ekspertów

Terapia stosowana w drugiej linii leczenia:	NIWO + IPI + CTH	CTH
■	■	I
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w analizie podstawowej.

Tabela 46.
Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – analiza podstawowa

Schemat	NIWO + IPI + CTH	CTH
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 47.
Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – analiza wrażliwości (wariant G1)

Schemat	NIWO + IPI + CTH	CTH
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	NIWO + IPI + CTH	CTH
██████████		██
██████████		██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████	██	
██████████	██	
██████████	██	

Średni czas trwania poszczególnych terapii stosowanych w II linii zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [29].

Tabela 48.
Parametry dotyczące stosowanie kolejnych linii leczenia

Substancja	Średni czas trwania terapii (miesiąc)	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant H1)
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████	██	██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██	██	██
██████	██	██

2.7. Koszty

2.7.1. Koszty leków

2.7.1.1. Nivolumab

[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]

2.7.1.2. Ipilimumab

[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]

2.7.1.3. Pembrolizumab

Koszt jednostkowy pembrolizumabu wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres czerwiec 2018 – marzec 2019 raportowanych w serwisie IKAR Pro [5]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, pembrolizumabu podawany jest w dawce 200 mg co 3 tygodnie [56]. Wyznaczony średni koszt za dawkę przestawiono w poniższej tabeli.

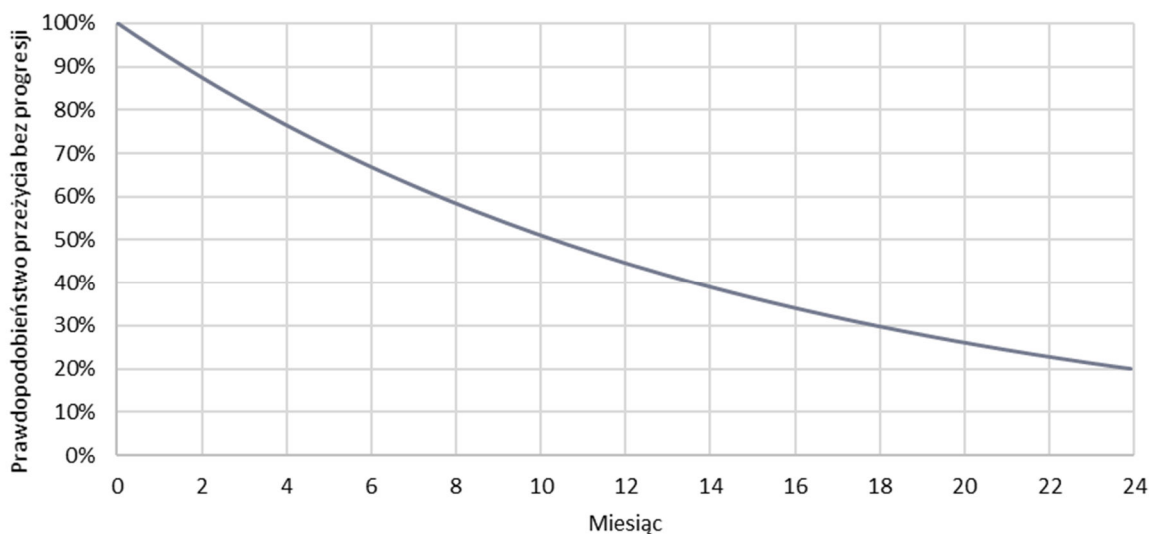
Tabela 51.
Koszty pembrolizumabu

Substancja	Kwota refundacji VI 2018 – III 2019	Liczba zrefundowanych mg VI 2018 – III 2019	Średni koszt / mg	Koszt za dawkę (200 mg)
Pembrolizumab	37 010 385 zł	533 749	69,34 zł	13 868 zł

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.6 stosowanie pembrolizumabu prowadzone jest do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych [3].

