

Cemiplimab (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca



Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]: koncepcja analizy, gromadzenie i opracowywanie danych wejściowych do analizy, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, budowa kalkulatora, analiza danych, dyskusja i wnioski

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Sanofi Aventis Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o. o.

ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa

Tel.: +48 22 280 07 62

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wstęp.....	6
1.1 Cel analizy.....	6
1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	6
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy	9
2.3 Horyzont analizy.....	10
2.4 Populacja	10
2.5 Efekty zdrowotne	12
2.6 Analizowane koszty	13
2.6.1 Koszty leków.....	13
2.6.1.1 Cemiplimab	13
2.6.1.2 Pembrolizumab.....	14
2.6.2 Koszty leczenia w programie lekowym	14
2.7 Czas leczenia w PL	15
2.8 Dyskontowanie.....	16
2.9 Analiza wrażliwości	17
2.10 Analiza progowa	19
2.11 Podsumowanie tabelaryczne założeń.....	19
2.12 Walidacja.....	20
3 Wyniki	22
3.1 Analiza podstawowa	22
3.2 Analiza wrażliwości	23
4 Ograniczenia	26
5 Dyskusja.....	27
5.1 Metody.....	27
5.2 Wyniki.....	27
5.3 Wyniki innych analiz	28
6 Wnioski	30
7 Aneks	31
7.1 Przegląd badań użyteczności	31
7.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	35
7.3 Opis modelu	41
7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	42
Spis rysunków.....	44

Spis tabel	45
Bibliografia	46

Wykaz skrótów i akronimów

ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
■	■
CUR	iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EQ-5D	kwestionariusz EuroQol-5 Dimension
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PL	program lekowy
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ROS1	receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>receptor tyrosine kinase</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
ZIN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena ekonomiczna stosowania cemiplimabu (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 w ramach funkcjonującego programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. [REDACTED]

Metodyka

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono [REDACTED] oraz z dwóch perspektyw - perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjenta).

W analizie uwzględniono koszty leków, diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych, scenariuszową analizę wrażliwości oraz analizę progową.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Libtayo® oraz bez RSS.

Wyniki

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ z uwagi na brak kosztów pacjenta ponoszonych na leczenie w ramach programu lekowego.

W scenariuszu z RSS koszt terapii cemiplimabem wynosi [REDACTED]/pacjenta, [REDACTED] bez RSS [REDACTED]/pacjenta. W scenariuszu [REDACTED], przy czym należy podkreślić, iż prawdopodobieństwo przyjęcia finalnych warunków refundacji bazujących na wskazanym scenariuszu bez RSS, pomimo zaproponowania mechanizmu obniżającego cenę przez wnioskodawcę, jest bardzo niewielkie.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty oparte o zmianę czasu leczenia, a uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania o opłacalności terapii lekiem Libtayo® względem terapii lekiem Keytruda®.

Wnioski

Terapia cemiplimabem (Libtayo®) [REDACTED] w scenariuszu uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka dla leku Libtayo®. Leczenie cemiplimabem wiąże się z [REDACTED]

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania cemiplimabu (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDAKTOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6.

Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto [REDAKTOWANE]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (APD 2022).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDAKTOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia
Interwencja	Cemiplimab
Komparator	[REDAKTOWANE]
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Bezpośrednie koszty medyczne Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR)

1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskodawca ubiega się o refundację cemiplimabu (Libtayo®) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca”.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523), dalej zwana „ustawą o refundacji” Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagro-

dzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,

- b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
 - 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Mając na uwadze wnioskowaną kategorię dostępności tj. program lekowy oraz udowodnioną skuteczność Libtayo® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, a zatem nowotworu złośliwego, spełniony jest warunek określony w art. 14 pkt 1 ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca ubiega się o objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego poprzez objęcie refundacją cemiplimabu w ramach programu lekowego B.6. Z uwagi na obecność leku Libtayo na liście leków refundowanych i finansowanie w ramach programu lekowego B.125 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem”, utworzona została grupa limitowa 1231.0, Cemiplimab, tym samym nie ma konieczności utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej. Mając na uwadze powyższe, wnioskowane warunki refundacji obejmują finansowanie produktu leczniczego Libtayo® we wnioskowanym wskazaniu w ramach obecnej grupy limitowej.

Proponowane warunki finansowania są tożsame z ceną obecnie obowiązującą dla Libtayo® zgodnie z aktualną decyzją refundacyjną.

Tab. 2. Cena leku Libtayo® i Keytruda® (MZ 2022) oraz szczegóły RSS dla leku Libtayo®.

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt NFZ [zł]
Cena na obwieszczeniu MZ					
Libtayo®, 1 fiolka 350 mg	21 300,00	23 004,00	24 154,20	24 154,20	24 154,20
Keytruda®, 1 fiolka, 4 ml, 25mg/ml	14 039,48	14 082,64	14 786,77	14 786,77	14 786,77
Cena z RSS					
Libtayo®, 1 fiolka 350 mg	■	■	■	■	■

Tab. 3. Miesięczny koszt leku.

Lek	Wariant	Miesięczny koszt leku brutto [zł]
Libtayo®	Obwieszczenie MZ 2022	35 009,21
	Wariant z RSS	■
Keytruda®	Obwieszczenie MZ 2022	42 864,03
	Na podstawie danych ze sprawozdań NFZ	20 105,07

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Przeprowadzono analizę [REDAKTOWANE] w oparciu o dowody przytoczone w analizie klinicznej (AK 2022), wskazujące na [REDAKTOWANE] we wskazaniu wynikającym z treści proponowanego programu lekowego.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących cemiplimab z pembrolizumabem. Wyniki porównania pośredniego wykazały [REDAKTOWANE] w populacji pacjentów z NDRP [REDAKTOWANE] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem [REDAKTOWANE] w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj.:

- przeżycia ogólnego [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- przeżycia wolnego od progresji choroby [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu było możliwe do przeprowadzenia w zakresie punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jak i zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym.

Szczegółowe informacje odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa zamieszczono w analizie klinicznej dołączonej do wniosku (AK 2022).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą

jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Mając na względzie powyższe okoliczności w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. „w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

W oparciu o zapisy proponowanego programu lekowego, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Założony w analizie czas leczenia będzie wyznaczał horyzont czasowy analizy. Po zakończeniu terapii ocenianymi interwencjami leczenie pacjentów jest identyczne. Tym samym wydłużenie horyzontu nie będzie prowadziło do zmiany wniosków z analizy.