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-024 [55] mediana czasu do progresji choroby wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem stosowanym w monoterapii wynosi 10,3 miesiąca. Do tej wartości została dopasowana krzywa parametryczna przeżycia wolnego od progresji (PFS) przy założeniu rozkładu wykładniczego (Wykres 1). W celu uproszczenia obliczeń w analizie koszty terapii PEMBR zostały naliczone zgodnie z krzywą PFS wyznaczoną w sposób opisany powyżej. Ze względu na założony brak zastępowania PEMBR przez NIWO+IPI+CTH uproszczenie to nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.

Wykres 1.
Estymowana wykładnicza krzywa PFS dla PEMBR



2.7.1.4. Koszty chemioterapii

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

Koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [29]. Poniżej zaprezentowano podsumowanie danych kosztowych dotyczących analizowanych w niniejszej analizie leków chemioterapeutycznych.

Tabela 52.
Średnia cena za mg chemioterapii

Substancja czynna	Średni koszt za mg [zł]
Gemcytabina	0,05 zł
Paklitaksel	0,37 zł
Pemetreksed	0,50 zł
Cisplatyna	0,53 zł
Karboplatyna	0,23 zł
Docetaksel	0,78 zł
Winorelbina	2,12 zł
Etopozyd	0,17 zł

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszty leków dodatkowych PMX i DCT oraz koszty związane z premedykacją PMX. Koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [29].

W poniższych tabelach zestawiono koszty terapii wchodzących w skład chemioterapii przyjęte w obliczeniach w wariacie podstawowym oraz w ramach analizy wrażliwości (Tabela 55, Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 53.
Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza podstawowa

Schemat	3-tyg. koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tyg.koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	

Schemat	3-tyg. koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tyg.koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████	██████	██	██	██	██	██████

Tabela 54.
Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (warianty F1 i F2)

Schemat	3-tygodniowy koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tygodniowy koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████

Tabela 55.
Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (wariant F3)

Schemat	3-tygodniowy koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tygodniowy koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
Komparator						
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████	██████	██	██	██	██	██████
Chemioterapia w skojarzeniu z NIWO+IPI						
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████████	██████	██	██	██	██	██████
██████	██████	██	██	██	██	██████

2.7.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Założenia dotyczące pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [29]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej przy szacowaniu kosztów podania, kwalifikacji do PL, monitorowania leczenia, kolejnej linii, leczenia zdarzeń niepożądanych są również założeniami tej analizy. Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym.

W przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem stosowanym w monoterapii w analizie wpływu na budżet w celu uproszczenia obliczeń nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż koszty leku. Ze względu na przyjęty brak zastępowania PEMBR przez terapię wnioskowaną, takie założenie nie ma wpływu na inkrementalne wydatki analizy, ponieważ koszty ponoszone przez płatnika są takie same zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu nowym.

Tabela 56.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Interwencja	Koszt
3-tygodniowy koszt podania	
Analiza podstawowa	NIWO+IPI+CTH 684,54 zł
	CTH 548,40 zł
Wariant F1 i F2	NIWO+IPI+CTH 486,72 zł
	CTH 389,92 zł
Wariant F3	NIWO+IPI+CTH 486,72 zł
	CTH 389,92 zł
4-tygodniowy koszt monitorowania terapii	
NIWO+IPI+CTH	301,04 zł
CTH	124,37 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl	
NIWO+IPI+CTH	604,98 zł
CTH	981,51 zł
Koszt terapii podtrzymującej PMX w ramieniu CTH	
3-tygodniowy terapii – NFZ	479,28 zł
3-tygodniowy terapii – NFZ + pacjent	497,73 zł
3-tygodniowy koszt podania	389,92 zł
4-tygodniowy koszt monitorowania	124,37 zł
Całkowite koszty leczenia w kolejnych liniach terapii	

Interwencja	Koszt
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów po progresji	
Wszystkie analizowane schematy	75,26 zł
30-dniowy koszt opieki terminalnej	
Wszystkie analizowane schematy	10 308,70 zł
Koszt badań genetycznych wykonywanych podczas kwalifikacji do PL (wariant I1)	
NIWO + IPI + CTH	3 543,00 zł
3-tygodniowy koszt podania leków w I linii leczenia (wariant J1)	
CTH (komparator)	156,68 zł
NIWO + IPI + CTH	152,12 zł
Całkowity koszt podania leków w II linii leczenia (wariant J1)	
CTH	1 610,18 zł
NIWO + IPI + CTH	1 254,43 zł
3-tygodniowy koszt podania leczenia podtrzymującego PMX (wariant J1)	
PMX	111,40 zł