Uzasadnienie przyjętych założeń odnoszących się do czasu leczenia opisano szczegółowo w rozdziale 2.6.2.

2.4 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu do leczenia pierwszej linii przy użyciu cemiplimabu lub pembrolizumabu, mogą być kwalifikowani chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 spełniający poniższe kryteria:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

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

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

Liczebność populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia w Polsce oszacowano w analizie wpływu na budżet (BIA 2022).

2.5 Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podjęto decyzję o oszacowaniu efektów zdrowotnych pod postacią QALY, tj. wykorzystano preferowaną miarę efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

Oszacowanie efektów zdrowotnych w postaci QALY wymaga określenia użyteczności stanu zdrowia populacji docelowej. Założono brak różnicy użyteczności między pacjentami leczonymi cemiplimabem i pembrolizumabem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Tym samym założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjentów leczonych każdym z leków będzie na poziomie użyteczności obserwowanej dla stanu wolnego od progresji populacji docelowej. Wartości użyteczności dla stanu wolnego od progresji w populacji docelowej poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016). Metodologię przeglądu opisano w aneksie 7.1.

W ramach wykonanego wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący badań użyteczności dla pacjentów z rakiem płuca (Blom 2020) oraz analizę Rui 2022. Na podstawie wyników tego przeglądu zidentyfikowano 2 badania raportujące użyteczność stanu zdrowia w okresie do progresji choroby (PFS) w populacji z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (Chouaid 2013 i Limwattananon 2018).

Badanie Chouaid 2013 było badaniem zakwalifikowanym w ramach przeglądu systematycznego i wykorzystanym w analizie wrażliwości złożonej do AOTMiT dla leku Keytruda® (AWA 2019). Agencja nie wniosła uwag do przeprowadzonego przeglądu użyteczności. W analizie podstawowej dla Keytruda® ostatecznie wykorzystano niepublikowane dane z badania klinicznego pembrolizumabu (dane zaczerpnięte). Badanie Chouaid 2013 obejmowało 263 pacjentów z zaawansowanym (IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca z Europy, Kanady, Australii i Turcji. Użyteczność stanu bez progresji choroby określono na podstawie danych od 111 pacjentów. Badanie Limwattananon 2018 jest badaniem w populacji azjatyckiej a użyteczność w stanie PFS była określona na podstawie danych od 28 pacjentów. Na potrzeby analizy Rui 2022 oszacowano użyteczność w stanie PFS na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania klinicznego, przeprowadzonego w populacji chińskiej. Biorąc pod uwagę liczebność próby i dobór etniczny populacji podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Chouaid 2013 do oszacowania efektów zdrowotnych w niniejszej analizie. Choć należy wskazać, że wartość użyteczności dla stanu PFS była na zbliżonym poziomie i nie różniła się znacznie pomiędzy badaniami.

Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) oszacowano jako iloraz kosztu całkowitego i QALY.

Tab. 4. Użyteczność stanu zdrowia bez progresji.

Publikacja	N	Użyteczność stanu PFS (95%CI)
Chouaid 2013	111	0,71 (0,67; 0,76)
Limwattananon 2018	28	0,68 (0,62; 0,74)
Rui 2022	45	0,75 (0,71; 0,85)

2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy będą szacowane koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, tj. koszty leków.

Ponadto analizowano koszty podania z uwagi na możliwe różnice w tych kosztach wynikające z innego harmonogramu dawkowania leków dopuszczanego poprzez ChPL.

Dodatkowo w ramach minimalizacji oszacowano pozostałe koszty PL, tj.:

- koszt monitorowania i diagnostyki, w tym:
 - koszt diagnostyki
 - koszt porad ambulatoryjnych.

Odstąpiono od szacowania kosztów zdarzeń niepożądanych z uwagi na brak różnicy w bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków (AK 2022).

2.6.1 Koszty leków

2.6.1.1 Cemiplimab

Lek Libtayo® znajduje się na liście leków refundowanych i jest dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego B.125 (MZ 2022).

Koszt leku Libtayo® oszacowano na podstawie ceny z obwieszczenia (scenariusz bez RSS) oraz informacji o instrumencie dzielenia ryzyka (RSS) przekazanym przez wnioskodawcę (scenariusz z RSS) (Tab. 5). Zgodnie z przekazaną informacją RSS polega

Tab. 5. Koszt leku Libtayo®.

Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt NFZ [zł]
Scenariusz bez RSS					
1 fiolka 350 mg	21 300,00	23 004,00	24 154,20	24 154,20	24 154,20
Scenariusz z RSS					
1 fiolka 350 mg	■	■	■	■	■

2.6.1.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab (Keytruda®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” i B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”. Zalecane dawkowanie zgodnie z ChPL to 200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni (ChPL Keytruda®).

Wykonano oszacowanie kosztu pembrolizumabu ponoszonego przez NFZ na podstawie danych z:

- uchwały Rady NFZ dotyczącej IV kwartału 2021 zawierającej informację o liczbie zrefundowanych mg pembrolizumabu w ramach programu lekowego B.6 i B.59 w 2021 (NFZ 2021a);
- komunikatu NFZ zawierającego informację o kwocie refundacji leku Keytruda® w 2021 (NFZ 2021b).

Oszacowany koszt mg pembrolizumabu na podstawie danych NFZ (Tab. 6) jest znacząco niższy niż koszt mg pembrolizumabu z obwieszczenia MZ (Tab. 7). Dla zachowania rzetelności oszacowań biorąc pod uwagę dysproporcje kosztów w źródłach danych przyjęto konserwatywne podejście przyjmując w analizie koszt pembrolizumabu oszacowany na podstawie danych NFZ.

Tab. 6. Koszt pembrolizumabu na podstawie danych NFZ (NFZ 2021a, NFZ 2021b).

Substancja czynna	Kwota refundacji [zł]	Liczba rozliczonych jednostek	Koszt 1 jednostki (mg) [zł]
Pembrolizumab	285 304 690,13	4 113 608,28	69,35631

Tab. 7. Cena leku Keytruda® (pembrolizumab) według obwieszczenia MZ (MZ 2022).

Opakowanie	Limit za opakowanie [zł]	Limit za mg [zł]
1 fiolka, 4 ml, 25mg/ml	14 786,77	147,8677

2.6.2 Koszty leczenia w programie lekowym

Koszt kwalifikacji do programu lekowego jest taki sam dla obu leków tym samym odstępiono od uwzględnienia tego kosztu w ramach niniejszej analizy.

Na koszt leczenia w PL B.6 składa się koszt diagnostyki i monitorowania leczenia (ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym). Ponadto pacjent będący w programie lekowym odbywa regularne porady ambulatoryjne związane z monitorowaniem stanu zdrowia oraz podaniem leku.

Liczbę porad określono na podstawie:

- zapisów programu lekowego,
- i ChPL podawanych leków.

Zarówno lek Libtayo® oraz lek Keytruda® są podawane podczas 30-minutowego wlewu dożylnego. Taki wlew może być rozliczony poprzez poradę ambulatoryjną związaną z wykonaniem

programu lekowego. Lek Libtayo® jest podawany w dawce 350 mg co 3 tygodnie (ChPL Libtayo®), natomiast lek Keytruda® może być podawany w dawce 200 mg raz na 3 tygodnie lub w dawce 400 mg raz na 6 tygodni (ChPL Keytruda®). Na potrzeby niniejszej analizy założono, że lek Keytruda® będzie podawany raz na 6 tygodni. Przyjęte założenie jest założeniem konserwatywnym. Przyjęcie alternatywnego założenia o stosowaniu leku Keytruda® co 3 tygodnie wiązałoby się ze zwiększeniem kosztów monitorowania terapii poprzez zwiększenie liczby porad ambulatoryjnych.

Zgodnie z harmonogramem programu lekowego większość badań diagnostycznych dla pacjentów leczonych lekiem Libtayo® powinna być [REDAKTOWANE]. Tym samym badania diagnostyczne związane z terapią lekiem Libtayo® mogą być wykonywane podczas porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leku. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku terapii lekiem Keytruda®. Pacjenci leczeni lekiem Keytruda® mogą mieć wykonywane badania diagnostyczne podczas porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leku. Stąd też założono, że wykonywanie badań diagnostycznych nie wiąże się z dodatkowymi poradami.

Jednostkowe koszty podania leku, diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia w ramach programu lekowego podsumowano w (Tab. 8).

Tab. 8. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 71/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ryczałt roczny)	3 927,00	3 927,00

* 1 punkt = 1 zł

2.7 Czas leczenia w PL

Horyzont czasowy analizy jest zgodny z czasem leczenia. Według zapisów programu lekowego terapia pembrolizumabem lub cemiplimabem jest prowadzona do wystąpienia progresji choroby lub zdarzeń (w tym działań niepożądanych) uniemożliwiających kontynuację terapii.

Zgodnie z programem lekowym kryteria wyłączenia z programu to:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Głównym czynnikiem decydującym o zakończeniu leczenia jest progresja choroby. Stąd też czas leczenia określono na podstawie informacji o medianie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniach klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej (AK 2022). Wyeks-
trahowano dane o medianie PFS z badania cemiplimabu i badań pembrolizumabu (Tab. 9).

Tab. 9. Mediana PFS w badaniach cemiplimabu i pembrolizumabu.

Substancja czynna	Cemiplimab	Pembrolizumab		
Badanie	EMPOWER-Lung 1	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042	
N	563	305	599	
Stopień	IIIB (15%) IV (85%)	IV (100%)	IIIB (12%) IV (88%)	
Mediana PFS (IQR) (miesiące)	8,2 (6,1; 8,8)	10,3 (6,6; NE)	7,1 (5,9; 9,0)	

2.8 Dyskontowanie

Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

2.9 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zaplanowano scenariusze dla wartości niepewnych, o dużym wpływie na wyniki analizy. Porównywane technologie lekowe różnicuje koszt leku, stąd też znaczenie dla kosztów ma czas leczenia. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusze związane z:

- modyfikacją parametrów wpływających na czas leczenia w PL;
- zmianą schematu dawkowania pembrolizumabu.

W Tab. 10 zamieszczono listę scenariuszy analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

W analizie występuje kilka parametrów, których zmianę przetestowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

2.10 Analiza progowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ 2012) w ramach analizy ekonomicznej, [REDACTED]

Ponadto zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ 2021) [REDACTED]

Tym samym cena progowa w niniejszej analizie [REDACTED]

2.11 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 11. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ i wspólna	Rozdział 2.2
Horyzont czasowy	[REDACTED]	Rozdział 2.3
Dyskontowanie	[REDACTED]	Rozdział 2.6.2
Efekt kliniczny		
Skuteczność	[REDACTED]	Rozdział 2.1
Bezpieczeństwo	[REDACTED]	
Koszty		
Koszt NFZ (1 fiolka, 350 mg) Libtayo® bez RSS [zł]	24 154,20	Rozdział 2.6.1.1
Koszt NFZ (1 fiolka, 350 mg) Libtayo® z RSS [zł]	[REDACTED]	
Koszt NFZ mg pembrolizumabu [zł]	69,35631	Rozdział 2.6.1.2
Koszt porady ambulatoryjnej	108,16	Rozdział 2.6.2
Koszt diagnostyki w PL (ryczałt roczny)	3 927,00	
Częstotliwość porad ambulatoryjnych: cemiplimab	Co 3 tygodnie	Rozdział 2.6.2
Częstotliwość porad ambulatoryjnych: pembrolizumab	Co 6 tygodni	
Czas leczenia	[REDACTED]	Rozdział 2.7
Użyteczności		
Użyteczność stanu PFS	0,71	Rozdział 2.5

2.12 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne. Nie odnaleziono błędów.

Walidacja konwergencji

Odnaleziono 1 analizę ekonomiczną zawierającą porównanie cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza Kuznik 2021 była analizą użyteczności kosztów. Skuteczność określono na podstawie wyników porównania pośredniego. Wyniki analizy wskazywały na dodatkowe pozytywne efekty zdrowotne dla terapii cemiplimabem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. W analizie Kuznik 2021 miesięczny koszt leku cemiplimab (13 181 dolarów = 53 251 zł)¹ stanowił 92% miesięcznego kosztu leku pembrolizumab (14 296 dolarów = 57 756 zł)¹, w niniejszej analizie w wariancie z RSS stosunek miesięcznego kosztu leku cemiplimab ([REDACTED]) do miesięcznego kosztu leku pembrolizumab (20 103 zł). [REDACTED]

Terapia była efektywna kosztowo (ICUR= 68 tys. dolarów/QALY) biorąc pod uwagę próg efektywności kosztowej wynoszący 100 tys. dolarów za QALY.