* zawierają koszty leków stosowanych w ramach immunoterapii, chemioterapii, leków dodatkowych i premedykacji

2.8. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania:

- w analizie przyjęto, że rok obejmuje 13 cykli po 28 dni,
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów,
- udziały terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji nivolimumabu (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem i chemioterapią w ramach proponowanego programu lekowego, określono na podstawie opinii ekspertów,
- udziały schematów wchodzących w skład chemioterapii w I linii leczenia oraz schematów stosowanych w II linii leczenia oszacowano na podstawie badania ankietowego oraz danych literaturowych, które odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną,
- przyjęto, że w kolejnych 28-dniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie,
- wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem wyznaczonych w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla poszczególnych kategorii kosztowych skumulowanych na koniec roku kalendarzowego w zależności od cyklu rozpoczęcia terapii dla danej grupy pacjentów, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia,

- w przypadku terapii pembrolizumabem koszty terapii przyjęto zgodnie z realną ceną PEMBR oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz przy założeniu czasu trwania terapii zgodnego z krzywą PFS dopasowaną do mediany z badania KEYNOTE-024 [55].

2.9. 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:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: źródło oszacowania liczebności populacji docelowej,
 - wariant B: odsetek pacjentów, u których wykonuje się testy na stopień ekspresji PD-L1,
 - wariant C: rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1,
 - wariant D: rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1<50% i pacjentów nietestowanych ze względu na PD-L1,
 - wariant E: rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1≥50%,
- parametry kosztowe:
 - wariant F: udziały schematów stosowanych w ramach chemioterapii w I linii leczenia,
 - wariant G: udziały terapii stosowanych w II linii leczenia,
 - wariant H: czas trwania leczenia II linii chemioterapii,
 - wariant I: koszt badań genetycznych wykonywanych podczas kwalifikacji do PL,
 - wariant J: koszt podania.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted]

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

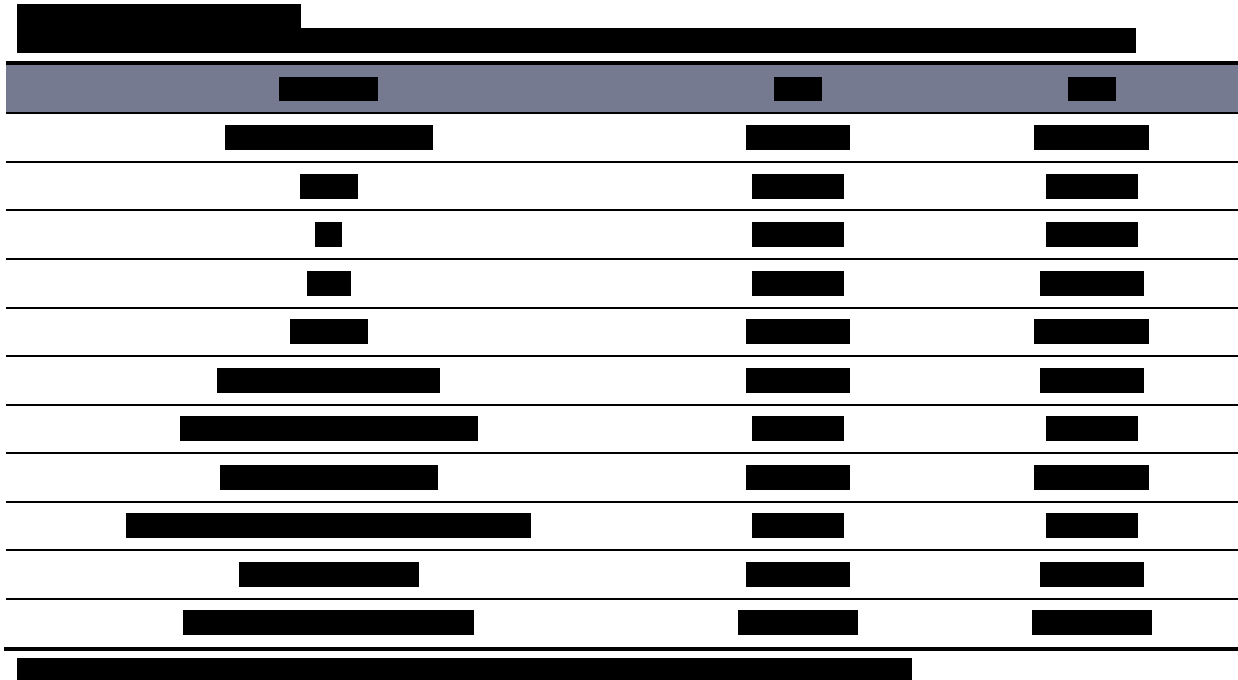
[Redacted]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted]