Wykonując uproszczone oszacowanie zakładające:

- dodatkowe efekty zdrowotne (1 QALY) oraz czas leczenia (równy PFS) oszacowany w modelu Kuznik 2021;
- miesięczny koszt cemiplimabu i pembrolizumabu w Polsce;
- pominięcie innych kosztów niż koszty leków jako mniej znaczących (koszty te odpowiadały za 14% różnicy pomiędzy lekami w koszcie całkowitym, co spowodowane było wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów);

przybliżona wartość współczynnika efektywności kosztowej dla terapii cemiplimabem względem terapii pembrolizumabem wynosiłaby ok. [REDACTED]

Walidacja zewnętrzna

¹ 1 dolar = 4,04 zł (średni kurs NBP z 04.01.2022)

[Redacted content]

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Terapia lekiem Libtayo® [redacted]
 [redacted] Brak uwzględnienia RSS [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Oszacowana cena progowa to [redacted] zł za opakowanie leku Libtayo®. Wnioskowana cena leku Libtayo® wynosząca [redacted] zł netto za opakowanie [redacted]
 [redacted]

Tab. 12. Wyniki analizy scenariusz podstawowy.

[redacted]

Tab. 13. Oszacowanie ceny progowej leku Libtayo®: scenariusz podstawowy.

Progowa cena zbytu netto [zł]	Wnioskowana cena zbytu netto z RSS [zł]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tab. 14. Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	QALY	[redacted]	[redacted]
Libtayo®: wariant z RSS	0,49	[redacted]	[redacted]
Libtayo®: wariant bez RSS	0,49	[redacted]	[redacted]
Keytruda®	0,49	[redacted]	[redacted]

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założeń dotyczących czasu leczenia oraz sposobu dawkowania leku Keytruda® nie wpłynęła na wnioski z analizy.

Stąd też wnioski o opłacalności terapii powinny być wyciągane na podstawie wyników wariantu z RSS.

W scenariuszu z RSS dla leku Libtayo® terapia

Wyniki oszacowania ceny progowej zamieszczono w Tab. 15 natomiast wartości CUR w Tab. 16.

Tab. 15. Oszacowanie ceny progowej: scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Cena zbytu netto [zł]
Zwiększony czas leczenia	
Zmniejszony czas leczenia	
Zmieniony schemat dawkowania leku Keytruda®	

Tab. 16. Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości.

Scenariusz	QALY	Koszt całkowity [zł]	CUR [zł/QALY]
Zwiększony czas leczenia			
Libtayo®: wariant z RSS	0,61		
Libtayo® wariant bez RSS	0,61		
Keytruda®	0,61		
Zmniejszony czas leczenia			
Libtayo®: wariant z RSS	0,35		
Libtayo® wariant bez RSS	0,35		
Keytruda®	0,35		
Zmieniony schemat dawkowania leku Keytruda®			
Libtayo®: wariant z RSS	0,49		
Libtayo® wariant bez RSS	0,49		
Keytruda®	0,49		

Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.

	Libtayo®		Keytruda®		Różnica	
	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz podstawowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusze analizy wrażliwości						
Zwiększony czas leczenia	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmniejszony czas leczenia	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmieniony schemat dawko- wania leku Keytruda®	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.

	Libtayo®		Keytruda®		Różnica	
	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz podstawowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusze analizy wrażliwości						
Zwiększony czas leczenia	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmniejszony czas leczenia	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmieniony schemat dawkowania leku Keytruda®	████████	████████	████████	████████	████████	████████

4 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak danych odnośnie czasu leczenia pembrolizumabem w PL. Takie dane do chwili obecnej nie zostały opublikowane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na wpływ czasu leczenia na koszty terapii parametr ten był przedmiotem analizy wrażliwości. Zmiana założeń nie zmieniła wniosków z analizy.

5 Dyskusja

5.1 Metody

Opłacalność terapii lekiem Libtayo® (cemiplimab [REDACTED])

Wyniki analizy klinicznej wskazują na [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki z perspektywy wspólnej są takie same jak z perspektywy płatnika z uwagi na brak kosztów ponoszonych przez pacjenta na leczenie w ramach programu lekowego, dlatego analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Koszty monitorowania i diagnostyki zostały określone na podstawie zapisów programu lekowego oraz biorąc pod uwagę zapisy ChPL.

5.2 Wyniki

W niniejszym rozdziale opisano wyniki z perspektywy płatnika. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika z uwagi na kategorię refundacyjną i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców.

Terapia lekiem Libtayo® (cemiplimab) po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka jest [REDACTED]

[REDACTED] Koszty leków stanowią ponad [REDACTED] kosztów całkowitych dla terapii. Koszty diagnostyki i monitorowania przy założeniu dawkowania pembrolizumabu co 6 tygodni są nieznacznie większe dla terapii cemiplimabem, co wynika z częstszego podania leku (co 3 tygodnie). Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) dopuszcza podawanie leku raz na 3 tygodnie w dawce 200 mg lub raz na 6 tygodni w dawce 400 mg. W niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie, że lek podawany będzie co 6 tygodni. Przyjęcie założenia o dawkowaniu leku Keytruda® co 3 tygodnie prowadzi do zrównania kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „ [REDACTED]

5.3 Wyniki innych analiz

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodnie z metodyką opisaną w aneksie (7.2).

Odnaleziono dwie analizy ekonomiczne dla cemiplimabu w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 \geq 50%, zawierające wyniki porównania z pembrolizumabem (Liu 2021, Kuznik 2021).

Analizę Liu 2021 przeprowadzono z perspektywy płatnika w USA. Komparatorami dla cemiplimabu był pembrolizumab i atezolizumab. Wykorzystano model Markova z 4 stanami zdrowia: PFS, progresja choroby, choroba terminalna, zgon. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywo-tnym. Efekty zdrowotne i koszty dyskontowano przyjmując stopę dyskontową na poziomie 3%. Dane dotyczące skuteczności cemiplimabu pochodziły z badania EMPOWER-Lung 1, natomiast dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Zgodnie z wynikami analizy Liu 2021 stosowanie cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem wiązało się z zyskiem QALY na poziomie 0,44. Terapia cemiplimabem względem terapii pembrolizumabem była droższa o 23 tys. dolarów, a inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł 53 tys. dolarów (terapia kosztowo-efektywna). Analiza probabilistyczna wykazała, że cemiplimab w porównaniu z pembrolizumabem był technologią kosztowo-efektywną w 71% iteracji i dominującą w 12% iteracji. Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że kluczową rolę w określeniu efektywności kosztowej ocenianych technologii odgrywała ich cena (Liu 2021).

Liu i wsp. przeprowadzili porównanie sieciowe, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie PFS.

Analizę Kuznik 2021 przeprowadzono z perspektywy płatnika w USA. Komparatorami dla cemiplimabu były chemioterapia i pembrolizumab. Wykorzystano model oparty na krzywych przeżycia. Analizę przeprowadzono w horyzoncie 30 lat. Efekty zdrowotne i koszty dyskontowano przyjmując stopę dyskontową na poziomie 3%. Dane dotyczące skuteczności dla cemiplimabu pochodziły z badania EMPOWER-Lung 1, natomiast dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042.

Zgodnie z wynikami analizy Kuznik 2021 stosowanie cemiplimabu wiązało się zyskiem zdrowotnym względem pembrolizumabu na poziomie 1 QALY. Terapia cemiplimabem wiązała się

z kosztem większym o 68 tys. dolarów w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł 68 tys. dolarów/QALY. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej cemiplimabu względem pembrolizumabu wyniosło 62% i 76% odpowiednio dla prognozy wynoszącej 100 tys. i 150 tys. dolarów. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie Kuznik 2021 miesięczny koszt leku cemiplimab (13 181 dolarów = 53 251 zł)² stanowił 92% miesięcznego kosztu leku pembrolizumab (14 296 dolarów = 57 756 zł)², [REDACTED]

Wykonując uproszczone oszacowanie zakładające:

- dodatkowe efekty zdrowotne (1 QALY) oraz czas leczenia (równy PFS) oszacowany w modelu Kuznik 2021;
- miesięczny koszt cemiplimabu i pembrolizumabu w Polsce;
- pominięcie innych kosztów niż koszty leków jako mniej znaczących (koszty te odpowiadały za 14% różnicy pomiędzy lekami w koszcie całkowitym, co spowodowane było wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów);

przybliżona wartość współczynnika efektywności kosztowej dla terapii cemiplimabem względem terapii pembrolizumabem wynosiłaby ok. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

² 1 dolar = 4,04 zł (średni kurs NBP z 04.01.2022)

6 Wnioski

Terapia cemiplimabem (Libtayo®) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 Aneks

7.1 Przegląd badań użyteczności

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (Rozporządzenie MZ 2021).

Wykonano przegląd użyteczności w oparciu o strategię opisaną w analizie ekonomicznej dla leku Keytruda® (pembrolizumab) złożonego do AOTMiT na potrzeby refundacji w populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (AWA 2019).

Agencja oceniła metodykę przeglądu jako prawidłową. Zmodyfikowano strategię poprzez zawężenie wyszukiwania do badań użyteczności zalecaną w wytycznych metodą EQ-5D (AOTMiT 2016).

W procesie wyszukiwania wykorzystano strategię dla bazy MEDLINE (Tab. 19), zawężając okres publikacji od daty odcięcia opisanej w raporcie dla leku Keytruda®, tj. po 25.03.2019 (AWA 2019). Tym samym poszukiwano publikacji spełniających kryteria wyszukiwania opublikowane po dacie odcięcia dla wyszukiwania z raportu dla leku Keytruda®. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.05.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (i). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

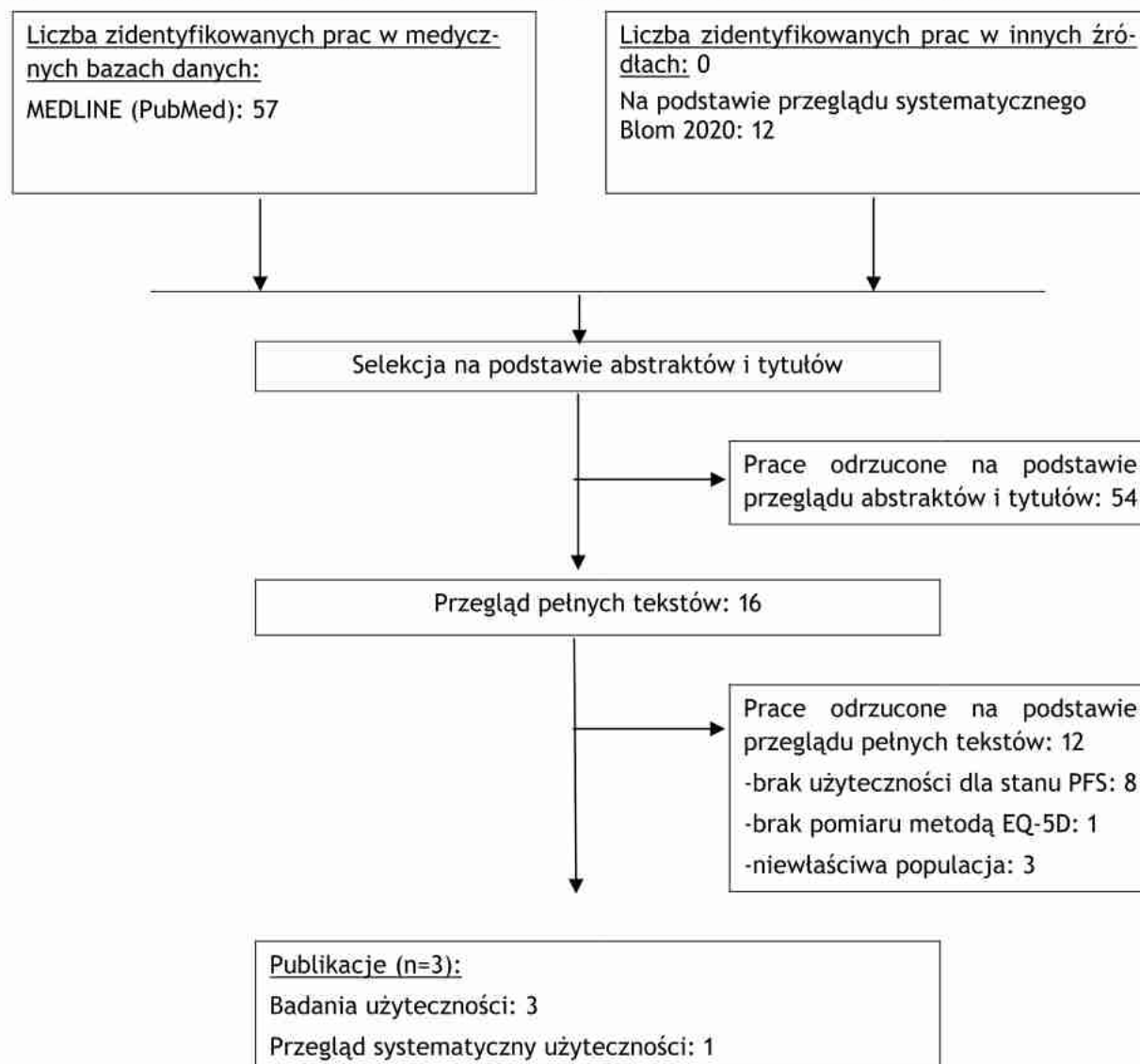
<i>Metoda badania:</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Kwestionariusz</i>	EQ-5D
<i>Populacja:</i>	pacjenci niedrobnokomórkowym rakiem płuca
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 21) opisano w rozdziale 5.3. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 27.