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

[Redacted]



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

3.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego



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

Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wydatki płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wydatki płatnika publicznego

[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]

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.5. Podsumowanie

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

Tabela 70.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2021	2022
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie NIWO + IPI + CTH		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		

Tabela 71.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Kategoria	2021	2022
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		
Wydatki inkrementalne		
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		
Wydatki inkrementalne		

Tabela 72.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2021	2022
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii NIWO + IPI + CTH 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 działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania nivolumabu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka płuca. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka płuca będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią.

Podjęcie decyzji o finansowaniu NIWO + IPI+ CTH ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu NIWO + IPI + CTH zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie NIWO + IPI + CTH w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV.

Tabela 73.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu NIWO + IPI+ CTH 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?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniono podgrup pacjentów
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	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV.
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 niwolumabu 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.

5. Podsumowanie

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Wnioski

[Redacted content]

7. Ograniczenia

- Oszacowanie kosztów na cykl analizy wpływu na budżet oparto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż oparte są na opinii ekspertów klinicznych. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Udziały schematów wchodzących w skład chemioterapii w I linii leczenia oraz schematów stosowanych w II linii leczenia oszacowano na podstawie badania ankietowego oraz danych literaturowych, które odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.
- W analizie zastosowano uproszczone podejście dotyczące szacowania kosztów pembrolizumabu oraz nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż koszty leku. Ze względu na przyjęty brak zastępowania PEMBR przez terapię wnioskowaną takie założenie nie ma wpływu na inkrementalne wydatki analizy, ponieważ koszty ponoszone przez płatnika są takie same zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu nowym.

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 terapii niwolumumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono w dwóch wariantach z wykorzystaniem następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [10] i dane literaturowe (w tym zagraniczne),
- opinia ekspertów przedstawioną w ramach Rady Doradczej [9].

[REDACTED]

[REDACTED]

Udziały w rynku dostępnych opcji terapeutycznych w scenariuszu istniejącym określono na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego [4].

[REDACTED]

[REDACTED]

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% oprócz CTH dostępna jest aktualnie terapia PEMBR stosowanym w monoterapii [3]. [REDACTED]

[REDACTED]

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Niwolumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla pacjentów w II linii leczenia NDRP. Dostępne obecnie w Polsce opcje terapii raka płuca nie zaspokajają potrzeb pacjentów – dostępne leczenie pierwszej linii NDRP obejmuje pembrolizumab w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz chemioterapię standardową w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $<$ 50%. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego ich układ odpornościowy do walki z nowotworem.

9. Bibliografia

1. Projektu programu lekowego - Leczenie niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym, przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
2. ██████████ (2020) Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (13.11.2020).
4. ██████████
5. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Opdivo. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf.
7. Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/bia_rcc%201_czarna.pdf (25.11.2020).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696>.
9. ██████████
10. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (18.5.2020).
11. Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzencanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wójcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS ONE* 14(1):e0208610.
12. Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. (2018) Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res* 46(5):1876–1883.
13. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncology Letters* 14(5):5611–5618.
14. Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: *American Journal of Clinical Oncology* 42(3):292–297.
15. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24(8):1254–1261.
16. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clinical Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
17. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS One* 12(6):e0178420.
18. Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, Isobe H, Huang M-S, Barrios CH, Khattak A, Marinis F de, Kothari S, Arunachalam A, Cao X, Burke T, Valladares A, Castro J de. (2018) Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. *PLoS ONE* 13(8):e0202865.

19. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the lUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 74(3):462–468.
20. Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, Thomas M. (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res* 14(1):139.
21. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 90(2):234–242.
22. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current Medical Research and Opinion* 30(3):447–461.
23. Castro J de, Tagliaferri P, Lima VCC de, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, Cao X, Kothari S, Burke T, Myeong H, Grattan A, Lee DH. (2017) Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PIVOTAL study. *European Journal of Cancer Care* 26(6):.
24. Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, Schramel FMNH, Garde EMW van de, Santeon NSCLC Study Group. (2017) Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. *Cancer Epidemiology* 51:1–6.
25. Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, Włodarczyk A, Sarniak A, Krakowska M, Potemski P. (2016) A retrospective evaluation of associations between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and efficacy of chemotherapy and selected laboratory parameters in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Contemporary Oncology (Poznan, Poland)* 20(5):407–413.
26. [REDACTED]
27. Schnabel PA, Smit E, Carpeo J de C, Leniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
28. [REDACTED] Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2020.
29. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2020.
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
31. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
32. Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda_2019.08.07.pdf.
33. Analiza wpływu na budżet. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_N_DRP_I_linia_2018.09.25.pdf.
34. Koller M, Shamieh O, Hjermstad MJ, Hornslien K, Young T, Chalk T, Ioannidis G, Harle A, Johnson CD, Tomaszewski KA, Serpentine S, Pinto M, Weijst L van der, Janssens A, Morag O, i in. (2020) Psychometric properties of the updated EORTC module for assessing quality of life in patients with lung cancer (QLQ-LC29): an international, observational field study. *The Lancet Oncology* 21(5):723–732.
35. Li Y, Xiao X, Bossé Y, Gorlova O, Gorlov I, Han Y, Byun J, Leigh N, Johansen JS, Barnett M, Chen C, Goodman G, Cox A, Taylor F, Woll P, i in. (2019) Genetic interaction analysis among oncogenesis-related genes revealed novel genes and networks in lung cancer development. *Oncotarget* 10(19):1760–1774.
36. Kachuri L, Saarela O, Bojesen SE, Davey Smith G, Liu G, Landi MT, Caporaso NE, Christiani DC, Johansson M, Panico S, Overvad K, Trichopoulou A, Vineis P, Scelo G, Zaridze D, i in. (2019) Mendelian