Tab. 19 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 26.05.2022.

#1	NSCLC	84 561
#2	"non-small cell lung cancer"	69 320
#3	"non-small cell lung carcinoma"	5 208
#4	"lung cancer"	188 141
#5	"lung carcinoma"	84 974
#6	"lung tumour"	1 031
#7	"lung tumor"	7 108
#8	"lung neoplasm"	568
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	214 738
#10	eq-5d	10 737
#11	"eq 5d"	10 737
#12	Euroqol	7 439
#13	#10 or #11 or #12	14 017
#14	#9 and #13	144
#15	#9 and #13 Filters: from 2019/3/25 - 3000/12/12	57

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 20 Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Erbaycu AE, Goksel T, Eser E, Gursul KK, Basarik B, Oz A, et al. The assessment of the effect of changes in lung cancer follow-up period on the quality of life using EQ-5D questionnaire and follow data (AKAYAK-1 multicenter project). <i>Int J Hematol Oncol (UHOD)</i> . 2018;28(1):1-10.	Brak użyteczności dla stanu PFS.
Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. <i>Thorax</i> . 2010 Oct;65(10):903-7.	[REDACTED]. Brak użyteczności dla stanu PFS.
Kuehne N, Hueniken K, Xu M et al. Longitudinal Assessment of Health Utility Scores, Symptoms and Toxicities in Patients with Small Cell Lung Cancer Using Real World Data. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2022;23(2):e154-e64.	Populacja pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC).
Liu L, Wei Y, Teng Y, Yan J, Li F, Chen Y. Health-Related Quality of Life and Utility Scores of Lung Cancer Patients Treated with Traditional Chinese Medicine in China. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2022;16:297-306.	Populacja chińska.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Manser RL, Wright G, Byrnes G, Hart D, Conron M, Carter R, McLachlan SA, Campbell DA. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2006 Aug;53(2):217-29.	[REDACTED]. Brak użyteczności mierzonej EQ-5D
Matter-Walstra K, Klingbiel D, Szucs T, Pestalozzi BC, Schwenkglenks M. Using the EuroQol EQ-5D in Swiss cancer patients, which value set should be applied? <i>Pharmacoeconomics</i> . 2014 Jun;32(6):591-9.	Brak użyteczności dla stanu PFS.
Mendoza TR, Dueck AC, Shi Q, Ma H, Zhang J, Qian Y, Cleeland CS. The contribution of pain in determining the health status of cancer patients with bone metastases: A secondary analysis of data from three Phase III registration trials. <i>Eur J Pain</i> . 2018 Mar;22(3):565-571.	Populacja pacjentów z przerzutami do kości. Brak użyteczności dla stanu PFS.
Meregaglia M, Borsoi L, Cairns J, Tarricone R. Mapping health-related quality of life scores from FACT-G, FAACT, and FACIT-F onto preference-based EQ-5D-5L utilities in non-small cell lung cancer cachexia. <i>Eur J Health Econ</i> . 2019 Mar;20(2):181-193.	Brak wyróżnienia użyteczności dla stanu PFS. Użyteczność dotyczy ogólnej populacji pacjentów
Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. <i>Patient</i> . 2017 Feb;10(1):105-115.	Brak użyteczności dla stanu PFS.
Schuette W, Tesch H, Buttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line Treatment of Stage III/IV Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. <i>BMC Cancer</i> . 2012;12:1-12.	Druga linia leczenia. Wartość użyteczności w momencie rozpoczęcia leczenia i w kolejnych punktach czasowych terapii. Brak użyteczności dla stanu PFS.
Takura T, Koike T, Matsuo Y, Sekimoto A, Mutou M. Proxy responses regarding quality of life of patients with terminal lung cancer: preliminary results from a prospective observational study. <i>BMJ Open</i> . 2022;12(2):e048232.	Populacja pacjentów z terminalnym rakiem płuca ogółem, brak użyteczności dla stanu PFS
Thongprasert S, Crawford B, Sakulbumrungsil R, Chaiyakunapruk N, Petcharapiruch S, Leartsakulpanitch J, Permsuwan U. Willingness to pay for lung cancer treatment: patient versus general public values. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2015 Jan;31(4):264-70.	Brak użyteczności dla stanu PFS.

Tab. 21. Publikacje spełniające kryteria selekcji dla badań użyteczności.

Publikacja	Przypis piśmienniczy
Blom 2020	Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020; 38: 1187-200.
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol</i> . 2013 Aug;8(8):997-1003.
Limwattananon 2018	Limwattananon C, Limwattananon S, Waleekhachonloet O, Rattanachotphanit T. Cost-effectiveness analysis of policy options on first-line treatments for advanced, non-small cell lung cancer in Thailand. <i>Lung Cancer</i> . 2018 Jun;120:91-97.
Rui 2022	Rui M, Fei Z, Wang Y, Zhang X, Ma A, Sun H, Li H. Cost-effectiveness analysis of sintilimab + chemotherapy versus camrelizumab + chemotherapy for the treatment of first-line locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in China. <i>J Med Econ</i> . 2022 Jan-Dec;25(1):618-629.