- Randomization and mediation analysis of leukocyte telomere length and risk of lung and head and neck cancers. *International Journal of Epidemiology* 48(3):751–766.
37. Wang Z, Wei Y, Zhang R, Su L, Gogarten SM, Liu G, Brennan P, Field JK, McKay JD, Lissowska J, Swiatkowska B, Janout V, Bolca C, Kontic M, Scelo G, i in. (2018) Multi-Omics Analysis Reveals a HIF Network and Hub Gene EPAS1 Associated with Lung Adenocarcinoma. *EBioMedicine* 32:93–101.
 38. Hovanec J, Siemiatycki J, Conway DI, Olsson A, Stücker I, Guida F, Jöckel K-H, Pohlabein H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann H-E, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, i in. (2018) Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies. *PloS One* 13(2):e0192999.
 39. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf.
 40. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia. AOTMiT Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/12/27/R_31_2011_Docetaksel_I.pdf.
 41. Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. AOTMiT Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-49-2011-Iressa_2L/R_38_2011_Iressa_II.pdf.
 42. Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. *Przegląd Lekarski* 66(8):424–432.
 43. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, i in. (2013) Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *The New England Journal of Medicine* 369(10):920–931.
 44. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival after recurrent non-small-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 83(2):409–417; discussion 417–418.
 45. Opoka L, Szolkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Sliż K. (2013) Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. *Pneumonol Alergol Pol* 81(3):214–220.
 46. Chmielewska E, Michalski W. (2000) Failures of radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *NOWOTWORY* 2000 50(6):597–602.
 47. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, Thomas M. (2018) Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer* 18(1):135.
 48. Szutowicz-Zielińska E, Konopa K, Kowalczyk A, Suszko-Każarnowicz M, Duchnowska R, Szczęsa A, Ratajska M, Sowa A, Limon J, Biernat W, Burzykowski T, Jassem J, Dziadziuszko R. (2017) An open label phase II study evaluating first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib in non-small cell lung cancer patients with tumors showing high EGFR gene copy number. *Oncotarget* 8(10):17270–17278.
 49. Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, Verna L, Giordano AV, Masciocchi C, Parisi A, Cannita K, Fiorella C, Bozzetti F. (2018) Single-institution study of correlations between skeletal muscle mass, its density, and clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. *Thorac Cancer* 9(12):1623–1630.
 50. Chabowski M, Jankowska-Polańska B, Lomper K, Janczak D. (2018) The effect of coping strategy on quality of life in patients with NSCLC. *Cancer Management and Research* 10:4085–4093.
 51. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 131/2019. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AWA/131_awa_4331_34_keytruda_bip_2019.08.14.pdf.
 52. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 275/2019. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AWA/275_awa_ot.4331.66.2019_keytruda_scc_bip.pdf.
 53. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 372(21):2018–2028.
 54. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro G de, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 387(10027):1540–1550.

55. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375(19):1823–1833.
56. Keytruda (pembrolizumab) - charakterystyka produktu leczniczego.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6 – pembrolizumab – dane za rok 2019	13
	13
	13
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	14
Tabela 5.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	14
Tabela 6.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2019 rok	15
Tabela 7.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których preparat Opdivo® może mieć zastosowanie	16
Tabela 8.	Grupy limitowe dla wybranych leków	17
Tabela 9.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	19
Tabela 10.	Liczba zachorowań na raka płuca i oskrzela w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2018-2022	23
Tabela 11.	Odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca wykorzystany w analizie dla leku Alecensa® oraz Keytruda®	24
Tabela 12.	Zestawienie publikacji, w których raportowano odsetek osób z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca	24
Tabela 13.	Odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca - badania polskie	25
Tabela 14.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV – dane literaturowe	26
Tabela 15.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III i IV - wartości przyjęte w obliczeniach	26
Tabela 16.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby	28
Tabela 17.	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby - wartości przyjęte w obliczeniach	28
Tabela 18.	Odsetek pacjentów, u których oceniana jest obecność mutacji w genie EGFR lub translokacji w genie ALK – badanie ankietowe	29
Tabela 19.	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK – wartości przyjęte w obliczeniach	29
Tabela 20.	Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK wśród pacjentów z NDRP	30
Tabela 21.	Odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK wśród pacjentów z NDRP – wartości przyjęte w obliczeniach	30
Tabela 22.	Odsetek pacjentów leczonych w I linii	30
Tabela 23.	Odsetek pacjentów leczonych w I linii - wartości przyjęte w obliczeniach	31
Tabela 24.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 dla leku Keytruda®	31
Tabela 25.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–1 wg skali ECOG	32
Tabela 26.	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – wartości przyjęte w obliczeniach	32
Tabela 27.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych literaturowych	32
Tabela 28.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów	33
Tabela 29.	Liczebność populacji docelowej przyjęta w analizie	34
Tabela 30.	Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1 – wyniki badania ankietowego	34
Tabela 31.	Testowanie ze względu na stopień ekspresji PD-L1 – wartości przyjęte w analizie	35
Tabela 32.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1	35
Tabela 33.	Rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 – dane przyjęte w analizie	36
Tabela 34.	Częstość stosowania PEMBR i CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%	36
Tabela 35.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie PEMBR	37

Tabela 36.	Liczba pacjentów leczonych PEMBR w ramach programu lekowego B.6	37
Tabela 37.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	38
Tabela 38.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu istniejącym	38
Tabela 39.	Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1<50% - wyniki badania ankietowego.....	39
Tabela 40.	Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1<50% i nietestowanych ze względu na ekspresję PD-L1	39
Tabela 41.	Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1≥50%	40
Tabela 42.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w scenariuszu nowym.....	40
Tabela 43.	Stosowane terapie w I linii leczenia– opinie ekspertów	41
Tabela 44.	Częstość stosowania poszczególnych terapii stosowanych w ramach chemioterapii opartej na pochodnych platyny.....	41
Tabela 45.	Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – opinie ekspertów	42
Tabela 46.	Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – analiza podstawowa	43
Tabela 47.	Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – analiza wrażliwości (wariant G1)	43
Tabela 48.	Parametry dotyczące stosowanie kolejnych linii leczenia	44
	45
	45
Tabela 51.	Koszty pembrolizumabu	46
Tabela 52.	Średnia cena za mg chemioterapii	47
Tabela 53.	Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza podstawowa	47
Tabela 54.	Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (warianty F1 i F2).....	48
Tabela 55.	Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (wariant F3).....	48
Tabela 56.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	49
	52
	53
	54
	54
	55
	56
	56
	57
	58
	59
	59
	60
	60
Tabela 70.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	61
Tabela 71.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	61
Tabela 72.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	62

Tabela 73.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu NIWO + IPI+ CTH ze środków publicznych.....	63
Tabela 74.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	78
Tabela 75.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	80
Tabela 76.	Wydatki płatnika publicznego [mln zł] – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.....	81
Tabela 77.	Wydatki płatnika i pacjentów [mln zł]– analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.....	82
Tabela 78.	Wydatki płatnika publicznego [mln zł] – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.....	82
Tabela 79.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.....	83
Tabela 80.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed (Alecensa – aktualizacja przeszukania).....	84
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed (Keytruda – aktualizacja przeszukania).....	85
Tabela 82.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Główna Biblioteka Lekarska.....	85

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii NDRP odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.....	87
------------	--	----

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

Tabela 74.
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>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 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. 1.2.5, 1.2.4, 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. 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

Wymaganie	Rozdział
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2	
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.	Rozdz.
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
§ 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. 1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

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

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

Tabela 75.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
	Rok	2021	2022	
Liczebność populacji docelowej	A0	■	■	Rozdział 2.5.3 strona 34
	A1	■	■	
	B0	■	■	
Odsetek pacjentów, u których wykonuje się testy na stopień ekspresji PD-L1	B1	■	■	Rozdział 2.5.4 strona 34
	B2	■	■	
	C0	■	■	
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach NDRP $\geq 50\%$	C1	■	■	Rozdział 2.5.5 strona 35
	C2	■	■	
	Rok	■	■	
Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50% i pacjentów nietestowanych ze względu na PD-L1	D0	■	■	Rozdział 2.6.2 strona 38
	D1	■	■	
	D2	■	■	
	Rok	■	■	
Rozpowszechnienie NIWO+IPI+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	E0	■	■	Rozdział 2.6.2 strona 38
	E1	■	■	
	F0	Oszacowanie w oparciu o opinie ekspertów i badanie Schnabel 2012		
Udziały schematów stosowanych w ramach chemioterapii w I linii leczenia	F1	Uwzględnienie najtańszego schematu CTH		Rozdział 2.6.3 strona 40
	F2	Uwzględnienie najdroższego schematu CTH		
	F3	Oszacowanie w oparciu o dane z badania klinicznego		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie
Udziały terapii stosowanych w II linii leczenia	G0	Oszacowanie w oparciu o opinie ekspertów i badania epidemiologiczne	Rozdział 2.6.4 strona 42
	G1	Oszacowanie w oparciu o dane z badania klinicznego, opinie ekspertów i badania epidemiologiczne	
Czas trwania leczenia II linii chemioterapii	H0	[REDACTED]	Rozdział 2.6.4 strona 42
	H1	[REDACTED]	
Koszt badań genetycznych wykonywanych podczas kwalifikacji do PL	I0	Nie uwzględniony	Rozdział 2.7.2 strona 48
	I1	Uwzględniony	
Podanie leków stosowanych w PL oraz z katalogu chemioterapii	J0	W trybie hospitalizacji jednodniowej	Rozdział 2.7.2 strona 48
	J1	W trybie ambulatoryjnym	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wydatki płatnika publicznego