7.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania cemiplimabu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 26.05.2022;
- Embase (embase.com): 26.05.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.york.ac.uk/crd/>.

Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <https://legemiddelverket.no/>

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 22, Tab. 23,). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█) Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne
<i>Populacja:</i>	I linia leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

<i>Rodzaj interwencji:</i>	cemiplimab
<i>Komparator</i>	pembrolizumab
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

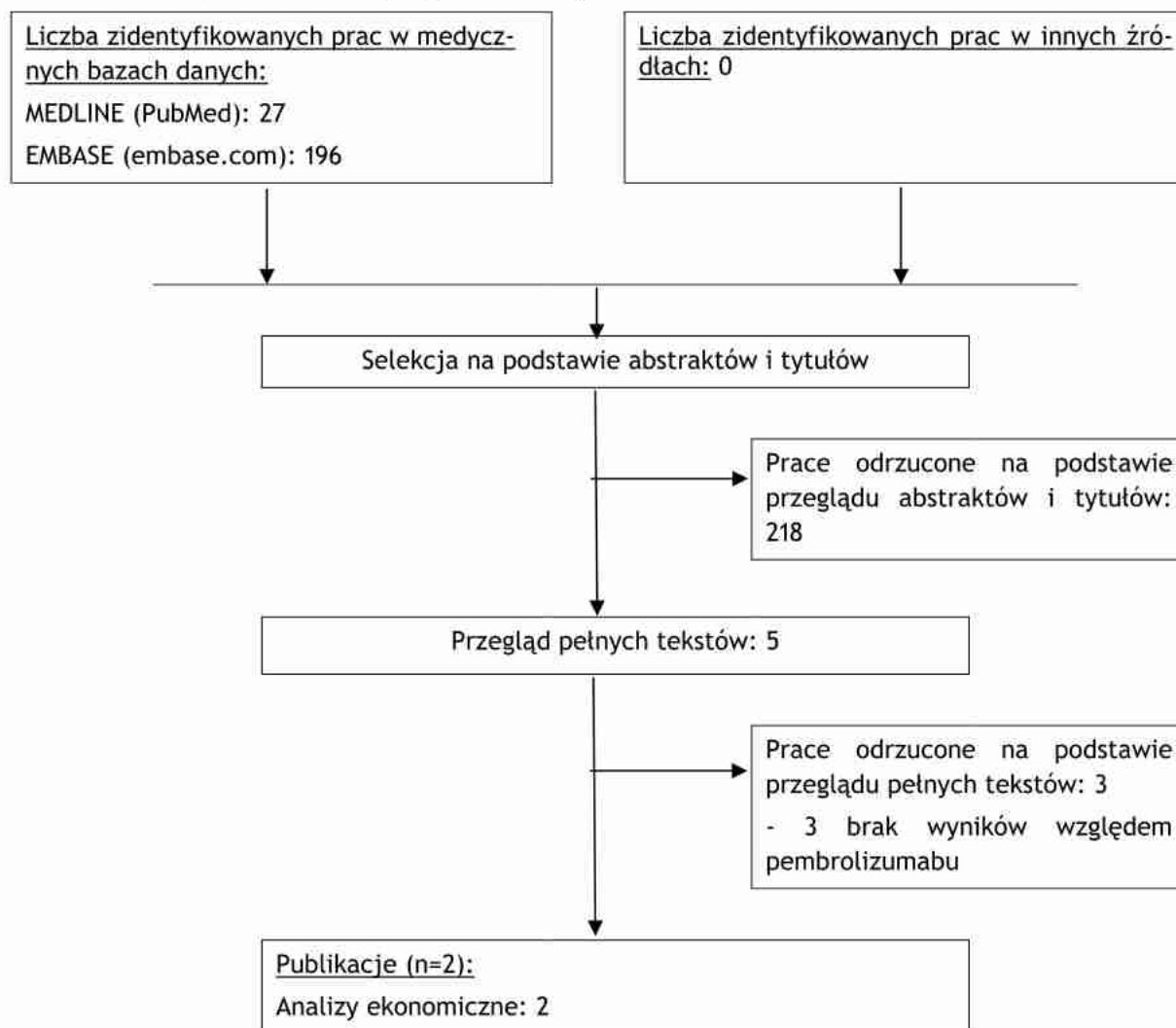
Tab. 22 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych cemiplimabu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 26.05.2022.

1	"cemiplimab"[Supplementary Concept]	90
2	"cemiplimab"[Text Word]	242
3	"REGN2810"[Text Word]	6
4	"Libtayo" [Text Word]	8
5	#1 or #2 or #3 or #4	245
6	„Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	3 065
7	„Quality of Life"[Mesh]	242 050
8	„Value of Life"[Mesh]	5 786
9	„Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	14 776
10	„Models, Economic"[Mesh]	16 112
11	„Markov Chains"[Mesh]	15 703
12	„Monte Carlo Method"[Mesh]	31 267
13	„Decision Trees"[Mesh]	11 952
14	economic*[Text Word]	754 139
15	cost*[Text Word]	821 316
16	costing*[Text Word]	6 026
17	costly[Text Word]	41 825
18	costed[Text Word]	456
19	price*[Text Word]	44 278
20	pricing*[Text Word]	6 630
21	pharmacoeconomic*[Text Word]	4 781
22	„quality of life"[Text Word]	393 820
23	qol*[Text Word]	47 187
24	hrqol*[Text Word]	21 316
25	„Quality adjusted life year*"[Text Word]	21 874
26	qaly*[Text Word]	13 013
27	cba[Text Word]	27 622
28	cea[Text Word]	25 484
29	cua[Text Word]	1 582
30	utilit*[Text Word]	244 850
31	markov*[Text Word]	33 520
32	„monte carlo"[Text Word]	64 377
33	„decision tree"[Text Word]	10 290
34	„decision model"[Text Word]	2 078
35	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	2 027 830
36	#5 and #35	27

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych cemiplimabu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 26.05.2022.

1	'cemiplimab'/exp AND [embase]/lim	985
2	'cemiplimab' AND [embase]/lim	1 033
3	'regn2810' AND [embase]/lim	53
4	'Libtayo' AND [embase]/lim	81
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 045
6	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	737 023
7	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	608 790
8	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	273
9	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	29 726
10	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	16 306
11	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	299 598
12	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	750 082
13	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	50 139
14	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 440
15	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	67 588
16	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 774
17	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	431 485
18	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	30 207
19	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	30 315
20	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	21 804
21	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	12 087
22	cea:ab,ti AND [embase]/lim	33 708
23	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 336
24	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	286 537
25	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	26 579
26	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	38 100
27	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	168 456
28	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	83 477
29	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	7 576
30	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2 367 803
31	#5 AND #30	196

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Wyniki przeglądu opisano w rozdziale 5.3. Listy badań włączonych i odrzuconych zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 24 Włączone analizy ekonomiczne.

Publikacja	Przypis
Kuznik 2021	Kuznik A, Smare C, Chen CI, et al. Cost-Effectiveness of Cemiplimab Versus Standard of Care in the United States for First-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Programmed Death-Ligand 1 Expression $\geq 50\%$. Value in Health. 2021 Epub 2021 Oct 16.
Liu 2021	Liu Q, Zhou Z, Luo X et al. First-Line ICI Monotherapies for Advanced Non-small-cell Lung Cancer Patients With PD-L1 of at Least 50%: A Cost-Effectiveness Analysis. Front Pharmacol. 2021;12:788569.

Tab. 25 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Zhang M, Liu X, Wen F, et al. First-line Cemiplimab versus Standard Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with at Least 50% Programmed Cell Death Receptor Ligand-1 Positivity: Analysis of Cost-effectiveness. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021.	Brak wyników względem pembrolizumabu
Wang L, Peng Y, Zeng X, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Cemiplimab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC with PD-L1 Expression Levels of at Least 50%. Advances in Therapy. 2021; 38: 4354-65.	Brak wyników względem pembrolizumabu
Wang L, Peng Y, Zeng X, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Cemiplimab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC with PD-L1 Expression Levels of at Least 50. Adv Ther. 2021; 38: 4354-65.	Brak wyników względem pembrolizumabu

7.3 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w niniejszym w dokumencie. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający szczegółowy opis modelu
- Parametry analizy: zawierający dane wejściowe dla modelu
- Analiza podstawowa: zawierający wyniki analizy dla scenariusza podstawowego;
- Analiza scenariuszy: zawierający wyniki analizy wrażliwości;
- Referencje: zawierający spis referencji wykorzystanych w analizie;
- Pomocnicze: zawierający pomocnicze oszacowania lub pomocnicze wartości zapewniające funkcjonalność modelu.

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 26 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. 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.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z MZ z dnia 20.04.2022.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1, 2.5
[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Przedstawiono wariant z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w med. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	Rozdział 3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.8
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 2.5 i 7.1
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.9
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądu w aneksie 7.1, 7.1
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	33
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).	39

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	6
Tab. 2. Cena leku Libtayo® i Keytruda® (MZ 2022) oraz szczegóły RSS dla leku Libtayo®.....	7
Tab. 3. Miesięczny koszt leku.	8
Tab. 4. Użyteczność stanu zdrowia bez progresji.	13
Tab. 5. Koszt leku Libtayo®.....	13
Tab. 6. Koszt pembrolizumabu na podstawie danych NFZ (NFZ 2021a, NFZ 2021b).	14
Tab. 7. Cena leku Keytruda® (pembrolizumab) według obwieszczenia MZ (MZ 2022).....	14
Tab. 8. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 71/2022/DGL).	15
Tab. 9. Mediana PFS w badaniach cemiplimabu i pembrolizumabu.	16
Tab. 10. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.	18
Tab. 11. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.	19
Tab. 12. Wyniki analizy scenariusz podstawowy.	22
Tab. 13. Oszacowanie ceny progowej leku Libtayo®: scenariusz podstawowy.....	22
Tab. 14. Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.	22
Tab. 15. Oszacowanie ceny progowej: scenariusze analizy wrażliwości.	23
Tab. 16. Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości.....	23
Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.	24
Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.	25
Tab. 19 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 26.05.2022.	32
Tab. 20 Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.	33
Tab. 21. Publikacje spełniające kryteria selekcji dla badań użyteczności.....	34
Tab. 22 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych cemiplimabu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 26.05.2022.	37
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych cemiplimabu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 26.05.2022.	38
Tab. 24 Włączone analizy ekonomiczne.	39
Tab. 25 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	40
Tab. 26 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	42

Bibliografia

- AK 2022** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza kliniczna. Warszawa 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD 2022** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022.
- AWA 2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” Zlecenie 275/2019. Analiza ekonomiczna. https://biopold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_3_ot_4331_66_cua_Keytruda_scc_2020.01.16.pdf dostęp: 2021.12.16.
- BIA 2022** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol.* 2013 Aug;8(8):997-1003.
- ChPL Keytruda®** European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Keytruda-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 2021.11.30.
- ChPL Libtayo®** European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Libtayo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 2021.11.30.
- EMPOWER-Lung 1** Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, Turk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov O, Clingan P, Sriuranpong V, Rizvi N, Gao B, Li S, Lee S, McGuire K, Chen CI, Makharadze T, Paydas S, Nechaeva M, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Gullo G, Lowy I, Rietschel P. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021 Feb 13;397(10274):592-604.
- KEYNOTE-024** 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, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
- KEYNOTE-042** Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 May 4;393(10183):1819-1830.
- Kuznik 2021** Kuznik A, Smare C, Chen CI, et al. Cost-Effectiveness of Cemiplimab Versus Standard of Care in the United States for First-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Programmed Death-Ligand 1 Expression $\geq 50\%$. *Value in Health.* 2021.

MZ 2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r dostęp: 2022.06.01.
NFZ 2021a	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 3/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html dostęp: 2022.06.01
NFZ 2021b	Narodowy Fundusz Zdrowia. Raporty refundacyjne z okresu styczeń-grudzień 2021 https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html dostęp: 2022.06.01.
PBAC 2022	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/cemiplimab-psd-nov-2021.pdf dostęp: 30.05.2022
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Zarządzenie 71/2022/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2022/DGL - zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712022dgl,7529.html , dostęp: 2022.06.01
ZIN 2021	Zorginstituut Nederland https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/verslag/2021/08/30/verslag-van-de-vergadering-van-de-wetenschappelijke-adviesraad-war-over-cemiplimab-Libtayo®/Verslag+van+de+vergadering+van+de+Wetenschappelijke+Adviesraad+over+Libtayo®.pdf [dostęp: 2021.12.17].