Tabela 76.
Wydatki płatnika publicznego [mln zł] – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Scenariusz nowy						Wydatki inkrementalne	
	Wydatki na NIWO		Wydatki na IPI		Wydatki całkowite		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy	Scenariusz nowy						Wydatki inkrementalne	
	Wydatki na NIWO		Wydatki na IPI		Wydatki całkowite		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Tabela 77.
Wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Scenariusz nowy						Wydatki inkrementalne	
	Wydatki na NIWO		Wydatki na IPI		Wydatki całkowite		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

A.1.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 78.
Wydatki płatnika publicznego [mln zł] – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Scenariusz nowy						Wydatki inkrementalne	
	Wydatki na NIWO		Wydatki na IPI		Wydatki całkowite		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	Scenariusz nowy						Wydatki inkrementalne	
	Wydatki na NIWO		Wydatki na IPI		Wydatki całkowite		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	■
■■■■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 79. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Scenariusz nowy						Wydatki inkrementalne	
	Wydatki na NIWO		Wydatki na IPI		Wydatki całkowite		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
■■■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■■■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	■
■■■■■■■■■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	Scenariusz nowy						Wydatki inkrementalne	
	Wydatki na NIWO		Wydatki na IPI		Wydatki całkowite		Wydatki całkowite	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
■	■	■	■	■	■	■	■	■

A.1.4. Podsumowanie

[Redacted content]

A.2. Epidemiologia

W celu odnalezienia danych niezbędnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono aktualizacji przeszukań zamieszczonych w analizach wpływu na budżet dla leków Keytruda® oraz Alecensa® [32, 33]. Wykorzystaną strategię przeszukania bazy PubMed oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL), a także otrzymane wyniki zaprezentowano poniżej (Tabela 80, Tabela 81, Tabela 82).

Tabela 80.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed (Alecensa – aktualizacja przeszukania)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	954 936

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	4 745 801
#3	"Lung Neoplasms"	219 740
#4	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NDRP OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	77 778
#5	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR crosssectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	4 988 077
#6	#1 AND #2	398 613
#7	(#6 OR #3 OR #4) AND #5	104 669
#8	Poland OR Polish	367 790
#9	#7 AND #8	1 333
#10	Filters: Publication date from 2017/12/01	258
Data przeszukania: 16.09.2020		

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed (Keytruda – aktualizacja przeszukania)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	955 059
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	4 746 520
#3	#1 AND #2	398 672
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	234 111
#5	#3 OR #4	406 373
#6	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	77 781
#7	#5 OR #6	406 919
#8	"first line" OR "1st line" OR "1 line" OR "I line"	84 754
#9	(stage OR degree OR level) AND (IIIB OR IV OR IIIB/IV OR IIIB-IV)	175 997
#10	#7 AND #9	11 920
#11	#10 AND #8	1 154
#12	"2018/01/01"[Date – Publication]	262
Data ostatniego przeszukania: 16.09.2020		

Tabela 82.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Główna Biblioteka Lekarska

Zapytanie / słowo klucz	Nowe wyniki
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	13
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - KLASYFIKACJA	17
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - LECZENIE	243

Zapytanie / słowo klucz	Nowe wyniki
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - FARMAKOTERAPIA	298
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - DIAGNOSTYKA	158
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - GENETYKA	119
Data ostatniego przeszukania: 22.09.2020	

Łącznie odnaleziono 1368 publikacji. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 108 publikacji (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Finalnie do dalszej analizy włączono 11 badań.

Przebieg selekcji badań, w tym liczbę badań naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach przeglądu systematycznego zamieszczono w poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii NDRP odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych

